

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6389241号
(P6389241)

(45) 発行日 平成30年9月12日(2018.9.12)

(24) 登録日 平成30年8月24日(2018.8.24)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

請求項の数 16 (全 207 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-509054 (P2016-509054)
 (86) (22) 出願日 平成26年4月16日 (2014.4.16)
 (65) 公表番号 特表2016-516817 (P2016-516817A)
 (43) 公表日 平成28年6月9日 (2016.6.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/034312
 (87) 国際公開番号 W02014/172429
 (87) 国際公開日 平成26年10月23日 (2014.10.23)
 審査請求日 平成29年3月31日 (2017.3.31)
 (31) 優先権主張番号 61/908,859
 (32) 優先日 平成25年11月26日 (2013.11.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/813,094
 (32) 優先日 平成25年4月17日 (2013.4.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504135550
 シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー
 アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント ドライブ 10300
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 アントニア ロペス-ギロナ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92122 サン ディエゴ ジャヌアリ ブル, 8959

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌を治療するためのTORキナーゼ阻害剤及びIMiD化合物を含む組合せ療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を治療するための医薬組成物であって、TORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて含み、該TORキナーゼ阻害剤が、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、もしくはアイソトポログであるか、又は1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、もしくはアイソトポログであり、

該IMiD(登録商標)免疫調節薬が、レナリドミド又はポマリドミドである、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記癌が血行性癌であり、

任意に、該血行性癌がリンパ腫、白血病、又は多発性骨髄腫であり、

任意に、該リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、急性骨髄性白血病(AML)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、又はALK+未分化大細胞リンパ腫である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

10

20

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記リンパ腫がB細胞リンパ腫であり、

任意に、該B細胞リンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫/白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞性B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、及びリンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症から選択されるB細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記B細胞非ホジキンリンパ腫が、不応性B細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記B細胞非ホジキンリンパ腫が、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記B細胞リンパ腫が、慢性リンパ球性白血病又は小リンパ球性リンパ腫である、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記リンパ腫がT細胞リンパ腫である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記癌が、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、睾丸もしくは他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、及び脳又は中枢神経系の癌である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記癌が、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ、及びそれらの突然変異体又はアイソフォームが関係する経路と関連する癌である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記IMiD(登録商標)免疫調節薬がレナリドミドである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記IMiD(登録商標)免疫調節薬がボマリドミドである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項14】

抗CD20抗体をさらに含み、

任意に、抗CD20抗体がリツキシマブである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記TORキナーゼ阻害剤が、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、もしくはアイソトポログである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記TORキナーゼ阻害剤が、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、もしくはアイソトポログである、請求項1記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その内容全体が引用により本明細書中に組み込まれる、2013年4月17日に出願された米国仮特許出願第61/813,094号、及び2013年11月26日に提出された米国仮特許出願第61/908,859号の利益を主張する。

【 0 0 0 2 】

(1. 分野)

本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬を、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

(2. 背景)

異常なタンパク質リン酸化と疾患の原因又は結果との関係は、20年以上にわたって知られている。したがって、タンパク質キナーゼは、非常に重要な薬物標的群となっている。Cohenの文献、Nature, 1:309-315(2002)を参照されたい。様々なタンパク質キナーゼ阻害剤が、癌並びに糖尿病及び脳卒中を含む慢性炎症性疾患などの多種多様な疾患の治療において臨床的に使用されている。Cohenの文献、Eur. J. Biochem., 268:5001-5010(2001)、疾患治療用のタンパク質キナーゼ阻害剤:有望性及び問題点(Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems)、実験薬理学の手引き(Handbook of Experimental Pharmacology)、Springer Berlin Heidelberg, 167(2005)を参照されたい。

【 0 0 0 4 】

タンパク質キナーゼは、タンパク質リン酸化を触媒し、細胞シグナル伝達において重要な役割を果たす広かつ多様な酵素ファミリーである。タンパク質キナーゼは、その標的タンパク質に応じて、正又は負の調節効果を及ぼし得る。タンパク質キナーゼは、限定されないが、代謝、細胞周期進行、細胞接着、血管機能、アポトーシス、及び血管新生などの細胞機能を調節する特定のシグナル伝達経路に関与する。細胞シグナル伝達の機能不全は多くの疾患と関連しており、そのうちの最も特徴付けられているものには、癌及び糖尿病が含まれる。サイトカインによるシグナル伝達の調節、並びにシグナル分子と癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子との関連は、十分に立証されている。同様に、糖尿病及び関連状態と脱調節されたタンパク質キナーゼレベルとの関連も実証されている。例えば、Sridharらの文献、Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353(2000)を参照されたい。ウイルス感染及びそれに関連する状態もまた、タンパク質キナーゼの調節と関連付けられている。Parkらの文献、Cell 101(7):777-787(2000)。

【 0 0 0 5 】

タンパク質キナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化、及び細胞生存を含むほとんど全ての細胞プロセスを調節するので、これらは、様々な疾患状態に対する治療的介入の魅力的な標的である。例えば、タンパク質キナーゼが中心的役割を果たす細胞周期制御及び血管新生は、限定されないが、癌、炎症性疾患、異常血管新生及びそれに関連する疾患、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性症、糖尿病、肥満、並びに疼痛などの数多くの疾患状態と関連する細胞プロセスである。

【 0 0 0 6 】

タンパク質キナーゼは、癌治療の魅力的な標的となっている。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98(2002)。ヒト悪性腫瘍の発生におけるタンパク質キナーゼの関与は、以下のものによって生じ得ることが提唱されている:(1)ゲノム再配列(例えば、慢性骨髄性白血病におけるBCR-ABL)、(2)構成的に活性のあるキナーゼ活性を生じさせる突然変異、例えば、急性骨髄性白血病及び消化管腫瘍、(3)例えば、癌遺伝子RASを有する癌で見られるような、癌遺伝子の活性化又は腫瘍抑制機能の喪失によるキナーゼ活性の脱調節、(4)EGFRの場合に見られるような、過剰発現によるキナーゼ活性の脱調節、並びに(5)新生物表現型の発生及び維持の一因となり得る成長因子の異所発現。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98(2002)。

【 0 0 0 7 】

タンパク質キナーゼ経路の複雑さ、並びに様々なタンパク質キナーゼ及びキナーゼ経路の中での及びそれらの間の関係及び相互作用の複雑性の解明により、複数のキナーゼ又は

10

20

30

40

50

複数のキナーゼ経路に対する有益な活性を有する、タンパク質キナーゼ修飾因子、調節因子、又は阻害因子として作用することができる医薬品を開発することの重要性が強調されている。したがって、新規のキナーゼ修飾因子に対する必要性が依然として存在している。

【0008】

mTOR(哺乳動物のラパマイシン標的)と命名されたタンパク質は、FRAP、RAFTI、又はRAP T1とも呼ばれ、これは、2549アミノ酸のSer/Thrタンパク質キナーゼであり、細胞の成長及び増殖を調節するmTOR/PI3K/Akt経路において最も重要なタンパク質の1つであることが示されている。Georgakis及びYounesの文献、Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140(2006)。mTORは、mTORC1及びmTORC2という2つの複合体の中に存在する。mTORC1は、ラパマイシン類似体(例えば、テムシロリムス又はエベロリムス)に感受性があるが、mTORC2は、ほとんどラパマイシン非感受性である。留意すべきことに、ラパマイシンは、TORキナーゼ阻害剤ではない。いくつかのmTOR阻害剤は、癌治療の臨床試験で評価されたことがあるか又は評価されているところである。テムシロリムスは、2007年に、腎細胞癌での使用が承認され、シロリムスは、1999年に、腎移植片拒絶反応の予防のために承認された。エベロリムスは、2009年に、血管内皮成長因子受容体阻害剤で進行した腎細胞癌患者に対して、2010年に、治療を必要とするが、外科的切除の候補ではない患者における結節硬化症(TS)を伴う上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)に対して、及び2011年に、切除不能な局所進行性又は転移性疾患を有する患者における膵臓起源の進行性神経内分泌腫瘍(PNET)に対して承認された。mTORC1複合体とmTORC2複合体の両方を阻害するTORキナーゼ阻害剤に対する必要性が依然として存在している。

【0009】

DNA依存性タンパク質キナーゼ(DNA-PK)は、DNA二本鎖切断(DSB)の修復に参与するセリン/トレオニンキナーゼである。DSBは、最も致命的なDNA損傷と考えられており、内因性に又は電離放射線及び化学療法にตอบสนองして起こる(総説については、Jackson, S. P., Bartek, J.の文献、ヒト生物学及び疾患におけるDNA損傷応答(The DNA-damage response in human biology and disease.)、Nature Rev 2009; 461:1071-1078を参照されたい)。修復しないまま放置すると、DSBは、細胞周期停止及び/又は細胞死をもたらす(Hoeijmakers, J. H. J.の文献、癌を予防するためのゲノム維持機構(Genome maintenance mechanisms for preventing cancer.)、Nature 2001; 411: 366-374; van Gent, D. C., Hoeijmakers, J. H., Kanaar, R.の文献、染色体安定性とDNA二本鎖切断との関係(Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection.)、Nat Rev Genet 2001; 2: 196-206)。損傷にตอบสนองして、細胞は、そのような切断を修復するための複雑な機構を発達させてきたが、これらの機構は、治療抵抗性の基盤を形成する場合がある。非相同的末端結合(NHEJ)及び相同組換え(HR)という、DSBを修復するために使用される2つの主要な経路がある。NHEJは、DNAの切断末端を結び付け、第二の鋳型に関係なく、これらを再結合させる(Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R.の文献、DNA-PKの生と死(The life and death of DNA-PK.)、Oncogene 2005; 24: 949-961)。対照的に、HRは、忠実な修復を媒介するための鋳型を提供する娘染色分体の近接性に依存する(Takata, M., Sasaki, M. S., Sonoda, E., Morrison, C., Hashimoto, M., Utsumi, H.らの文献、DNA二本鎖切断修復の相同組換え経路及び非相同末端結合経路は、脊椎動物細胞での染色体完全性の維持において重複する役割を有する(Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells.)、EMBO J 1998; 17: 5497-5508; Haber, J. E.の文献、二本鎖切断を修復するパートナー及び経路(Partners and pathways repairing a double-strand break.)、Trends Genet 2000; 16: 259-264)。NHEJは、DSBの大部分を修復する。NHEJにおいて、DSBは、DNA-PKの触媒サブユニットに結合し、その後、それを活性化するKuタンパク質によって認識される。これは、末端処理酵素であるポリメラーゼ及びDNAリガーゼIVの動員及び活性化をもたらす(Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R.の文献、DNA-PKの生と死(The life and de

ath of DNA-PK.), Oncogene 2005; 24: 949-961)。NHEJは、DNA-PKによって主に制御されており、したがって、DNA-PKの阻害は、外因性に誘導されるDSBに対する修復応答を調節するための魅力的な手法である。NHEJ経路の構成要素が欠損している細胞は、DSB修復に欠陥があり、電離放射線及びトポイソメラーゼ毒物に対して感受性が高い(Smith, G. C. M., Jackson, S.P.による概説、DNA依存性タンパク質キナーゼ(The DNA-dependent protein kinase.), Genes Dev 1999; 13: 916-934; Jeggo, P.A., Caldecott, K., Pidsley, S., Banks, G.R.の文献、DNA二本鎖切断修復に欠陥があるチャイニーズハムスター卵巢突然変異体のトポイソメラーゼII阻害剤に対する感受性(Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II inhibitors.), Cancer Res 1989; 49: 7057-7063)。DNA-PK阻害剤は、癌細胞を治療的に誘導されるDSBに対して敏感にするという同じ効果を有することが報告されている(Smith, G. C. M., Jackson, S.P.の文献、DNA依存性タンパク質キナーゼ(The DNA-dependent protein kinase.), Genes Dev 1999; 13: 916-934)。

10

【0010】

IMiD(登録商標)免疫調節薬の作用機序は、多様かつ複雑である。IMiD(登録商標)免疫調節薬は、E3ユビキチンリガーゼ複合体の構成要素であるセレブロンに直接結合することが知られている。これらの複合体は、タンパク質恒常性を調節する。セレブロンは、IMiD(登録商標)免疫調節薬の殺腫瘍効果、並びに免疫細胞の増殖及び免疫応答の生成に重要なサイトカインIL-2の産生増強をもたらすT細胞の特定の免疫調節活性を媒介する。

20

【0011】

IMiD(登録商標)免疫調節薬は、CD4+及びCD8+ T細胞共刺激、Treg抑制、Th1サイトカイン産生、NK及びNKT細胞活性化、並びに抗体依存性細胞傷害性を通じた免疫調節効果を有する。これらの化合物は、サイトカインの中でも特に、BMSCによって分泌されるTNF、VEGF、及びFGF、IL-6、MIP1-、並びにRANKによって媒介される、抗血管新生作用、抗炎症特性、接着分子の下方調節、及び抗骨形成特性を通じて、腫瘍微小環境に干渉する。直接的な抗腫瘍効果は、サイクリン依存性キナーゼの阻害、ERG及びSPARCの変化、NFの下方調節、並びにカスパーゼ3、8、及び9の可変的阻害によって媒介される抗増殖活性によって生じる。類似の作用機序を通じて作用するが、各々のIMiD化合物は、特有の活性及び有効性プロファイルによって区別することができる。

30

【0012】

本出願の第2節におけるどの参考文献の引用又は特定も、該参考文献が本出願の先行技術であるという承認として解釈されるべきではない。

【発明の概要】

【0013】

(3. 概要)

本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬を、本明細書に記載の癌、例えば、血液癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0014】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、慢性リンパ球性白血病を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の慢性リンパ球性白血病の国際ワークショップ(IWCLL)応答定義を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、白血病を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の米国立癌研究所主催慢性リンパ球性白血病ワーキンググループ(NCI-WG CLL)応答定義を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ基準(IWC)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせ

40

50

て該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、多発性骨髄腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の多発性骨髄腫の国際統一応答基準(IURC)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、固形腫瘍を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、前立腺癌を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の前立腺癌ワーキンググループ2(PCWG2)基準を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、多形性膠芽腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の多形性膠芽腫の神経腫瘍学応答評価(RANO)ワーキンググループを達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

10

【0015】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を有する患者の生存を癌の進行なしに増加させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

【0016】

20

ある実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載の化合物である。いくつかの実施態様において、該IMiD(登録商標)免疫調節薬は、本明細書に記載の化合物である。

【0017】

本実施態様は、非限定的な実施態様を例示することが意図される詳細な説明及び実施例を参照することにより、より完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】**【0018】**

(4. 図面の簡単な説明)

【図1】(図1A)多発性骨髄腫細胞における抵抗性の獲得に対するレナリドミドと組み合わせて使用したときの化合物1の効果を示している。H929細胞を、レナリドミド、化合物1、又はレナリドミドと化合物1との組合せで連続的に処理した。細胞生存をヨウ化プロピジウム染色及びフローサイトメトリーによって評価した。(図1B)多発性骨髄腫細胞における抵抗性の獲得に対するレナリドミドと組み合わせて使用したときの化合物2の効果を示している。H929細胞を、レナリドミド、化合物2、又はレナリドミドと化合物2との組合せで連続的に処理した。細胞生存をヨウ化プロピジウム染色及びフローサイトメトリーによって評価した。

30

【0019】

【図2】HepG2コロニー形成に対する化合物1の効果を示している。HepG2細胞を寒天中にプレーティングし、化合物1とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。一元配置ANOVA、次いで、ダネットの事後検定により、DMSO対照と比べて、***p < 0.001。

40

【0020】

【図3】SK-Hep-1コロニー形成に対する化合物1の効果を示している。SK-HEP-1細胞を寒天中にプレーティングし、化合物1とともに8~10日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。一元配置ANOVA、次いで、ダネットの事後検定により、DMSO対照と比べて、***p < 0.001。

【0021】

50

【図4】HepG2コロニー形成に対する化合物1+レナリドミドの効果を示している。HepG2細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞=100%対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n=3回の3連での実験の平均を表す。対応のないt検定により、理論上の相加性と比べて、***p<0.001、**p<0.01。

【0022】

【図5】SK-Hep-1コロニー形成に対する化合物1+レナリドミドの効果を示している。SK-Hep-1細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞=100%対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n=3回の3連での実験の平均を表す。対応のないt検定により、理論上の相加性と比べて、*p<0.05。

10

【発明を実施するための形態】

【0023】

(5. 詳細な説明)

(5.1 定義)

「アルキル」基は、1~10個の炭素原子、典型的には、1~8個の炭素、又はいくつかの実施態様においては、1~6個、1~4個、もしくは2~6個の炭素原子を有する、飽和した、部分的に飽和した、又は不飽和の直鎖又は分岐状非環式炭化水素である。代表的なアルキル基としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、及び-n-ヘキシルが挙げられ；一方、飽和分岐アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、特に、ビニル、アリル、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、及び-CH₂C(CH₃)=CH₂が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても、置換されていない場合でもよい。ある実施態様において、本明細書に記載のアルキル基が「置換されている」と言われるとき、それらは、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、プロモ、もしくはフルオロ)；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナト；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；ウレア；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；B(OH)₂、又はO(アルキル)アミノカルボニルのような、任意の置換基(単数)又は置換基(複数)で置換されていてもよい。

20

30

【0024】

「アルケニル」基は、2~10個の炭素原子、典型的には、2~8個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐状非環式炭化水素である。代表的な直鎖及び分岐状(C₂-C₈)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニルなどが挙げられる。アルケニル基の二重結合は、共役していなくても、別の不飽和基と共役していなくてもよい。アルケニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

40

【0025】

「シクロアルキル」基は、任意に1~3個のアルキル基で置換され得る単一の環式環又は複数の縮合もしくは架橋環を有する、炭素原子3~10個の飽和又は部分飽和環状アルキル基である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基が3~8個の環員を有するの

50

対し、他の実施態様においては、環炭素原子の数は、3～5個、3～6個、又は3～7個の範囲である。そのようなシクロアルキル基には、例として、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、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造、又はアダマンチルなどの複数のもしくは架橋された環構造が含まれる。不飽和シクロアルキル基の例としては、特に、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されていても、置換されていないなくてもよい。そのような置換シクロアルキル基には、例として、シクロヘキサノンなどが含まれる。

【0026】

「アリール」基は、単一の環を有する炭素原子6～14個の芳香族炭素環基(例えば、フェニル)又は複数の縮合環を有する炭素原子6～14個の芳香族炭素環基(例えば、ナフチルもしくはアントリル)である。いくつかの実施態様において、アリール基は、該基の環部分に6～14個の炭素を含有し、他の実施態様においては、6～12個の炭素原子又は6～10個の炭素原子を含有する。特定のアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換されていても、置換されていないなくてもよい。「アリール基」という語句は、縮合芳香族-脂肪族環系などの縮合環を含有する基(例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど)も含む。

【0027】

「ヘテロアリール」基は、1～4個のヘテロ原子をヘテロ芳香族環系の環原子として有し、該原子の残りが炭素原子であるアリール環系である。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は、該基の環部分に5～6個の環原子を含有し、他の実施態様においては、6～9個の原子又は6～10個の原子を含有する。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。ある実施態様において、ヘテロアリール環系は、単環式又は二環式である。非限定的な例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル(pyrolyl)、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル(例えば、イソベンゾフラン-1,3-ジイミン)、インドリル、アザインドリル(例えば、ピロピリジル又は1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル(例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル)、イミダゾピリジル(例えば、アザベンゾイミダゾリル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル)、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

「ヘテロシクリル」は、1～4個の環炭素原子が独立に、O、S、及びNからなる群のヘテロ原子と置換されている、芳香族シクロアルキル(ヘテロアリールとも呼ばれる)又は非芳香族シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基が、3～10個の環員を含有するのに対し、他のそのような基は、3～5個、3～6個、又は3～8個の環員を有する。ヘテロシクリルはまた、任意の環原子(すなわち、ヘテロ環式環の任意の炭素原子又はヘテロ原子)において他の基に結合されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、置換されていても、置換されていないなくてもよい。ヘテロシクリル基は、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル、及びイミダゾリジニル基などの、不飽和、部分飽和、及び飽和環系を包含する。ヘテロシクリルという語句は、縮合環種を含み、これには、例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、及びベンゾ[1,3]ジオキシニルなどの縮合芳香族及び非芳香族基を含むものが含まれる。この語句は、限定されないが、キヌクリジルなどの、ヘテロ原子を含有する架橋多環式環系も含む。ヘテロシクリル基の代表的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジル、イミダゾリジニル

10

20

30

40

50

、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル(例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニル)、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアン、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル(ピロロピリジル)、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル(benzthiazolyl)、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル(アザベンゾイミダゾリル;例えば、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル)、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、及びテトラヒドロキノリニル基が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換されたものであっても、複数回置換されたものであってもよく、例えば、限定されないが、ピリジル又はモルホリニル基があり、これらは、様々な置換基、例えば、以下に記載されているもので、2-、3-、4-、5-、もしくは6-置換されているか、又は二置換されている。

【0029】

「シクロアルキルアルキル」基は、式:-アルキル-シクロアルキルの基であり、式中、アルキル及びシクロアルキルは、上で定義されている。置換シクロアルキルアルキル基は、該基のアルキル部分、シクロアルキル部分、又はアルキル部分とシクロアルキル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、及びシクロヘキシルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な置換シクロアルキルアルキル基は、一置換されたものであっても、複数回置換されたものであってもよい。

【0030】

「アラルキル」基は、式:-アルキル-アリールの基であり、式中、アルキル及びアリールは、上で定義されている。置換アラルキル基は、該基のアルキル部分、アリール部分、又はアルキル部分とアリール部分の両方で置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、ベンジル及びフェネチル基、並びに縮合(シクロアルキルアリール)アルキル基、例えば、4-エチル-インダニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、式:-アルキル-ヘテロシクリルの基であり、式中、アルキル及びヘテロシクリルは、上で定義されている。置換ヘテロシクリルアルキル基は、該基のアルキル部分、ヘテロシクリル部分、又はアルキル部分とヘテロシクリル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なヘテロシクリル(heterocyclyl)アルキル基としては、4-エチル-モルホリニル、4-プロピルモルホリニル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン(pyridine)-3-イルメチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テト

ラヒドロフラン-2-イルエチル、及びインドール-2-イルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

「ハロゲン」は、クロロ、ヨード、プロモ、又はフルオロである。

【0033】

「ヒドロキシアルキル」基は、1以上のヒドロキシ基で置換された上記のアルキル基である。

【0034】

「アルコキシ」基は、-O-(アルキル)であり、ここで、アルキルは、上で定義されている。

10

【0035】

「アルコシアルキル」基は、-(アルキル)-O-(アルキル)であり、ここで、アルキルは、上で定義されている。

【0036】

「アミン」基は、式： $-\text{NH}_2$ の基である。

【0037】

「ヒドロキシルアミン」基は、式： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{OH}$ 又は $-\text{NHOH}$ の基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、本明細書中に定義されているような、置換又は非置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル基である。

20

【0038】

「アルコシアミン」基は、式： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ アルキル又は $-\text{NHO}-$ アルキルの基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

【0039】

「アラルコシアミン」基は、式： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ アリール又は $-\text{NHO}-$ アリールの基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

【0040】

「アルキルアミン」基は、式： $-\text{NH}-$ アルキル又は $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ の基であり、式中、各々のアルキルは、独立に、上で定義されている通りである。

【0041】

「アミノカルボニル」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ の基であり、式中、各々の $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

30

【0042】

「アシルアミノ」基は、式： $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 又は $-\text{N}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ の基であり、式中、各々のアルキル及び $\text{R}^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【0043】

「O(アルキル)アミノカルボニル」基は、式： $-\text{O}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、又は $-\text{O}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ の基であり、式中、各々の $\text{R}^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【0044】

「N-オキシド」基は、式： $-\text{N}^+-\text{O}^-$ の基である。

40

【0045】

「カルボキシ」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ の基である。

【0046】

「ケトン」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ の基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

【0047】

「アルデヒド」基は、式： $-\text{CH}(=\text{O})$ の基である。

【0048】

「エステル」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 又は $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ の基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定

50

義されている通りである。

【 0 0 4 9 】

「ウレア」基は、式： $-N(\text{アルキル})C(=O)N(R^\#)_2$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH(R^\#)$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)N(R^\#)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(R^\#)$ 、又は $-NHC(=O)NH_2$ の基であり、式中、各々のアルキル及び $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 0 】

「イミン」基は、式： $-N=C(R^\#)_2$ 又は $-C(R^\#)=N(R^\#)$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 1 】

「イミド」基は、式： $-C(=O)N(R^\#)C(=O)(R^\#)$ 又は $-N((C=O)(R^\#))_2$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

10

【 0 0 5 2 】

「ウレタン」基は、式： $-OC(=O)N(R^\#)_2$ 、 $-OC(=O)NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(=O)O(R^\#)$ 、又は $-NHC(=O)O(R^\#)$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 3 】

「アミジン」基は、式： $-C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-C(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-C(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-C(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-C(=NH)NH(R^\#)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-N=C(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-N=C(R^\#)NH_2$ 、 $-N(R^\#)C(R^\#)=N(R^\#)$ 、 $-NHC(R^\#)=N(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(R^\#)=NH$ 、又は $-NHC(R^\#)=NH$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 4 】

20

「グアニジン」基は、式： $-N(R^\#)C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-NHC(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)C(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-NHC(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-NHC(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH(R^\#)$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(N(R^\#))_2$ 、 $-N=C(NH(R^\#))_2$ 、又は $-N=C(NH_2)_2$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 5 】

「エナミン」基は、式： $-N(R^\#)C(R^\#)=C(R^\#)_2$ 、 $-NHC(R^\#)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(N(R^\#))_2=C(R^\#)_2$ 、 $-C(NH(R^\#))=C(R^\#)_2$ 、 $-C(NH_2)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(R^\#)=C(R^\#)(N(R^\#)_2)$ 、 $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH(R^\#))$ 、又は $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH_2)$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

30

【 0 0 5 6 】

「オキシム」基は、式： $-C(=NO(R^\#))(R^\#)$ 、 $-C(=NOH)(R^\#)$ 、 $-CH(=NO(R^\#))$ 、又は $-CH(=NOH)$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 7 】

「ヒドラジド」基は、式： $-C(=O)N(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^\#)_2$ 、 $-C(=O)N(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-C(=O)N(R^\#)NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^\#)_2$ 、又は $-C(=O)NHNH_2$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 8 】

「ヒドラジン」基は、式： $-N(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-NHN(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)NH_2$ 、 $-NHNH(R^\#)_2$ 、又は $-NHNH_2$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

40

【 0 0 5 9 】

「ヒドラゾン」基は、式： $-C(=N-N(R^\#)_2)(R^\#)_2$ 、 $-C(=N-NH(R^\#))(R^\#)_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)(N=C(R^\#)_2)$ 、又は $-NH(N=C(R^\#)_2)$ の基であり、式中、各々の $R^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 6 0 】

「アジド」基は、式： $-N_3$ の基である。

【 0 0 6 1 】

「イソシアネート」基は、式： $-N=C=O$ の基である。

【 0 0 6 2 】

50

「イソチオシアネート」基は、式： $-N=C=S$ の基である。

【0063】

「シアネート」基は、式： $-OCN$ の基である。

【0064】

「チオシアネート」基は、式： $-SCN$ の基である。

【0065】

「チオエーテル」基は、式： $-S(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

【0066】

「チオカルボニル」基は、式： $-C(=S)(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

10

【0067】

「スルフィニル」基は、式： $-S(=O)(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

【0068】

「スルホン」基は、式： $-S(=O)_2(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

【0069】

「スルホニルアミノ」基は、式： $-NHSO_2(R^{\#})$ 又は $-N(\text{アルキル})SO_2(R^{\#})$ の基であり、式中、各々のアルキル及び $R^{\#}$ は、上で定義されている。

20

【0070】

「スルホンアミド」基は、式： $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 、又は $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 、又は $-S(=O)_2NH_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【0071】

「ホスホネート」基は、式： $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 、又は $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【0072】

「ホスフィン」基は、式： $-P(R^{\#})_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

30

【0073】

アルキル基を除く本明細書に記載の基が「置換されている」と言われるとき、それらは、任意の適切な置換基(単数)又は置換基(複数)で置換されていてもよい。実例となる置換基の例は、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、プロモ、又はフルオロ);アルキル;ヒドロキシル;アルコキシ;アルコキシアルキル;アミノ;アルキルアミノ;カルボキシ;ニトロ;シアノ;チオール;チオエーテル;イミン;イミド;アミジン;グアニジン;エナミン;アミノカルボニル;アシルアミノ;ホスホネート;ホスフィン;チオカルボニル;スルフィニル;スルホン;スルホンアミド;ケトン;アルデヒド;エステル;ウレア;ウレタン;オキシム;ヒドロキシルアミン;アルコキシアミン;アラルコキシアミン;N-オキシド;ヒドラジン;ヒドラジド;ヒドラゾン;アジド;イソシアネート;イソチオシアネート;シアネート;チオシアネート;酸素($=O$); $B(OH)_2$;O(アルキル)アミノカルボニル;単環式又は縮合もしくは非縮合多環式であり得るシクロアルキル(例えば、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)、或いは単環式又は縮合もしくは非縮合多環式であり得るヘテロシクリル(例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチアジニル);単環式又は縮合もしくは非縮合多環式アリール又はヘテロアリール(例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフエニル、又はベンゾフラニル) アリールオキシ;アラルキルオキシ;

40

50

ヘテロシクリルオキシ;及びヘテロシクリルアルコキシである。

【0074】

本明細書で使用されるように、「医薬として許容し得る塩」という用語は、無機酸及び無機塩基並びに有機酸及び有機塩基を含む医薬として許容し得る無毒な酸又は塩基から製造される塩を指す。好適な医薬として許容し得る塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛から製造される金属塩、又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、及びプロカインから製造される有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。好適な無毒な酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸が挙げられるが、これらに限定されない。特定の無毒な酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及びメタンスルホン酸が挙げられる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。他のものも当技術分野で周知である。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990)、又はレミントン:薬学の科学と実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)、第19版、Mack Publishing, Easton PA(1995)を参照されたい。

10

20

【0075】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「包摂化合物」という用語は、ゲスト分子(例えば、溶媒もしくは水)が内部に捕捉されている空間(例えば、チャンネル)を含む結晶格子又はTORキナーゼ阻害剤もしくはIMiD(登録商標)免疫調節薬がゲスト分子である結晶格子の形態の、TORキナーゼ阻害剤もしくはIMiD(登録商標)免疫調節薬、又はこれらの塩を意味する。

【0076】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「溶媒和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む、TORキナーゼ阻害剤もしくはIMiD(登録商標)免疫調節薬、又はこれらの塩を意味する。一実施態様において、該溶媒和物は、水和物である。

30

【0077】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的量的の水をさらに含む、TORキナーゼ阻害剤もしくはIMiD(登録商標)免疫調節薬、又はこれらの塩を意味する。

【0078】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下(インビトロ又はインビボ)で、加水分解し、酸化し、又は別の形で反応して、活性化化合物、特に、TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬を提供することができる、TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カルボネート、生物加水分解性ウレイド、及び生物加水分解性ホスフェート類似体などの生物加水分解性部分を含む、TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の誘導体及び代謝物が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。該カルボン酸エステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって好都合に形成される。プロドラッグは、通常、周知の方法、例えば、「バーガーの医薬品化学と創薬(Burger's Medicinal Ch

40

50

emistry and Drug Discovery)」、第6版(Donald J. Abraham編、2001, Wiley)、及び「プロドラッグの設計と応用(Design and Application of Prodrugs)」(H. Bundgaard編、1985, Harwood Academic Publishers Gmhf)に記載されている方法を用いて製造することができる。

【0079】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「立体異性体」、「ステレオマーとして純粋な」、又は「光学的に純粋な」という用語は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まないTORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の1つの立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有するステレオマーとして純粋な化合物は、その化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有するステレオマーとして純粋な化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的なステレオマーとして純粋な化合物は、約80重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約90重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約95重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、又は約97重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含む。TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬は、キラル中心を有することができ、かつラセミ化合物、個々のエナンチオマー又はジアステレオマー、及びこれらの混合物として生じることができる。全てのそのような異性体形態は、その混合物を含む、本明細書に開示される実施態様に含まれる。そのようなTORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬のステレオマーとして純粋な形態の使用、及びそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示される実施態様によって包含される。例えば、特定のTORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の等量又は不等量のエナンチオマーを含む混合物を、本明細書に開示される方法及び組成物で使用するができる。これらの異性体は、不斉合成するか、又はキラルカラムもしくはキラル分割剤などの標準的な技術を用いて分割することができる。例えば、Jacques, J.らの文献、エナンチオマー、ラセミ化合物、及び分割(Enantiomers, Racemates and Resolutions)(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.らの文献、Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E. L.の文献、炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)(McGraw-Hill, NY, 1962);及びWilen, S. H.の文献、分割剤及び光学分割の表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)、p. 268(E.L. Eliel編、Univ.of Notre Dame Press, Notre Dame, 1972年)を参照されたい。

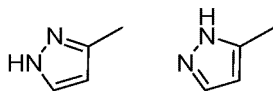
【0080】

TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬は、E及びZ異性体又はこれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はこれらの混合物を含むことができることにも留意すべきである。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬は、シス又はトランス異性体として単離される。他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬は、シス異性体とトランス異性体の混合物である。

【0081】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態を指す。該異性体形態の濃度は、化合物が見出される環境によって決まり、例えば、該化合物が固体であるのか、それとも、有機溶液もしくは水溶液中にあるのかによって異なり得る。例えば、水溶液中では、ピラゾールは、以下の異性体形態を示すことができ、これらは、互いの互変異性体と呼ばれる：

【化1】



【0082】

当業者によって容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造が互変異性を示すことができ、TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の全ての互変異性体が本発明の範囲内にある。

【0083】

TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬は、非天然の割合の原子同位体を1以上の該原子において含有することができることに留意すべきである。例えば、該化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、硫黄-35(^{35}S)、もしくは炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識されていてもよく、又は例えば、重水素(^2H)、炭素-13(^{13}C)、もしくは窒素-15(^{15}N)で同位体濃縮されていてもよい。本明細書で使用されるように、「アイソトポログ」は、同位体濃縮された化合物である。「同位体濃縮された」という用語は、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指すこともできる。「同位体組成」という用語は、所与の原子についての各々の同位体の存在量を指す。放射性標識された及び同位体濃縮された化合物は、治療剤、例えば、癌及び炎症治療剤、研究用試薬、例えば、結合アッセイ試薬、並びに診断剤、例えば、インビボイメージング剤として有用である。本明細書に記載のTORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の全ての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本明細書に提供される実施態様の範囲内に包含されることが意図される。いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬のアイソトポログが提供され、例えば、該アイソトポログは、重水素、炭素-13、又は窒素-15濃縮されたTORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬である。

【0084】

図示された構造とその構造に与えられた名前との間に矛盾がある場合、図示された構造により重きが置かれることになることに留意すべきである。

【0085】

本明細書で使用される「治療する」とは、癌もしくは癌に関連する症状の全体的もしくは部分的な緩和、又はそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の抑制もしくは停止を意味する。

【0086】

本明細書で使用される「予防する」とは、癌又はその症状の発生、再発、又は拡大の全体的又は部分的な予防を意味する。

【0087】

TORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬に関連する「有効量」という用語は、癌に関連する症状を全体的にもしくは部分的に緩和するか、又はそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を抑制しもしくは停止させるか、又は癌を有しもしくは癌を有するリスクのある対象の癌を治療もしくは予防することができる、単独の又は組み合わせた量を意味する。例えば、医薬組成物中のTORキナーゼ阻害剤又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルとすることができ;例えば、経口投与と非経口投与の両方についての単位投薬量で対象の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約100mgである。

【0088】

「癌」という用語は、限定されないが、血液学的又は血行性腫瘍及び固形腫瘍を含む。血行性腫瘍としては、リンパ腫、白血病、及び骨髄腫が挙げられる。リンパ腫及び白血病は、白血球の中で生じる悪性腫瘍である。「癌」という用語は、周囲の組織に浸潤し、新しい身体部位に転移することができる細胞の増殖を特徴とする様々な悪性新生物のいずれかをも指す。良性腫瘍と悪性腫瘍はどちらも、それらが発見される組織の種類に従って分類される。例えば、線維腫は、線維性結合組織の新生物であり、メラノーマは、色素(メラニン)細胞の異常増殖物である。例えば、皮膚、気管支、及び胃の上皮組織に由来する悪性腫瘍は、上皮性悪性腫瘍(carcinoma)と呼ばれる。乳房、前立腺、及び結腸に見られ

るような腺上皮組織の悪性腫瘍は、腺癌として知られる。結合組織、例えば、筋肉、軟骨、リンパ組織、及び骨の悪性増殖物は、肉腫と呼ばれる。転移のプロセスを通じて、身体他の部位への腫瘍細胞の移動は、当初の出現部位から離れた部位に新生物を定着させる。骨組織は、全癌症例の約30%で生じる悪性腫瘍の転移の最好発部位の1つである。悪性腫瘍の中で、肺癌、乳癌、前立腺癌などは、骨に転移する可能性が高いことが特に知られている。

【0089】

新生物、癌、腫瘍成長、又は腫瘍細胞成長との関連において、障害は、特に、原発性もしくは二次性腫瘍の出現の遅延、原発性もしくは二次性腫瘍の発達の抑制、原発性もしくは二次性腫瘍の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退行によって評価することができる。極端な場合、完全障害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな新生物形成の開始を完全に予防すること、又はリスクのある個体において前臨床的に明らかなステージの新生物形成の開始を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは逆行である。これは、新生物形成を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

【0090】

本明細書で使用される「不応性B細胞非ホジキンリンパ腫」という用語は、抗CD-20抗体を含むレジメン、例えば、リツキシマブを含むレジメンで治療され、(i)療法に対する少なくとも部分応答を達成しなかったか、又は(ii)治療の6カ月以内に進行したB細胞非ホジキンリンパ腫と定義される。

【0091】

本明細書で使用される「再発性B細胞非ホジキンリンパ腫」という用語は、療法に対する部分応答又は完全応答を達成した後、抗CD-20抗体を含むレジメン、例えば、リツキシマブを含むレジメンによる治療後6カ月以上経ってから進行したB細胞非ホジキンリンパ腫と定義される。

【0092】

当業者は、「B細胞リンパ腫」として特徴付けられる疾患が一連の疾患又は障害として存在することを理解するであろう。該一連のB細胞リンパ腫は、「侵襲性」B細胞リンパ腫又は「無痛性」B細胞リンパ腫に関して論じられることもあるが、当業者は、無痛性と特徴付けられたB細胞リンパ腫が進行して、侵襲性B細胞リンパ腫になり得ることを理解するであろう。逆に、侵襲形態のB細胞リンパ腫は、無痛又は安定形態のB細胞リンパ腫へと悪性度が低下し得る。当業者によって一般に理解される無痛性及び侵襲性B細胞リンパ腫に対する言及は、そのような特徴付けが本質的に動的であり、個体の特定の状況によって左右されるという認識をもって行われる。

【0093】

本明細書で使用されるように、及び別途明記しない限り、「と組み合わせて」という用語は、2以上の治療剤を、同時に、並行して、又は別途示されない限り、不特定の時間制限内に順次投与することを含む。一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、及びさらに抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)、Biogen Idec/Genentech、又はMabThera(登録商標)、Hoffmann-La Roche)と組み合わせて投与される。一実施態様において、該薬剤は、細胞内もしくは対象の体内に同時に存在するか、又はその生物学的もしくは治療的效果を同時に発揮する。一実施態様において、該治療剤は、同じ組成物又は単位剤形中にある。他の実施態様において、該治療剤は、別々の組成物又は単位剤形中にある。ある実施態様において、第一の薬剤を、第二の治療剤の投与の前に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間前に)、該投与と本質的に同時に、又は該投与の

10

20

30

40

50

後に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間後に)、或いはそれらの任意の組合せで投与することができる。例えば、一実施態様において、該第一の薬剤を、該第二の治療剤の前に、例えば、1週間投与することができる。別の実施態様において、該第一の薬剤を、該第二の治療剤の前に(例えば、1日前に)、及びその後、該第二の治療剤と同時に投与することができる。

【0094】

本明細書で使用される「患者」及び「対象」という用語は、動物を含み、これには、限定されないが、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、又はモルモットなどの動物、一実施態様において、哺乳動物、別の実施態様において、ヒトが含まれる。一実施態様において、「患者」又は「対象」は、癌を有するヒトである。

10

【0095】

癌との関連において、障害は、特に、疾患進行の障害、腫瘍成長の障害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子(腫瘍分泌ホルモン、例えば、カルチノイド症候群の一因となるものを含む)の障害、原発性又は二次性腫瘍の出現の遅延、原発性又は二次性腫瘍の発達の抑制、原発性又は二次性腫瘍の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退行、無進行期間(TTP)の増加、無進行生存(PFS)の増加、全生存(OS)の増加によって評価することができる。本明細書で使用されるOSは、無作為化から何らかの原因による死亡までの時間を意味し、包括解析集団(intent-to-treat population)で測定される。本明細書で使用されるTTPは、無作為化から客観的な腫瘍進行までの時間を意味し; TTPは、死亡を含まない。本明細書で使用されるように、PFSは、無作為化から客観的な腫瘍進行又は死亡までの時間を意味する。一実施態様において、PFS率は、カプラン-マイヤー推定値を用いて計算される。極端な場合、完全障害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな進行癌の発生を完全に予防すること、又は前臨床的に明らかなステージの癌の発生を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは逆行である。これは、癌を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

20

30

【0096】

ある実施態様において、リンパ腫の治療は、以下に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、非ホジキンリンパ腫(NHL)の国際ワークショップ基準(IWC)(Cheson BD, Pfistner B, Juweid, MEらの文献、悪性リンパ腫の改訂された応答基準(Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.)), J. Clin. Oncol: 2007:(25) 579-586を参照)によって評価することができる:

【表 1】

応答	定義	結節塊	脾臓、肝臓	骨髄	
CR	疾患の全ての兆候が消失している	(a)治療前にFDG集積が高度であるか又はPET陽性である; PET陰性の場合、いかなるサイズの塊も許容される (b) FDG集積が様々であるか又はPET陰性である; CTで正常サイズに退行している	触知できない、結節が消失している	反復生検で浸潤が消失している;形態学的検査で決められない場合、免疫組織化学検査が陰性であるべきである	10
PR	測定可能な疾患が退行し、かつ新たな病変がない	最大6つの最も大きな主要な塊のSPDが50%以上減少している;他の結節のサイズが増加していない (a)治療前にFDG集積が高度であるか又はPET陽性である;過去の罹患部位で1カ所以上PET陽性である (b) FDG集積が様々であるか又はPET陰性である; CTで退行している	(単一の結節について、最大横径で)結節のSPDが50%以上減少している;肝臓又は脾臓のサイズが増加していない	治療前に陽性かどうかは重要ではない;細胞型が特定されるべきである	20
SD	CR/PR又はPDに達していない	(a)治療前にFDG集積が高度であるか又はPET陽性である;過去の罹患部位でPET陽性であり、かつCTでもPETでも新たな病変がない (b) FDG集積が様々であるか又はPET陰性である; CTで過去の病変のサイズが変化していない			30
PD又は疾患再発	任意の新たな病変があるか、又は過去の罹患部位が最小値から50%以上増加している	任意の軸で1.5cm以上の新たな病変(複数可)が出現しているか、複数の結節のSPDが50%以上増加しているか、又は過去に同定された、短軸で1cm以上の結節の最大直径が50%以上増加している 治療前にFDG集積が高度なリンパ腫があるか又はPET陽性である場合、PET陽性病変である	任意の過去の病変のSPDが最小値から50%以上増加している	新たな病変又は再発病変がある	40

【 0 0 9 7 】

略語：CR、完全寛解；FDG、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース；PET、陽電子放出断層撮影法；CT、コンピュータ断層撮影法；PR、部分寛解；SPD、直径の積の合計；SD、安定

疾患；PD、進行疾患。

【表 2】

エンドポイント	患者	定義	測定起点
一次			
全生存	全員	何らかの原因の結果としての死亡	研究への参加時
無進行生存	全員	何らかの原因の結果としての疾患進行又は死亡	研究への参加時
二次			
無イベント生存	全員	何らかの原因の結果としての治療の失敗又は死亡	研究への参加時
無進行期間	全員	リンパ腫の結果としての進行又は死亡までの時間	研究への参加時
無疾患生存	CR状態にある者	リンパ腫又は治療の急性毒性の結果としての再発又は死亡までの時間	応答の記録時
応答期間	CR又はPR状態にある者	再発又は進行までの時間	応答の記録時
リンパ腫特異的生存	全員	リンパ腫の結果としての死亡までの時間	研究への参加時
次の治療までの時間	全員	新しい治療までの時間	初回治療の終了時

略語：CR:完全寛解；PR:部分寛解。

【 0 0 9 8 】

一実施態様において、リンパ腫のエンドポイントは、臨床的利益の証拠となるものである。臨床的利益は、生活の質の改善、又は患者症状、輸血の必要性、頻発する感染、もしくは他のパラメータの低下を反映し得る。リンパ腫関連症状の再発又は進行までの時間もまた、このエンドポイントで使用する事ができる。

【 0 0 9 9 】

ある実施態様において、CLLの治療は、本明細書に特に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、CLLの国際ワークショップガイドライン(Hallek M, Cheson BD, Catovsky Dらの文献、慢性リンパ球性白血病の診断及び治療のガイドライン:米国立癌研究所ワーキンググループ1996年ガイドラインの改訂となる慢性リンパ球性白血病に関する国際ワークショップの報告(Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines.)、Blood, 2008;(111) 12: 5446-5456を参照)によって評価することができる:

【表 3】

パラメータ	CR	PR	PD
A群			
リンパ節腫大 [†]	1.5cmを超えるものがない	50%以上の減少	50%以上の増加
肝腫大	なし	50%以上の減少	50%以上の増加
脾腫	なし	50%以上の減少	50%以上の増加
血中リンパ球	<4000/ μ L	ベースラインから50%以上の減少	ベースラインから50%以上の増加
骨髄 [‡]	正形成性、リンパ球30%未満、Bリンパ球結節なし。 低形成性骨髄によりCRI(5.1.6)と定義。	骨髄浸潤又はBリンパ球結節の50%の減少	
B群			
血小板数	>100 000/ μ L	>100 000/ μ L又はベースラインから50%以上の増加	CLLによるベースラインから50%以上の減少
ヘモグロビン	>11.0 g/dL	>11g/dL又はベースラインから50%以上の増加	CLLによるベースラインから2g/dLを超える減少
好中球 [‡]	>1500/ μ L	>1500/ μ L又はベースラインから50%を超える改善	

10

20

【0100】

A群の基準は、腫瘍量を定義するものであり；B群の基準は、造血系(又は骨髄)の機能を定義するものである。CR(完全寛解):これらの基準の全てが満たされなければならない；患者は、疾患関連全身症状を欠いていなければならない；PR(部分寛解):A群の基準のうちの少なくとも2つ+B群の基準のうちの1つが満たされなければならない；SDは、進行疾患(PD)の欠如及び少なくともPRの不達成；PD:上記のA群又はB群の基準のうちの少なくとも1つが満たされなければならない。複数のリンパ節の積の合計(臨床試験におけるCTスキャンによるか、又は一般診療における身体検査によって評価される)。これらのパラメータは、いくつかの応答カテゴリーに無関係である。

30

【0101】

ある実施態様において、多発性骨髄腫の治療は、以下に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、多発性骨髄腫の国際統一応答規準(IURC)(Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JSらの文献、多発性骨髄腫の国際統一応答規準(International uniform response criteria for multiple myeloma.)、Leukemia, 2006;(10) 10: 1-7を参照)によって評価することができる：

40

【表 4】

応答サブカテゴリー	応答基準 ^a	
sCR	以下に定義されるCRに加え、 FLC比が正常であり、かつ 骨髄b中に免疫組織化学検査又は免疫蛍光検査 ^c で クローン性細胞が見つからないこと	
CR	血清及び尿での免疫固定検査が陰性であり、かつ 軟部組織形質細胞腫が消失し、かつ 骨髄b中の形質細胞が5%未満であること	10
VGPR	血清及び尿M-タンパク質が電気泳動では検出されない が、免疫固定検査では検出されること、又は血清M- タンパク質が90%以上減少することに加え、尿M-タン パク質レベルが100mg/24時間未満であること	
PR	血清M-タンパク質が50%以上減少し、かつ24時間の尿M- タンパク質が90%以上減少するか、又は200mg/24時間未満 にまで減少すること 血清及び尿M-タンパク質が測定不可能な場合d、M-タンパ ク質基準の代わりに、関連FLCレベルと非関連FLCレベルの 差が50%以上の減少であることが必要である 血清及び尿M-タンパク質が測定不可能で、かつ血清フリー ライトアッセイも測定不可能な場合、ベースライン時の骨髄 形質細胞の割合が30%以上であったならば、M-タンパク質 の代わりに、形質細胞が50%以上減少することが必要である 上記の基準に加えて、ベースライン時に軟部組織形質細胞 腫が存在する場合、そのサイズが50%以上低下することも 必要である	20
SD(応答の指標としての使用には 推奨されない;疾患の安定性は、 進行までの時間を推定することによ り最もよく記述される)	CR、VGPR、PR、又は進行疾患の基準を満たさない	30

【0102】

略語：CR、完全応答；FLC、遊離軽鎖；PR、部分応答；SD、安定疾患；sCR、厳密な完全
応答；VGPR、極めて良好な部分応答；^a全ての応答カテゴリーは、何らかの新しい療法を開
始する前にはいつでも行われる2回の連続する評価を必要とする；放射線学的検査が行われ
た場合、全てのカテゴリーはまた、進行性又は新しい骨病変の公知の兆候を必要としない
。放射線学的検査は、これらの応答要件を満たすためには必要とされない；^b反復骨髄生検
による確認は必要とされない；^cクローン性細胞の有無は、 / 比に基づく。免疫組織化
学及び/又は免疫蛍光検査による異常な / 比は、解析に最低100個の形質細胞を必要と
する。異常なクローンの存在を反映する異常な比は、>4:1又は<1:2の / である。^d測
定可能な疾患は、以下の測定値のうちの少なくとも1つによって定義される：骨髄形質細胞
30%；血清M-タンパク質 1g/dl (10gm/l) [10g/l]；尿M-タンパク質 200mg/24時間；血
清FLCアッセイ：関連FLCレベル 10mg/dl (100mg/l)；提示される血清FLC比が異常。

【0103】

ある実施態様において、癌の治療は、固形腫瘍の応答評価基準(RECIST 1.1)によって評
価することができる(Thereasse P.らの文献、固形腫瘍の治療に対する応答を評価するた
めの新しいガイドライン(New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in S
olid Tumors.)、J. of the National Cancer Institute; 2000;(92) 205-216及びEisenha

10

20

30

40

50

uer E.A., Therasse P., Bogaerts J.らの文献、固形腫瘍の新たな応答評価基準:改訂されたRECISTガイドライン(バージョン1.1)(New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(version 1.1))、European J. Cancer; 2009;(45) 228-247を参照されたい)。新たな病変の出現を伴う又は伴わない標的及び非標的病変における腫瘍応答の全ての可能な組合せについての全体的な応答は、次の通りである:

【表5】

標的病変	非標的病変	新たな病変	全体的な応答
CR	CR	なし	CR
CR	不完全応答/SD	なし	PR
PR	非PD	なし	PR
SD	非PD	なし	SD
PD	任意	あり又はなし	PD
任意	PD	あり又はなし	PD
任意	任意	あり	PD

CR = 完全応答; PR = 完全応答; SD = 安定疾患; 及びPD = 進行疾患。

【0104】

標的病変の評価に関して、完全応答(CR)は全ての標的病変の消失であり、部分応答(PR)は、ベースライン合計最大直径を基準とした、標的病変の最大直径の合計の少なくとも30%の減少であり、進行疾患(PD)は、治療開始以降の記録されている最小合計最大直径を基準とした、標的病変の最大直径の合計の少なくとも約20%の増加であるか、又は1以上の新たな病変の出現であり、安定疾患(SD)は、治療開始以降の最小合計最大直径を基準とした、部分応答に適するほど十分な縮小でもなく、進行疾患に適するほど十分な増加でもない。

【0105】

非標的病変の評価に関して、完全応答(CR)は、全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化であり;不完全応答/安定疾患(SD)は、1以上の非標的病変の持続及び/又は正常限度を上回る腫瘍マーカーレベルの維持であり、進行疾患(PD)は、1以上の新たな病変の出現及び/又は既存の非標的病変の明確な進行である。

【0106】

下記の手順、慣行、及び定義は、高悪性度神経膠腫の応答基準に関する神経腫瘍学の応答評価(RANO)ワーキンググループの勧告を履行するための手引きを提供する(Wen P., MacDonald, DR., Reardon, DA.らの文献、高悪性度神経膠腫の改訂された応答評価基準:神経腫瘍学の応答評価ワーキンググループ(Updated response assessment criteria for high grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group.)), J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972)。タイムポイント応答(TPR)の基準についてのRANO基準に対する主な変更としては、グルココルチコイド用量の変化を規定するための手術上の慣行の追加、及び客観的な放射線学的評価に焦点を当てるための患者の臨床的悪化要素の除去を挙げることができる。ベースラインMRIスキャンは、化合物治療の再開に先立ち、手術後休止期間の終了時に実施される評価として定義される。ベースラインMRIは、完全応答(CR)及び部分応答(PR)を評価するための基準として使用される。一方、ベースライン時又は後の評価時に得られる最小SPD(垂直直径の積の合計)は、最下点評価(nadir assessment)と命名され、進行を決定するための基準として使用される。任意のプロトコル規定MRIスキャン前の5日間、対象は、グルココルチコイドを全く受容しないか、又は安定用量のグルココルチコイドを服用する。安定用量は、MRIスキャン前の連続5日間の同一の日用量として

定義される。処方されたグルココルチコイド用量がベースラインスキャン前の5日間のうちに変更される場合、上記の基準を満たすグルココルチコイドの使用を伴う、新たなベースラインスキャンが必要となる。以下の定義が使用される。

【0107】

測定可能病変:測定可能病変は、二次元的に測定することができるコントラスト増強病変である。測定は、最大増強腫瘍直径(最大直径LDとしても知られる)について行われる。最大垂直直径が同じ画像上で測定される。二次元測定の十字線は交差するはずであり、これらの直径の積が計算される。

【0108】

最小直径:切片が1mm間隔で5mmであるT1強調画像。測定可能病変の最小LDは5mm×5mmに設定される。より長い直径が、標的病変としての包含及び/又は指定に必要な場合がある。ベースライン後、測定のために最低限必要なサイズよりも小さくなったか又はもはや二次元測定に適さなくなった標的病変は、5mm未満の各々の直径について5mmのデフォルト値で記録される。消失している病変は0mm×0mmとして記録される。

【0109】

多中心性病変:(連続的ではなく)多中心性とみなされる病変は、2つ(又はそれより多く)の病変間に正常な脳組織が介在する病変である。離散した増強病巣である多中心性病変については、包含基準を満たす各々の増強病変を別々に測定するアプローチが取られる。2つ(又はそれより多く)の病変間に正常な脳組織が存在しない場合、これらは同じ病変とみなされる。

【0110】

測定不能病変:上に定義されている測定可能な疾患の基準を満たさない全ての病変は、全ての非増強病変及び他の本当に測定不可能な病変と同様に、測定不能病変であるとみなされる。測定不能病変には、規定の最小直径未満である(すなわち、5mm×5mm未満である)増強病巣、非増強病変(例えば、T1強調コントラスト後画像、T2強調画像、又は流体減衰反転回復(FLAIR)画像上に見られるもの)、出血性病変又は支配的嚢胞性病変又は壊死性病変、及び軟髄膜腫瘍が含まれる。出血性病変は、増強腫瘍と誤解され得る内因性T1強調超強度を有することが多く、この理由のため、プレコントラストT1強調画像を検討して、ベースライン又は間欠的亜急性出血を除外することができる。

【0111】

ベースライン時に、病変は、次のように分類される:標的病変:最大5つの測定可能病変を、対象の疾患を代表する、各々少なくとも10mm×5mmの大きさの標的病変として選択することができる;非標的病変:測定不可能な全ての病変(質量効果及びT2/FLAIR所見を含む)及び標的病変として選択されない任意の測定可能病変を含む他の全ての病変。ベースライン時に、標的病変は、測定可能病変の定義に記載されている通りに測定されることになる、全ての標的病変のSPDが決定されることになる。他の全ての病変の存在が記録されることになる。全ての治療後評価時に、標的病変及び非標的病変としての病変のベースライン分類が維持され、病変が、一貫した様式で経時的に記録及び記載される(例えば、ソース文書及びeCRFに同じ順序で記録される)。全ての測定可能病変及び測定不能病変は、変化を解釈する際の困難を軽減するために、研究期間にわたって、ベースライン時と同じ技術を用いて評価されなければならない(例えば、対象は、同じMRIスキャナで又は少なくとも同じ磁気強度でイメージングされるべきである)。各々の評価時に、標的病変が測定され、SPDが計算される。非標的病変は定性的に評価され、新たな病変が、存在するならば、別々に記録される。各々の評価時に、タイムポイント応答が、標的病変、非標的病変、及び新たな病変について決定される。腫瘍進行は、一部の病変しか評価されない場合であっても確定することができる。しかしながら、進行が観察されない場合、客観的な状態(安定疾患、PR、又はCR)は、全ての病変が評価されたときに初めて決定することができる。

【0112】

CR及びPRの全体的なタイムポイント応答の確認評価は、次に予定されている評価時に行われるが、確認は、スキャンが28日より短い間隔を有する場合、行われなくてもよい。

10

20

30

40

50

確認要件を組み入れた最も良好な応答は、一連のタイムポイントから得られる。

【0113】

ある実施態様において、癌の治療は、TORキナーゼ阻害剤による治療の前、その間、及び/又はその後の、循環血液及び/もしくは腫瘍細胞、並びに/又は皮膚生検もしくは腫瘍生検/吸引物におけるS6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害によって評価することができる。例えば、S6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害は、B細胞、T細胞、及び/又は単球で評価される。他の実施態様において、癌の治療は、例えば、TORキナーゼ阻害剤治療の前、その間、及び/又はその後の、DNA損傷経路のバイオマーカーとしてのpDNA-PK S2056量の評価による、皮膚試料及び/又は腫瘍生検/吸引物におけるDNA依存性タンパク質キナーゼ(DNA-PK)活性の阻害によって評価することができる。一実施態様において、該皮膚試料は、UV光によって照射される。

10

【0114】

極端な場合、完全阻害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな癌の発症を完全に予防すること、又は前臨床的に明らかなステージの癌の発症を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは逆行である。これは、癌を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

【0115】

本明細書で使用されるように、「抗体(antibody)」又はその文法的変化形(すなわち、抗体(antibodies))という用語は、エピトープに結合することができるポリペプチド(複数可)を指す。いくつかの実施態様において、抗体は、全長抗体である。いくつかの実施態様において、抗体は、全長未満(すなわち、抗体断片)であるが、少なくとも1つの結合部位を含む。いくつかのそのような実施態様において、該結合部位は、抗体可変領域の構造を有する少なくとも1つの、好ましくは、少なくとも2つの配列を含む。いくつかの実施態様において、「抗体」という用語は、免疫グロブリン結合ドメインと相同又は大部分相同な結合ドメインを有する任意のタンパク質を包含する。特定の実施態様において、「抗体」という用語は、免疫グロブリン結合ドメインとの少なくとも99%の同一性を示す結合ドメインを有するポリペプチドを包含する。いくつかの実施態様において、該抗体は、免疫グロブリン結合ドメインとの少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の同一性を示す結合ドメインを有する任意のタンパク質である。本発明による抗体ポリペプチドは、例えば、天然源又は抗体ライブラリーからの単離、宿主システム内でのもしくは宿主システムによる組換え産生、化学合成など、又はこれらの組合せを含む、任意の利用可能な手段によって調製することができる。いくつかの実施態様において、抗体は、モノクローナル又はポリクローナルである。いくつかの実施態様において、抗体は、ヒトのクラスIgG、IgM、IgA、IgD、及びIgEのいずれかを含む、任意の免疫グロブリンクラスのメンバーであることができる。ある実施態様において、抗体は、IgG免疫グロブリンクラスのメンバーである。いくつかの実施態様において、「抗体」という用語は、対象となるエピトープに結合する能力を保有する抗体の任意の誘導体を指す。いくつかの実施態様において、抗体断片は、例えば、ジスルフィド結合によって結合している複数の鎖を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、ヒト抗体である。いくつかの実施態様において、抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体には、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有する、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、又は抗体断片(Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、もしくは抗体の他の抗原結合サブ配列)が含まれる。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、レシピエントの相補性決定領域(CDR)由来の残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有する、マウス、ラット、又はウサギなどの非ヒト種(ドナー抗体)のCDR由来の残基に置き換えられているヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。特定の実施態様において、本発明で使用される抗体は、CD20の特定のエピトープに結合する。いくつかの実施態様において、抗CD20抗体が結合するCD20のエピトープとしては、例えば、170ANPS173(Bin

20

30

40

50

derらの文献、Blood 2006, 108(6): 1975-1978)、FMC7(Deansらの文献、Blood 2008, 111(4): 2492)、Rp5-L及びRp15-C(CD20のミモトープ)(Perosaらの文献、J. Immunol. 2009, 182:416-423)、182YCYSI185(Binderらの文献、Blood 2006, 108(6): 1975-1978)、並びにWEWTI(182YCYSI185の模倣物)(Binderらの文献、Blood 2006, 108(6): 1975-1978)が挙げられる。いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、CD20のエピトープに対する12nM未満、11nM未満、10nM未満、9nM未満、8nM未満、7nM未満、6nM未満、5nM未満、4nM未満、3nM未満、2nM未満、又は1nM未満の結合親和性(Kd)を有する。

【0116】

本明細書で使用されるように、(例えば、承認された参照品/生物製剤、例えば、タンパク質治療薬、抗体などの)「バイオシミラー」という用語は、(a)生物製剤が、臨床的に不活性な成分におけるわずかな違いにもかかわらず、参照品と極めて類似していることを示す分析的研究;(b)動物研究(毒性の評価を含む);並びに/又は(c)それに対して参照品が使用されるよう承認及び意図され、かつそれに対して承認が求められる1以上の適切な使用条件での安全性、純度、及び効力(例えば、製品の安全性、純度、及び効力に関して、生物製剤と参照品との間に臨床的に意味のある違いがないこと)を示すのに十分である1つもしくは複数の臨床試験(免疫原性及び薬物動態もしくは薬力学の評価を含む)から得られるデータに基づいて、参照品と類似している生物製剤を指す。

【0117】

いくつかの実施態様において、バイオシミラー生物製剤及び参照品は、提示されたラベルに規定され、推奨され、又は提案された使用条件(単数又は複数)に対して、同じ作用機序(単数又は複数)を利用しているが、これは、参照品について知られている作用機序(単数又は複数)の範囲に限られる。いくつかの実施態様において、生物製剤について提示されたラベルに規定され、推奨され、又は提案された使用条件(単数又は複数)は、参照品に対して過去に承認されたものである。いくつかの実施態様において、生物製剤の投与経路、剤形、及び/又は強度は、参照品のものと同じである。いくつかの実施態様において、該生物製剤が製造され、加工され、包装され、又は収容される施設は、該生物製剤が、安全で、純粋で、かつ効力があり続けることを保証するよう設計された基準を満たす。参照品は、米国、欧州、又は日本のうちの少なくとも1カ国で承認されることができる。バイオシミラーは、例えば、市販の抗体と同じ一次アミノ酸配列を有する現在公知の抗体であることができるが、異なる細胞型で、又は異なる製造、精製、もしくは製剤化方法によって作製されたものであってもよい。

【0118】

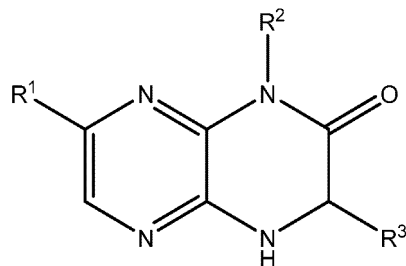
(5.2 TORキナーゼ阻害剤)

本明細書に提供される化合物は、「TORキナーゼ阻害剤」と総称される。一態様において、該TORキナーゼ阻害剤には、ラパマイシンも、ラパマイシン類似体(ラパログ)も含まれない。

【0119】

一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤には、以下の式(I)を有する化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、包摂化合物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝物、アイソトポログ、及びプロドラッグが含まれ:

【化2】



(I)

10

式中：

R¹は、置換もしくは非置換C₁₋₈アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、又は置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキルであり；

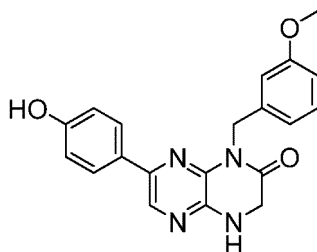
R²は、H、置換もしくは非置換C₁₋₈アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アラルキル、又は置換もしくは非置換シクロアルキルアルキルであり；

R³は、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₈アルキルであり、

ここで、ある実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤には、以下に示される7-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが含まれない；

20

【化3】



30

。

【0120】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、R¹は、置換もしくは非置換アリール、又は置換もしくは非置換ヘテロアリールである。例えば、R¹は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。いくつかの実施態様において、R¹は、置換又は非置換C₁₋₈アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換ヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換トリアゾリル又はピラゾリル)、アミノカルボニル、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたフェニルである。他の実施態様において、R¹は、置換又は非置換C₁₋₈アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換ヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換トリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシプロピル)、-OR、及び-NR₂(ここで、各々のRは、独立に、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₄アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたピリジルである。いくつかの実施態様において、R¹は、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、及び-NR₂(ここで、Rは、独立に、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₄アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で任意に置換された、1

40

50

【 0 1 2 1 】

【化 4】



【 0 1 2 2 】

【化 5】



40

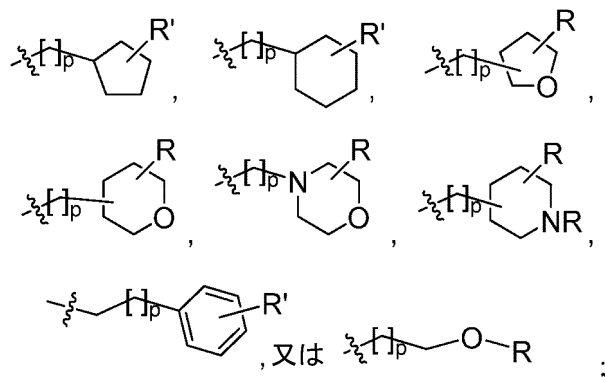
【 0 1 2 3 】

50

-₄アルキル)-シクロプロピル、(C₁₋₄アルキル)-シクロブチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロペンチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロヘキシル、(C₁₋₄アルキル)-ピロリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペラジニル、(C₁₋₄アルキル)-モルホリニル、(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0124】

他の実施態様において、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、
【化6】



10

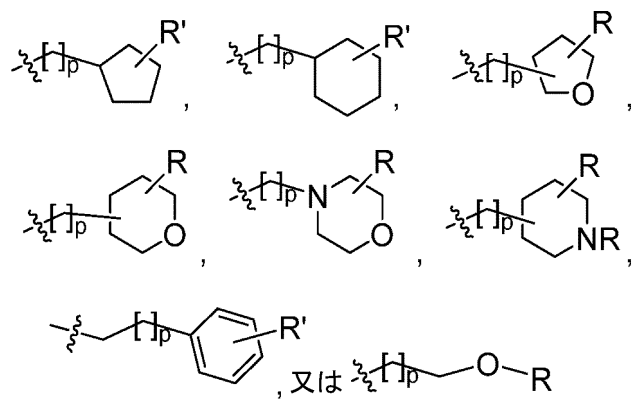
であり；

ここで、Rは、出現毎に独立に、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり；R'は、出現毎に独立に、H、-OR、シアノ、又は置換もしくは非置換C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり；かつpは、0~3である。

20

【0125】

式(1)の化合物の他の実施態様において、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、
、
【化7】



30

であり；

ここで、Rは、出現毎に独立に、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₂アルキルであり；R'は、出現毎に独立に、H、-OR、シアノ、又は置換もしくは非置換C₁₋₂アルキルであり；かつpは、0~1である。

40

【0126】

式(1)の化合物の他の実施態様において、R³はHである。

【0127】

本明細書に記載のいくつかのそのような実施態様において、R¹は、置換もしくは非置換アリール、又は置換もしくは非置換ヘテロアリールである。例えば、R¹は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルであ

50

る。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたフェニルである。他の実施態様において、 R^1 は、 C_{1-8} アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂(ここで、各々のRは、独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたピリジルである。さらに他の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、及び-NR₂(ここで、各々のRは、独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

10

【0128】

ある実施態様において、式(1)の化合物は、本明細書に示される R^1 基及び本明細書に示される R^2 基を有する。

【0129】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、該化合物は、TORキナーゼを阻害する。式(1)の化合物の他の実施態様において、該化合物は、DNA-PKを阻害する。式(1)の化合物のある実施態様において、該化合物は、TORキナーゼとDNA-PKの両方を阻害する。

【0130】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、10 μ Mの濃度の該化合物は、TORキナーゼ、DNA-PK、PI3K、又はこれらの組合せを、少なくとも約50%阻害する。式(1)の化合物は、任意の好適なアッセイ系で、上記のキナーゼの阻害剤であることが示され得る。

20

【0131】

式(1)の代表的なTORキナーゼ阻害剤としては、表Aの化合物が挙げられる。

【0132】

表A.

- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-エチル-7-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

30

40

50

- イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インドール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 10
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 20
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 30
- 7-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-イソプロピル-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 5-(8-イソプロピル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 40
- 7-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラ 50

- ジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(ピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(1H-インダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-メチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(8-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピリジン 1-オキシド;
- 4-メチル-5-(7-オキソ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピコリンアミド;
- 5-(8-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
- 7-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 3-((7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
- 1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 3-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド;
- 5-(8-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
- 3-((7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒ

- ドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 10
- 7-(1H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド; 20
- 7-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 30
- 1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インドール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インドール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 40
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ [d]イミダゾール-6-イ 50

- ル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-ベンジル-7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(シクロペンチルメチル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- (S)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- (R)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 (R)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 (S)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;及び
 1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、
 並びにこれらの医薬として許容し得る塩、包摂化合物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝物、アイソトポログ、及びプロドラッグ。

【0133】

(5.3 TORキナーゼ阻害剤を製造する方法)

TORキナーゼ阻害剤は、標準的な周知の合成法によって得ることができる。例えば、March, Jの文献、先端有機化学;反応、機序、及び構造(Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure)、第4版、1992を参照されたい。したがって、式(III)の化合物及び中間体を製造するのに有用な出発材料は市販されているか、又は公知の合成法及び試薬を用いて市販の材料から製造することができる。

【0134】

式(I)の化合物を製造するための特定の方法は、各々引用により完全に本明細書中に組み込まれる、2012年2月7日に発行された米国特許第8,110,578号、及び2013年10月29日に発行された米国特許第8,569,494号に開示されている。

【0135】

(5.4 IMiD(登録商標)免疫調節薬)

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「IMiD(登録商標)免疫調節薬」(Celgene Corporation)という用語は、LPS誘導性の単球TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-6、MIP-1 α 、MCP-1、GM-CSF、G-CSF、及びCOX-2産生を阻害する特定の小有機分子を包含する。具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、以下で論じられている。

【0136】

TNF- α は、急性炎症期にマクロファージ及び単球によって産生される炎症性サイトカインである。TNF- α は、細胞内の様々なシグナル伝達事象に関与する。特定の理論によって制限されるものではないが、本明細書に提供されるIMiD(登録商標)免疫調節薬によって発揮される生物学的効果のうちの1つは、骨髄細胞TNF- α 産生の低下である。本明細書に提供されるIMiD(登録商標)免疫調節薬は、TNF- α mRNAの分解を増強することができる。

【0137】

さらに、理論によって制限されるものではないが、本明細書に提供されるIMiD(登録商標)免疫調節薬はまた、T細胞の強力な共刺激因子であり、細胞増殖を用量依存的な様式で劇的に増加させることができる。本明細書に提供されるIMiD(登録商標)免疫調節薬はまた、CD4+ T細胞サブセットよりもCD8+ T細胞サブセットに対してより大きな共刺激効果を有することができる。さらに、該IMiD(登録商標)免疫調節薬は、骨髄細胞応答に対する抗炎症特性を有し、さらにT細胞を効率的に共刺激して、より多くの量のIL-2、IFN- γ を産生させ、T細胞増殖及びCD8+ T細胞の細胞傷害活性を増強することが好ましい。さらに、特定の理論によって制限されるものではないが、本明細書に提供されるIMiD(登録商標)免疫調節薬は、サイトカイン活性化を通じて間接的にも、直接的にも、ナチュラルキラー(「NK」)細胞及びナチュラルキラーT(「NKT」)細胞に作用することができ、限定されないが、IFN- γ などの有益なサイトカインを産生し、NK及びNKT細胞の細胞傷害活性を増強するNK細胞の能力を増大させることができる。

10

【0138】

IMiD(登録商標)免疫調節薬の具体的な例としては、置換スチレンのシアノ及びカルボキシ誘導体、例えば、米国特許第5,929,117号に開示されているもの；1-オキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン、例えば、米国特許第5,874,448号及び第5,955,476号に記載されているもの；米国特許第5,798,368号に記載されているテトラ置換2-(2,6-ジオキソピペリジン(dioxopiperidin)-3-イル)-1-オキソイソインドリン；1-オキソ及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン(例えば、サリドマイドの4-メチル誘導体)、置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタルイミド、及び置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドール(これには、限定されないが、米国特許第5,635,517号、第6,281,230号、第6,316,471号、第6,403,613号、第6,476,052号、及び第6,555,554号に開示されているものが含まれる)；米国特許第6,380,239号に記載されている、インドリン環の4位又は5位において置換された1-オキソ及び1,3-ジオキソイソインドリン(例えば、4-(4-アミノ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-カルバモイルブタン酸)；米国特許第6,458,810号に記載されている、2位において2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシピペリジン-5-イルで置換されたイソインドリン-1-オン及びイソインドリン-1,3-ジオン(例えば、2-(2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシ-5-フルオロピペリジン-5-イル)-4-アミノイソインドリン-1-オン)；米国特許第5,698,579号及び第5,877,200号に開示されているあるクラスの非ポリペプチド環状アミド；並びにイソインドール-イミド化合物、例えば、米国特許第7,091,353号に記載されているものが挙げられる。IMiD(登録商標)免疫調節薬のさらなる具体的な例としては、イソインドリン、例えば、米国特許第7,405,237号及び第7,816,393号に記載されているものが挙げられる。本明細書で特定される特許及び特許出願の各々の全体は、引用より本明細書中に組み込まれている。IMiD(登録商標)免疫調節薬に、サリドマイドは含まれない。

20

30

【0139】

本明細書に提供される様々なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、1以上のキラル中心を含有しており、エナンチオマーのラセミ混合物又はジアステレオマーの混合物として存在することができる。本明細書に提供されるのは、そのような化合物のステレオマーとして純粋な形態の使用、及びそれらの形態の混合物の使用である。例えば、本明細書に提供される特定のIMiD(登録商標)免疫調節薬の等量又は不等量のエナンチオマーを含む混合物を本明細書に提供される方法及び組成物で使うことができる。これらの異性体は、不斉合成するか、又はキラルカラムもしくはキラル分割剤などの標準的な技術を用いて分割することができる。例えば、Jacques, J.らの文献、エナンチオマー、ラセミ化合物、及び分割(Enantiomers, Racemates and Resolutions)(Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wil en, S. H.らの文献、Tetrahedron 33:2725(1977)；Elie l, E. L.の文献、炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)(McGraw-Hill, NY, 1962)；及びWil en, S. H.の文献、分割剤及び光学分割の表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolut

40

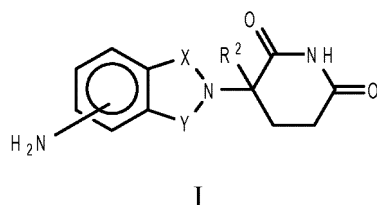
50

ions)、p. 268(E.L. Eliel 編、Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, 1972年)を参照されたい。

【0140】

本明細書に提供される好ましいIMiD(登録商標)免疫調節薬としては、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第5,635,517号に記載されているような、ベンゾ環においてアミノで置換された1-オキソ-及び1,3ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンが挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は、構造Iを有しており：

【化8】



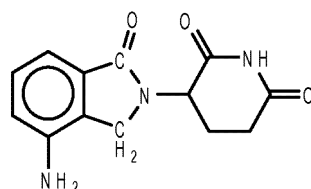
10

ここで、X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH₂であり、かつR²は、水素又は低級アルキル、特に、メチルである。

【0141】

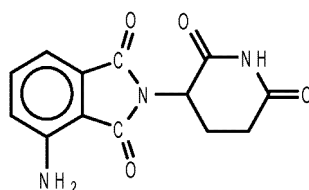
具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬としては、下記のもの：

【化9】



1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン

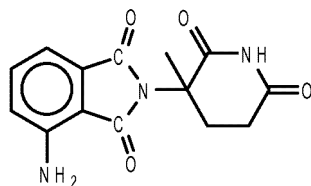
【化10】



30

1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン

【化11】



40

1,3-ジオキソ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドール及びこれらの光学的に純粋な異性体が挙げられるが、これらに限定されない。該化合物は、標準的な合成法によって得ることができる(例えば、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第5,635,517号を参照されたい)。該化合物は、Celgene Corporation, Warren, NJから入手することもできる。

【0142】

本明細書に提供される他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、置換2-(2,6-ジオキ

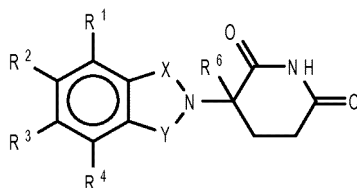
50

ソピペリジン-3-イル)フタルイミド及び置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドール、例えば、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第6,281,230号;第6,316,471号;第6,335,349号;及び第6,476,052号、並びに国際特許出願PCT/US97/13375号(国際公開WO 98/03502号)に記載されているもののクラスに属する。

【0143】

代表的な化合物は、次式のものであり:

【化12】



10

式中:

X及びYのうちの一方はC=Oであり、かつX及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH₂であり;

(i) R¹、R²、R³、及びR⁴の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1~4個のアルキル、もしくは炭素原子1~4個のアルコキシであるか、又は(ii) R¹、R²、R³、及びR⁴のうちの1つは-NHR⁵であり、かつR¹、R²、R³、及びR⁴のうちの残りは水素であり;

R⁵は、水素又は炭素原子1~8個のアルキルであり;

R⁶は、水素、炭素原子1~8個のアルキル、ベンジル、又はハロであり;

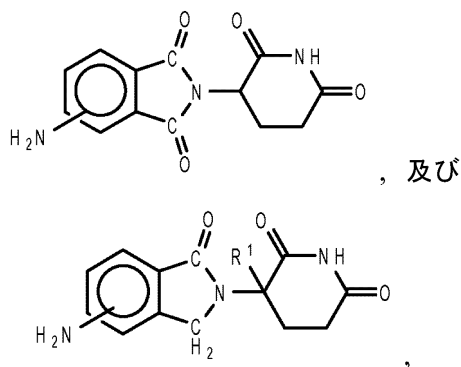
ただし、X及びYがC=Oであり、かつ(i) R¹、R²、R³、及びR⁴の各々がフルオロであるか、又は(ii) R¹、R²、R³、又はR⁴のうちの1つがアミノである場合、R⁶は、水素以外のものである。

20

【0144】

このクラスを代表する化合物は、次式のものであり:

【化13】



30

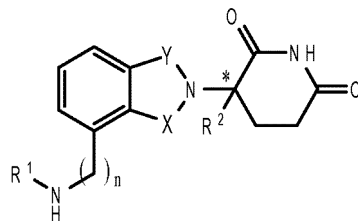
式中、R¹は、水素又はメチルである。独立した実施態様において、本明細書に提供されるのは、これらの化合物のエナンチオマーとして純粋な形態(例えば、光学的に純粋な(R)又は(S)エナンチオマー)の使用である。

40

【0145】

本明細書に提供されるさらに他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,091,353号に開示されているイソインドール-イミドのクラスに属する。代表的な化合物は、式IIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物、包摂化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、及び立体異性体の混合物であり:

【化 1 4】



II

式中：

X及びYのうちの一方はC=Oであり、かつもう一方は、CH₂又はC=Oであり；

R¹は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、C(O)R³、C(S)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、C(O)NHR³、C(S)NHR³、C(O)NR³R^{3'}、C(S)NR³R^{3'}、又は(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵であり；

R²は、H、F、ベンジル、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、又は(C₂-C₈)アルキニルであり；

R³及びR^{3'}は、独立に、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、(C₀-C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵、又はC(O)OR⁵であり；

R⁴は、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₁-C₄)アルキル-OR⁵、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、又は(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリールであり；

R⁵は、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、又は(C₂-C₅)ヘテロアリールであり；

各々の出現するR⁶は、独立に、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₂-C₅)ヘテロアリール、もしくは(C₀-C₈)アルキル-C(O)OR⁵であるか、又は該R⁶基は結合して、ヘテロシクロアルキル基を形成することができ；

nは、0又は1であり；かつ

*は、不斉炭素中心を表す。

【0 1 4 6】

式IIの具体的な化合物において、nが0である場合、R¹は、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、C(O)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、C(S)NHR³、又は(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵であり；

R²は、H又は(C₁-C₈)アルキルであり；かつ

R³は、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、(C₅-C₈)アルキル-N(R⁶)₂；(C₀-C₈)アルキル-NH-C(O)OR⁵；(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵、又はC(O)OR⁵であり；かつ他の変数は同じ定義を有する。

【0 1 4 7】

式IIの他の具体的な化合物において、R²は、H又は(C₁-C₄)アルキルである。

【0 1 4 8】

式IIの他の具体的な化合物において、R¹は、(C₁-C₈)アルキル又はベンジルである。

【0 1 4 9】

式IIの他の具体的な化合物において、R¹は、H、(C₁-C₈)アルキル、ベンジル、CH₂OCH₃

10

20

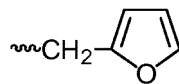
30

40

50

、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又は

【化 1 5】

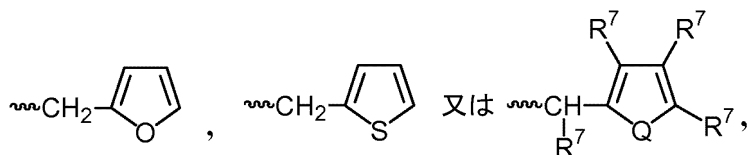


である。

【0 1 5 0】

式IIの化合物の別の実施態様において、 R^1 は、

【化 1 6】



10

であり、ここで、Qは、O又はSであり、かつ各々の出現する R^7 は、独立に、H、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ベンジル、アリール、ハロゲン、 (C_0-C_4) アルキル- (C_1-C_6) ヘテロシクロアルキル、 (C_0-C_4) アルキル- (C_2-C_5) ヘテロアリール、 (C_0-C_8) アルキル- $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 (C_1-C_8) アルキル- OR^5 、 (C_1-C_8) アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 (C_1-C_8) アルキル- $\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$ 、もしくは $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ であるか、又は隣接して出現する R^7 は、一緒になって、二環状アルキルもしくはアリール環を形成することができる。

20

【0 1 5 1】

式IIの他の具体的な化合物において、 R^1 は、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ である。

【0 1 5 2】

式IIの他の具体的な化合物において、 R^3 は、 (C_0-C_4) アルキル- (C_2-C_5) ヘテロアリール、 (C_1-C_8) アルキル、アリール、又は (C_0-C_4) アルキル- OR^5 である。

【0 1 5 3】

式IIの他の具体的な化合物において、ヘテロアリールは、ピリジル、フリル、又はチエニルである。

【0 1 5 4】

式IIの他の具体的な化合物において、 R^1 は、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ である。

30

【0 1 5 5】

式IIの他の具体的な化合物において、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})$ のHは、 (C_1-C_4) アルキル、アリール、又はベンジルと置き換えることができる。

【0 1 5 6】

このクラスの化合物のさらなる例としては：[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド；(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル；4-(アミノメチル)-2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-イソインドリン-1,3-ジオン；N-(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-アセトアミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}シクロプロピル-カルボキサミド；2-クロロ-N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}アセトアミド；N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-3-ピリジルカルボキサミド；3-{1-オキソ-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-2-イル}ピペリジン-2,6-ジオン；2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}プロパンアミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-3-ピリジルカルボキサミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}ヘプタンアミド；N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-2-

40

50

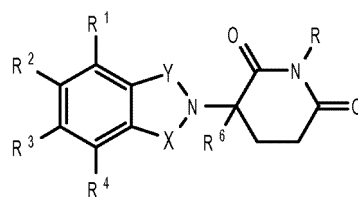
フリルカルボキサミド；{N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル}メチルアセタート；N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド；N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-チエニルカルボキサミド；N-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(ブチルアミノ)カルボキサミド；N-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(オクチルアミノ)カルボキサミド；及びN-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(ベンジルアミノ)カルボキサミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0157】

10

本明細書に提供されるさらに他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第6,555,554号、国際公開WO 98/54170号、及び米国特許第6,395,754号に開示されているイソインドール-イミドのクラスに属する。代表的な化合物は、式IIIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物、包摂化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、及び立体異性体の混合物であり：

【化17】



20

III

式中：

X及びYのうちの一方はC=Oであり、かつもう一方は、CH₂又はC=Oであり；

Rは、H又はCH₂OCOR'であり；

(i) R¹、R²、R³、もしくはR⁴の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii) R¹、R²、R³、もしくはR⁴のうちの1つは、ニトロもしくは-NHR⁵であり、かつR¹、R²、R³、もしくはR⁴のうちの残りは水素であり；

30

R⁵は、水素、又は炭素1～8個のアルキルであり、

R⁶は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロであり；

R'は、R⁷-CHR¹⁰-N(R⁸R⁹)であり；

R⁷は、m-フェニレン又はp-フェニレン又は-(C_nH_{2n})-であり、ここで、nは、0～4の値を有し；

R⁸及びR⁹の各々は、もう一方とは独立に、水素もしくは炭素原子1～8個のアルキルであるか、又はR⁸及びR⁹は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、もしくは-CH₂CH₂X₁CH₂CH₂-であり、ここで、X₁は、-O-、-S-、もしくは-NH-であり；

40

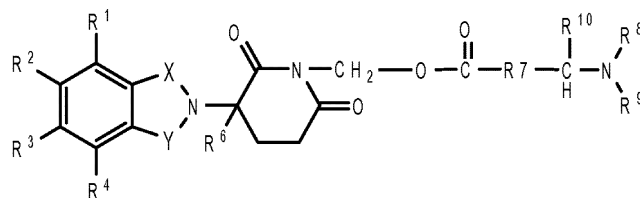
R¹⁰は、水素、8個の炭素原子アルキル、又はフェニルであり；かつ

*は、不斉炭素中心を表す。

【0158】

他の代表的な化合物は、次式のものであり：

【化 1 8】



式中：

X及びYのうちの一方はC=Oであり、かつX及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH₂であり；

(i) R¹、R²、R³、もしくはR⁴の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii) R¹、R²、R³、及びR⁴のうちの1つは-NHR⁵であり、かつR¹、R²、R³、及びR⁴のうちの残りは水素であり；

R⁵は、水素又は炭素原子1～8個のアルキルであり；

R⁶は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロであり；

R⁷は、m-フェニレン又はp-フェニレン又は-(C_nH_{2n})-であり、ここで、nは、0～4の値を有し；

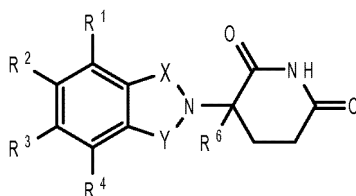
R⁸及びR⁹の各々は、もう一方とは独立に、水素もしくは炭素原子1～8個のアルキルであるか、又はR⁸及びR⁹は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、もしくは-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-であり、ここで、X¹は、-O-、-S-、もしくは-NH-であり；

R¹⁰は、水素、8個の炭素原子アルキル、又はフェニルである。

【 0 1 5 9】

他の代表的な化合物は、次式のものであり：

【化 1 9】



式中、

X及びYのうちの一方はC=Oであり、かつX及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH₂であり；

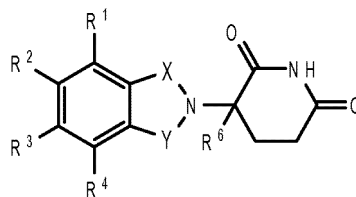
R¹、R²、R³、及びR⁴の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii) R¹、R²、R³、及びR⁴のうちの1つは、ニトロもしくは保護アミノであり、かつR¹、R²、R³、及びR⁴のうちの残りは水素であり；かつ

R⁶は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロである。

【 0 1 6 0】

他の代表的な化合物は、次式のものであり：

【化 2 0】



式中：

X及びYのうちの一方はC=Oであり、かつX及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH₂であり；

(i) R¹、R²、R³、及びR⁴の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii) R¹、R²、R³、及びR⁴のう

ちの1つは-NHR⁵であり、かつR¹、R²、R³、及びR⁴のうちの残りは水素であり；

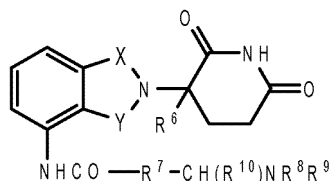
R⁵は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、又はCO-R⁷-CH(R¹⁰)NR⁸R⁹であり、ここで、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰の各々は、本明細書に定義されている通りであり；かつ

R⁶は、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロである。

【0161】

該化合物の具体的な例は、次式のものであり：

【化21】



10

式中：

X及びYのうちの一方はC=Oであり、かつX及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH₂であり；

R⁶は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンジル、クロロ、又はフルオロであり；

R⁷は、m-フェニレン、p-フェニレン、又は-(C_nH_{2n})-であり、ここで、nは、0～4の値を有し；

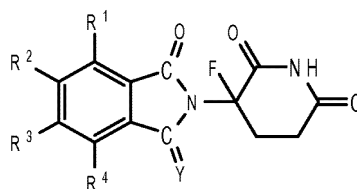
R⁸及びR⁹の各々は、もう一方とは独立に、水素もしくは炭素原子1～8個のアルキルであるか、又はR⁸及びR⁹は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、もしくは-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-であり、ここで、X¹は、-O-、-S-、もしくは-NH-であり；かつ

R¹⁰は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、又はフェニルである。

【0162】

本明細書に提供される他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬としては、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、1-オキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン、例えば、米国特許第5,874,448号及び第5,955,476号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式のものであり：

【化22】



式中：

Yは、酸素又はH²であり、かつ

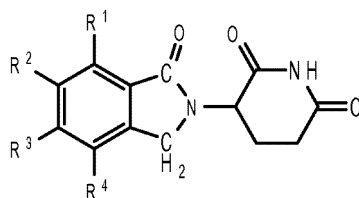
R¹、R²、R³、及びR⁴の各々は、他のものとは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、又はアミノである。

【0163】

本明細書に提供される他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬としては、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第5,798,368号に記載のテトラ置換2-(2,6-ジオキソピペリジン(dioxopiperdin)-3-イル)-1-オキソイソインドリンが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式のものであり：

40

【化 2 3】



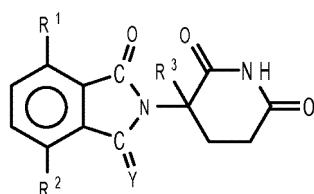
式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、又は炭素原子1～4個のアルコキシである。

【0164】

10

本明細書に提供される他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬としては、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第6,403,613号に開示されている1-オキソ及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式のものであり：

【化 2 4】



20

式中、

Yは、酸素又は H_2 であり、

R^1 及び R^2 のうちの第一のものは、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、又はカルバモイルであり、 R^1 及び R^2 のうちの第二のものは、第一のものとは独立に、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、又はカルバモイルであり、かつ

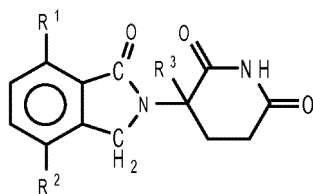
R^3 は、水素、アルキル、又はベンジルである。

【0165】

30

該化合物の具体的な例は、次式のものであり：

【化 2 5】



式中、

R^1 及び R^2 のうちの第一のものは、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、炭素原子1～4個のものである)、シアノ、又はカルバモイルであり；

40

R^1 及び R^2 のうちの第二のものは、第一のものとは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、アルキルアミノ(ここで、該アルキルは、炭素原子1～4個のものである)、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、炭素原子1～4個のものである)、シアノ、又はカルバモイルであり；かつ

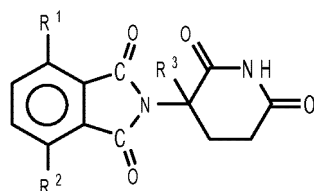
R^3 は、水素、炭素原子1～4個のアルキル、又はベンジルである。具体的な例としては、1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチルイソインドリンが挙げられるが、これに限定されない。

【0166】

50

他の代表的な化合物は、次式のものであり：

【化 2 6】



式中：

R^1 及び R^2 のうちの第一のものは、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、炭素原子1～4個のものである)、シアノ、又はカルバモイルであり；

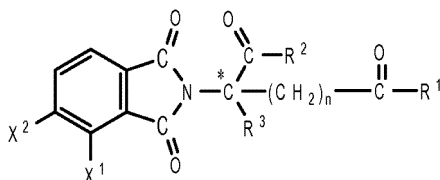
R^1 及び R^2 のうちの第二のものは、第一のものとは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、アルキルアミノ(ここで、該アルキルは、炭素原子1～4個のものである)、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、炭素原子1～4個のものである)、シアノ、又はカルバモイルであり；かつ

R^3 は、水素、炭素原子1～4個のアルキル、又はベンジルである。

【 0 1 6 7】

本明細書に提供される他の具体的な IMiD (登録商標) 免疫調節薬としては、引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第6,380,239号及び米国特許第7,244,759号に記載されている、インドリン環の4位又は5位で置換された1-オキソ及び1,3-ジオキソイソインドリンが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式のもの；及びその塩であり：

【化 2 7】

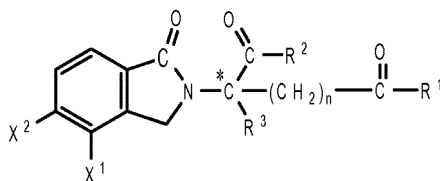


式中、 C^* と表記された炭素原子は、キラル中心(center of chirality)を構成し(n が0でなく、かつ R^1 が R^2 と同じでない場合)； X^1 及び X^2 のうちの一方は、アミノ、ニトロ、炭素1～6個のアルキル、又はNH-Zであり、かつ X^1 又は X^2 のうちのもう一方は水素であり； R^1 及び R^2 の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり； R^3 は、水素、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又はハロアルキルであり；Zは、水素、アリール、炭素1～6個のアルキル、ホルミル、又は炭素1～6個のアシルであり；かつ n は、0、1、又は2の値を有し；ただし、 X^1 がアミノであり、かつ n が1又は2である場合、 R^1 と R^2 の両方がヒドロキシというわけではない。

【 0 1 6 8】

さらなる代表的な化合物は、次式のものであり：

【化 2 8】



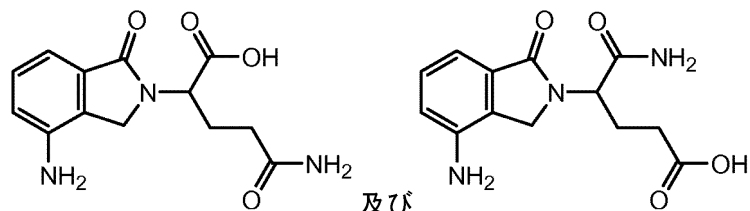
式中、 n が0でなく、かつ R^1 が R^2 でない場合、 C^* と表記された炭素原子は、キラル中心を構成し； X^1 及び X^2 のうちの一方は、アミノ、ニトロ、炭素1～6個のアルキル、又はNH-Zであ

り、かつ X^1 又は X^2 のうちのもう一方は水素であり； R^1 及び R^2 の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり； R^3 は、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又は水素であり；Zは、水素、アリール、又は炭素1～6個のアルキルもしくはアシルであり；かつnは、0、1、又は2の値を有する。

【0169】

具体的な例としては、それぞれ、以下の構造を有する、2-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル-酪酸及び4-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル(cabamoyl)-酪酸、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない。:

【化29】



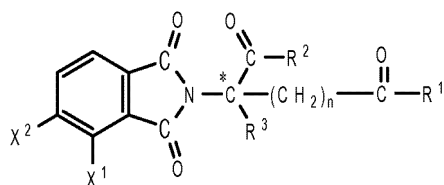
10

。

【0170】

他の代表的な化合物は、次式のもの；及びその塩であり：

【化30】



式中、nが0でなく、かつ R^1 が R^2 でない場合、 C^* と表記された炭素原子は、キラル中心を構成し； X^1 及び X^2 のうち的一方は、アミノ、ニトロ、炭素1～6個のアルキル、又はNH-Zであり、かつ X^1 又は X^2 のうちのもう一方は水素であり； R^1 及び R^2 の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり； R^3 は、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又は水素であり；Zは、水素、アリール、又は炭素1～6個のアルキルもしくはアシルであり；かつnは、0、1、又は2の値を有する。

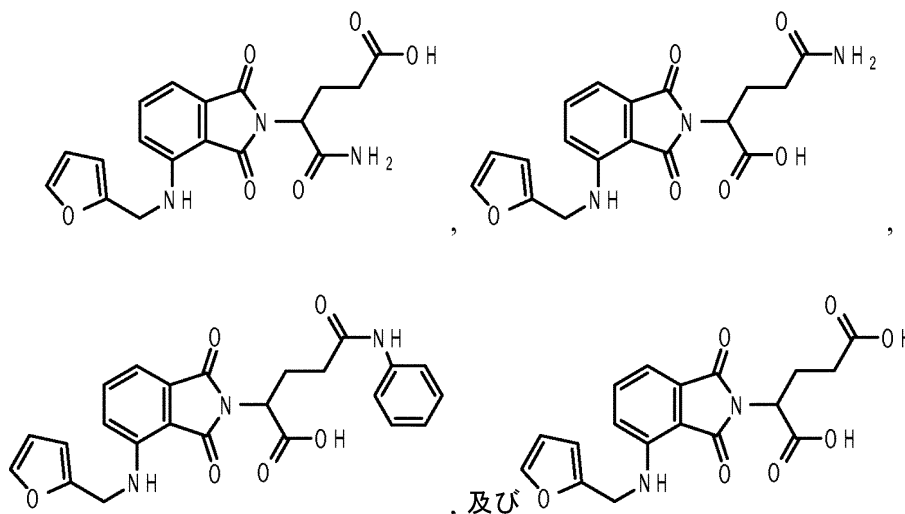
30

【0171】

具体的な例としては、それぞれ、以下の構造を有する、4-カルバモイル-4-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、4-カルバモイル-2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-4-フェニルカルバモイル-酪酸、及び2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-ペンタン二酸、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない：

40

【化 3 1】



10

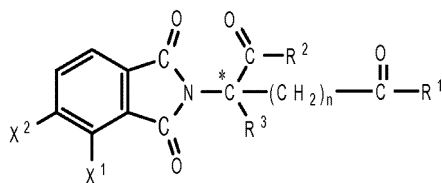
。

【 0 1 7 2】

該化合物の他の具体的な例は、次式のものであり：

【化 3 2】

20



式中：

X^1 及び X^2 のうちの一方は、ニトロ又は $NH-Z$ であり、かつ X^1 又は X^2 のうちのもう一方は水素であり；

R^1 及び R^2 の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又は $NH-Z$ であり；

30

R^3 は、炭素 1～6 個のアルキル、ハロ、又は水素であり；

Z は、水素、フェニル、炭素 1～6 個のアシル、又は炭素 1～6 個のアルキルであり；かつ

n は、0、1、又は 2 の値を有し；かつ

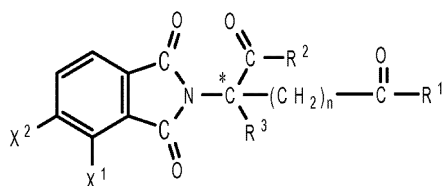
$-COR^2$ と $-(CH_2)_nCOR^1$ が異なる場合、 C^* と表記された炭素原子は、キラル中心を構成する。

。

【 0 1 7 3】

他の代表的な化合物は、次式のものであり：

【化 3 3】



40

式中：

X^1 及び X^2 のうちの一方は、炭素 1～6 個のアルキルであり；

R^1 及び R^2 の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又は $NH-Z$ であり；

R^3 は、炭素 1～6 個のアルキル、ハロ、又は水素であり；

Z は、水素、フェニル、炭素 1～6 個のアシル、又は炭素 1～6 個のアルキルであり；かつ

n は、0、1、又は 2 の値を有し；かつ

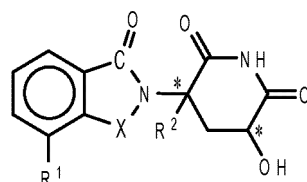
50

-COR²と-(CH₂)_nCOR¹が異なる場合、C*と表記された炭素原子は、キラル中心を構成する。

【 0 1 7 4 】

本明細書に提供されるさらに他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬としては、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第6,458,810号に記載される、2位において2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシピペリジン-5-イルで置換されたイソインドリン-1-オン及びイソインドリン-1,3-ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式のものであり：

【 化 3 4 】



10

式中：

*と表記された炭素原子は、キラル中心を構成し；

Xは、-C(O)-又は-CH₂-であり；

R¹は、炭素原子1～8個のアルキル又は-NHR³であり；

R²は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、又はハロゲンであり；かつ

R³は、水素、

非置換であるか、又は炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換された、炭素原子1～8個のアルキル、

炭素原子3～18個のシクロアルキル、

非置換であるか、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換された、フェニル、

非置換であるか、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換された、ベンジル、或いは-COR⁴であり、ここで、

R⁴は、水素、

非置換であるか、又は炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換された、炭素原子1～8個のアルキル、

炭素原子3～18個のシクロアルキル、

非置換であるか、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換された、フェニル、或いは

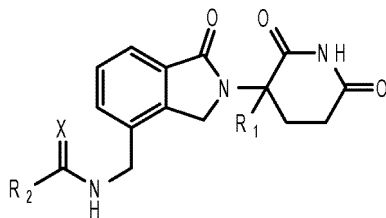
非置換であるか、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換された、ベンジルである。

【 0 1 7 5 】

本明細書に提供されるさらに他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許出願公開US 2007/0049618号に開示されているイソインドール-イミドのクラスに属する。代表的な化合物は、式IVのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

40

【化 3 5】



(IV)

10

式中：

Xは、O又はSであり；

R₁は、H又はメチルであり；

R₂は：シクロアルキルを除く(C₂-C₆)アルキル；(C₄-C₆)シクロアルキル；(C₁-C₄)アルコキシ；

(C₁-C₄)アルコキシで置換された(C₁-C₆)アルキル；

(C₀-C₁)アルキル-フェニル(ここで、該フェニルは、ハロゲン、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル、もしくはシアノのうちの1つもしくは複数で任意に置換されている)；

(C₀-C₁)アルキル-(5～6員ヘテロアリール)(ここで、該ヘテロアリールは、(C₁-C₄)アルキルもしくはハロゲンのうちの1つもしくは複数で任意に置換されている)；又は

(C₀-C₃)アルキル-NR₃R₄

であり；

R₃及びR₄は、各々独立に：

H；(C₁-C₆)アルキル；(C₃-C₆)シクロアルキル；

(C₀-C₁)アルキル-(C₆-C₁₀)アリール(ここで、該アリールは、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、メチル、シアノ、もしくは-O-CH₂-O-のうちの1つもしくは複数で任意に置換されている)；

(C₀-C₁)アルキル-(5～10員ヘテロアリール)(ここで、該ヘテロアリールは、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、もしくはメチルのうちの1つもしくは複数で置換されている)；又はC(0)R₅

であり；かつ

R₅は、(C₁-C₄)アルコキシ又は(C₁-C₂)アルキル-O-(C₁-C₂)アルキルであり；

ただし、R₃及びR₄のうちの一方がHである場合、もう一方はエチルではない。

【0176】

一実施態様において、XはOである。別の実施態様において、XはSである。別の実施態様において、R²は、1以上のハロゲンで任意に置換されたフェニルである。

【0177】

別の実施態様において、R²はNHR⁴である。具体的な実施態様において、R⁴は、どちらも(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、及びメチルのうちの1つ又は複数で任意に置換された、(C₆-C₁₀)アリール又は5～10員ヘテロアリールである。特に、該アリール又はヘテロアリールは、フェニル、ピリジル、又はナフチルである。

【0178】

式(IV)の化合物の例としては、下の表Bに記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない：

表B. 式IVの化合物

20

30

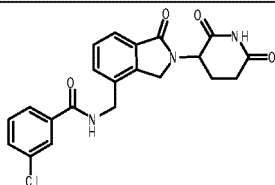
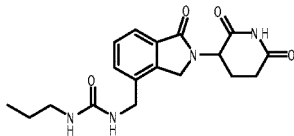
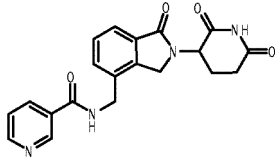
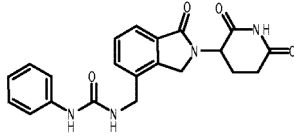
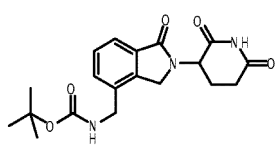
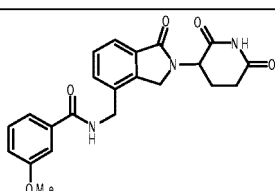
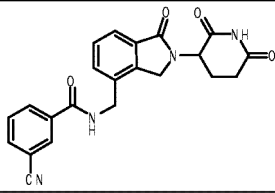
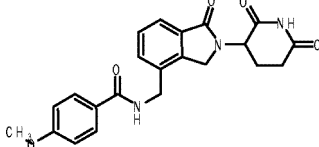
40

【表 6】

番号	構造	名前
1		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド
2		1-シクロヘキシル-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア
3		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
4		フラン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
5		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ブチルアミド

10

20

番号	構造	名前
6		3-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
7		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-プロピル-ウレア
8		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ニコチンアミド
9		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フェニル-ウレア
10		[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
11		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メトキシ-ベンズアミド
12		3-シアノ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
13		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メトキシ-ベンズアミド

10

20

30

40

番号	構造	名前
14		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-メトキシ-ベンズアミド
15		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-ウレア
16		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-ウレア
17		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-ウレア
18		1-(3-シアノ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア
19		1-(3-クロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア
20		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-2-イル-ウレア
21		ピリジン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
22		1-ベンジル-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア

10

20

30

40

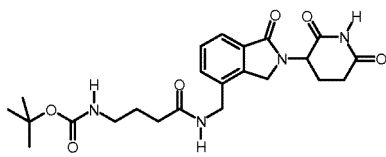
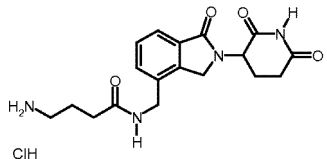
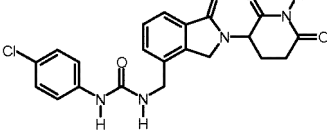
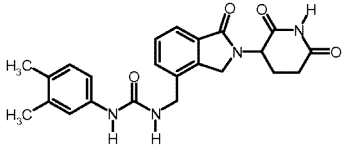
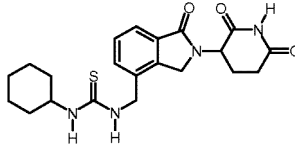
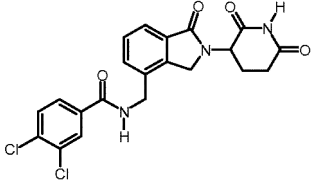
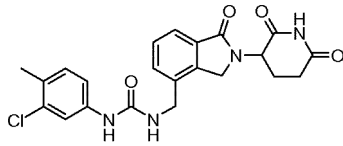
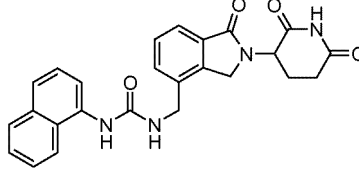
番号	構造	名前
23		1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア
24		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-3-イル-ウレア
25		3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-ウレア
26		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メチル-ベンズアミド
27		(2-[(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-カルバモイル)-エチル-カルバミン酸 t-ブチルエステル
28		3-アミノ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-プロピオンアミド塩酸塩
29		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-メトキシ-アセトアミド
30		2-ジメチルアミノ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド塩酸塩

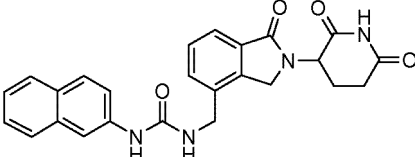
10

20

30

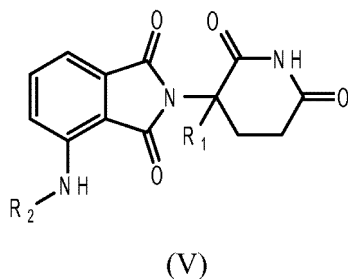
40

番号	構造	名前
31		(3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-カルバモイル)-プロピル-カルバミン酸 t-ブチルエステル
32		4-アミノ-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ブチルアミド塩酸塩
33		1-(4-クロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア
34		1-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア
35		1-シクロヘキシル-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-チオウレア
36		3,4-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
37		1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ウレア
38		1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-1-イル-ウレア

番号	構造	名前
39		1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-2-イル-ウレア

さらに他の代表的な化合物は、式Vのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

【化 3 6】



10

式中：

R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は： NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、もしくは $N(CH_3)_2$ で任意に置換された (C_1-C_8) アルキル； NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、もしくは3～6員ヘテロシクロアルキルで任意に置換された (C_1-C_4) アルコキシ； (C_3-C_6) シクロアルキル； (C_5-C_{10}) アリールオキシ；ヒドロキシ； NH_2 ； $NH(CH_3)$ ； $N(CH_3)_2$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；ハロゲン；又は $-O-CH_2-O-$ ：のうちの1つ又は複数で任意に置換された (C_6-C_{10}) アリール；

(C_1-C_4) アルコキシのうちの1つ又は複数で任意に置換された (C_3-C_6) アルキル；

カルボキシルで任意に置換された (C_1-C_2) アルキル；

(C_1-C_6) アルキル- (C_3-C_6) シクロアルキル；或いは

5～10員ヘテロ環

であり；

ただし、 R_2 がペンチルである場合、 R_1 はメチルである。

【 0 1 8 0】

一実施態様において、 R_2 は、 (C_1-C_4) アルコキシ又は $-O-CH_2-O-$ のうちの1つ又は複数で任意に置換されたフェニルである。別の実施態様において、 R_2 は、 $N(CH_3)_2$ で置換された1以上の (C_1-C_4) アルコキシで置換されたフェニルである。別の実施態様において、 R_2 は、 (C_1-C_4) アルコキシのうちの1つ又は複数で任意に置換された (C_3-C_6) アルキルである。

30

【 0 1 8 1】

式(V)の化合物の例としては、下の表Cに記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない：

表C. 式Vの化合物

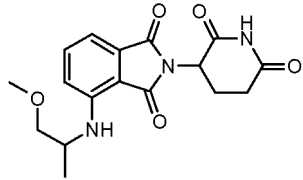
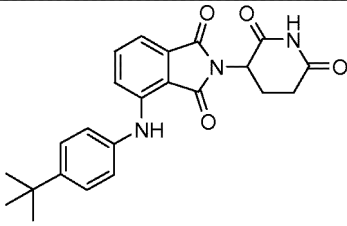
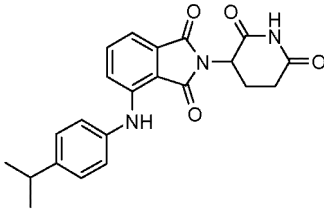
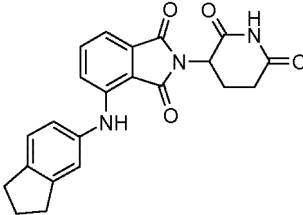
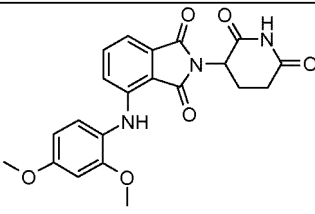
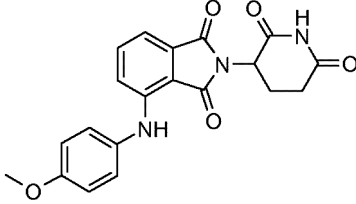
【表 7】

番号	構造	名前
40		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-フェニルアミノイソインドール- 1,3-ジオン
41		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3,4-メチレンジオキシフェニルア ミノ)イソインドール-1,3-ジオン
42		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)イソ インドール-1,3-ジオン
43		2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジ ン-3-イル)-4-ペンチルアミノイソ インドール-1,3-ジオン
44		4-(シクロプロピルメチルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドール-1,3-ジオン
45		[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソ インドール-4-イル-アミノ]酢酸

10

20

30

番号	構造	名前
46		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(2-メトキシ-1-メチルエチルアミノ) イソインドール-1,3-ジオン
47		4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソ インドール-1,3-ジオン
48		4-(4-イソプロピルフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドール-1,3-ジオン
49		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 4-(インダン-5-イルアミノ)-イソイン ドール-1,3-ジオン
50		4-(2,4-ジメトキシフェニルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソ インドール-1,3-ジオン
51		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(4-メトキシフェニルアミノ)イソ インドール-1,3-ジオン

10

20

30

番号	構造	名前
52		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル アミノ)イソインドール-1,3-ジオン
53		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニ ルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン
54		i.2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(ナフタレン-2-イルアミノ)イソイン ドール-1,3-ジオン
55		4-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イ ソインドール-1,3-ジオン
56		4-(2-メトキシフェニルアミノ)-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)イソイン ドール-1,3-ジオン
57		4-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソ インドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

番号	構造	名前
58		4-(2-フェノキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
59		4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
60		4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン
61		4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩
62		4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩
63		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩

10

20

30

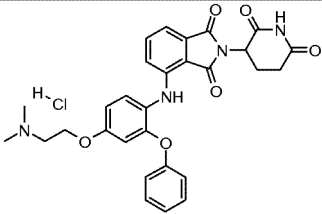
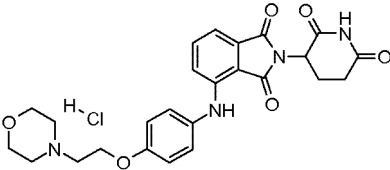
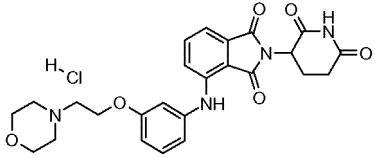
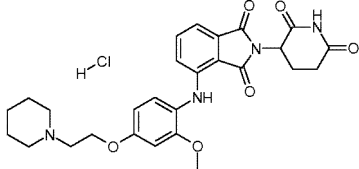
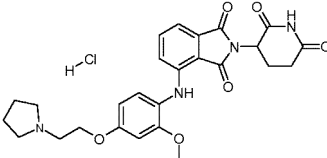
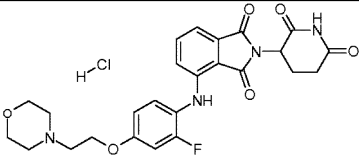
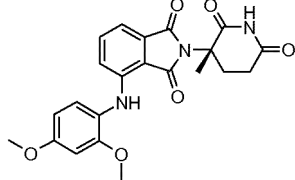
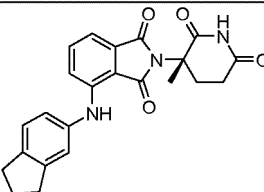
40

番号	構造	名前
64		4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
65		4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩
66		4-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩
67		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
68		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
69		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシ-2-フェノキシフェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

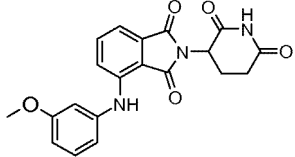
番号	構造	名前
70		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)- 2-フェノキシ-フェニルアミノ]-2- (2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- イソインドール-1,3-ジオン
71		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)- フェニルアミノ]-イソインドール-1,3- ジオン
72		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 4-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)- フェニルアミノ]-イソインドール-1,3- ジオン
73		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 4-[2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1- イル-エトキシ)-フェニルアミノ]- イソインドール-1,3-ジオン
74		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 4-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1- イル-エトキシ)-フェニルアミノ]- イソインドール-1,3-ジオン
75		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 4-[2-フルオロ-4-(2-モルホリン-4- イル-エトキシ)-フェニルアミノ]- イソインドール-1,3-ジオン
76		4-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)- 2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペ リジン-3-イル]-イソインドール-1,3- ジオン
77		4-(インダン-5-イルアミノ)-2-[(3S)- 3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン- 3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

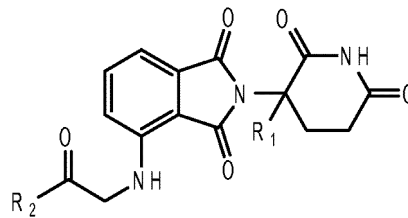
番号	構造	名前
78		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 4-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-イソ インドール-1,3-ジオン

【 0 1 8 2 】

さらに他の代表的な化合物は、式VIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒
和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

10

【 化 3 7 】



(VI)

20

式中：

R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は： (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、もしくはフェニルのうちの1つもしくは複数で任意に置換されたアミノ；3～6員ヘテロシクロアルキル；又は (C_1-C_4) アルコキシである。

【 0 1 8 3 】

具体的な一実施態様において、 R_2 は、 $-NH(CH_3)$ 又は $-N(CH_3)_2$ である。別の実施態様において、 R_2 は、 (C_3-C_6) シクロアルキルである。

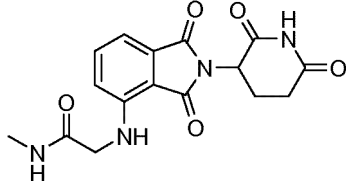
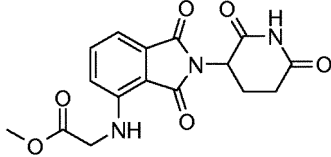
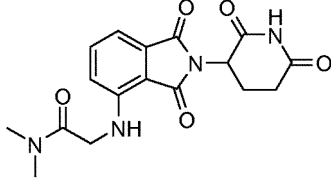
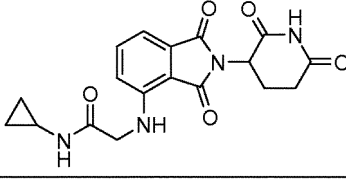
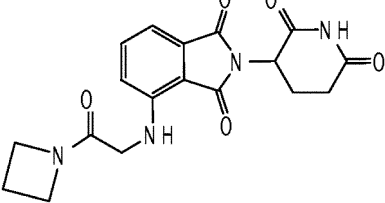
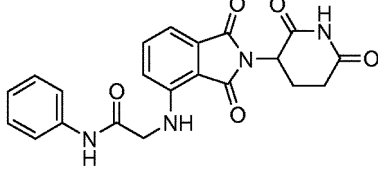
【 0 1 8 4 】

30

式(VI)の化合物の例としては、下の表Dに記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない：

表D. 式VIの化合物

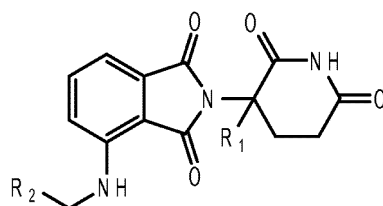
【表 8】

番号	構造	名前
79		2-[2-(2,6-ジオキソスピロ[3.5]ウンデカ-1-エン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド
80		[2-(2,6-ジオキソスピロ[3.5]ウンデカ-1-エン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸メチルエステル
81		2-[2-(2,6-ジオキソスピロ[3.5]ウンデカ-1-エン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド
82		N-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジオキソスピロ[3.5]ウンデカ-1-エン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]アセトアミド
83		4-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-2-(2,6-ジオキソスピロ[3.5]ウンデカ-1-エン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
84		2-[2-(2,6-ジオキソスピロ[3.5]ウンデカ-1-エン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-フェニルアセトアミド

【0185】

さらに他の代表的な化合物は、式VIIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

【化 38】



(VII)

式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ R_2 は、5～6員ヘテロアリアルであり；

ただし、 R_2 が、フラン又はチオフェンである場合、 R_1 はメチルであり；かつ

ただし、 R_2 がピリジンである場合、該ピリジンは、3位でコアに結合されていない。

【 0 1 8 6 】

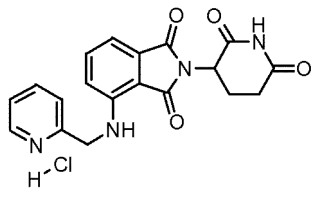
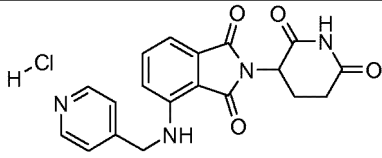
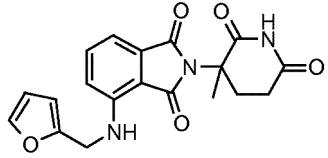
具体的な一実施態様において、 R_2 は、ピリジンではない。

【 0 1 8 7 】

式VIIの化合物の例としては、下の表Eに記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない：

表E. 式VIIの化合物

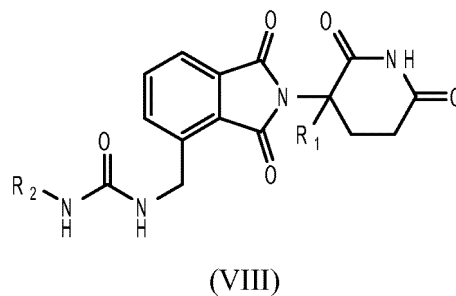
【 表 9 】

番号	構造	名前
85		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4- [(ピリジン-2-イル-メチル)アミノ]イソ インドール-1,3-ジオン塩酸塩
86		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4- [(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ]イソ インドール-1,3-ジオン塩酸塩
87		4-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-2-(3- メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドール-1,3-ジオン

【 0 1 8 8 】

さらに他の代表的な化合物は、式VIIIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

【 化 3 9 】



式中：

R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は：H；メチル；エチル；

(C_1 - C_6)アルキル、ハロゲン、(C_1 - C_4)アルコキシ、シアノ、もしくは-O-CH₂-O-のうちの1つもしくは複数で置換されたフェニル；

(C_1 - C_6)アルキル、ハロゲン、(C_1 - C_4)アルコキシ、もしくはシアノのうちの1つもしくは複数で任意に置換されたナフチル；又は

(C_1 - C_6)アルキル、ハロゲン、(C_1 - C_4)アルコキシ、もしくはシアノのうちの1つもしくは複数で任意に置換された5～10員ヘテロアリアルであり；

ただし、 R_2 がエチルである場合、 R_1 はメチルであり；かつ

ただし、 R_2 がピリジンである場合、該ピリジンは、3位でコアに結合されていない。

【 0 1 8 9 】

具体的な一実施態様において、 R_2 は、メチル、ハロゲン、 (C_1-C_4) アルコキシ、シアノ、及び $-O-CH_2-O-$ のうちの1つ又は複数で任意に置換されたフェニルである。別の実施態様において、 R_2 は、ナフチルである。別の実施態様において、 R_2 は、ピリジンではない。

【 0 1 9 0 】

式(VIII)の化合物の例としては、下の表Fに記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない:

表F. 式VIIIの化合物

【 表 1 0 】

番号	構造	名前
88		1-エチル-3-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-ウレア
89		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-ウレア
90		1-(3-クロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-ウレア
91		1-(3-シアノ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-ウレア

10

20

番号	構造	名前
92		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-ウレア
93		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-ウレア
94		1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ウレア
95		1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ウレア
96		1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ウレア
97		1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-1-イル-ウレア
98		1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-2-イル-ウレア
99		1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア

10

20

30

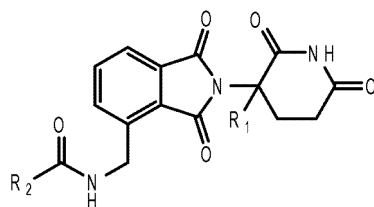
40

番号	構造	名前
100		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-m-トリル-ウレア
101		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-2-イル-ウレア
102		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-ウレア
103		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-o-トリル-ウレア
104		[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ウレア

【 0 1 9 1 】

さらに他の代表的な化合物は、式(IX)のもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

【 化 4 0 】



(IX)

式中：

R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は： $N(CH_3)_2$ ；

1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されたメチル；1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C_1 - C_4)アルコキシ；もしくはハロゲン：のうちの1つもしくは複数で置換された(C_0 - C_1)アルキル-(C_6 - C_{10})アリール；

(C_1 - C_4)アルキル、(C_1 - C_4)アルコキシ、もしくはハロゲンのうちの1つもしくは複数で任意に置換された(C_0 - C_1)アルキル-(5~10員ヘテロアリール)；又は

(5~6員ヘテロアリール)-フェニル(ここで、該ヘテロアリール及びフェニルは、各々独立に、(C_1 - C_4)アルキルもしくは(C_1 - C_4)アルコキシのうちの1つもしくは複数で任意に置換されている)

であり；

ただし、 R_2 は、非置換ピリジン、フラン、又はチオフェンではない。

【0192】

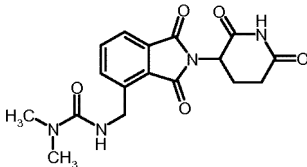
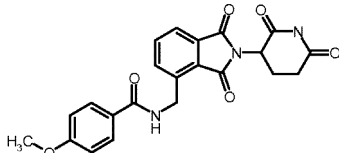
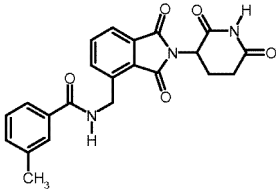
具体的な一実施態様において、 R_2 は、メチル、 (C_1-C_4) アルコキシ、及びハロゲンのうちの1つ又は複数以て置換されたフェニルである。別の実施態様において、 R_2 は、 (C_1-C_4) アルキル及びハロゲンのうちの1つ又は複数以て任意に置換された、ピラジン、ピリミジン、キノキサリン、又はイソキノリンである。別の実施態様において、 R_2 は、1以上の (C_1-C_4) アルキルで置換された5員ヘテロアリールである。

【0193】

式(IX)の化合物の例としては、下の表Gに記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない：

表G. 式IXの化合物

【表11】

番号	構造	名前
105		3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-ウレア
106		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メトキシ-ベンズアミド
107		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メチル-ベンズアミド

10

20

30

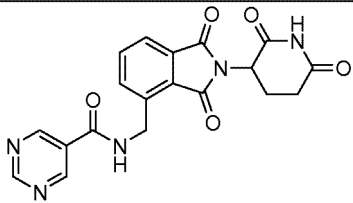
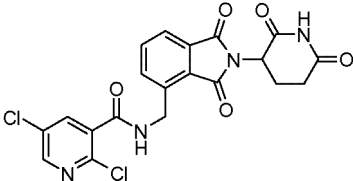
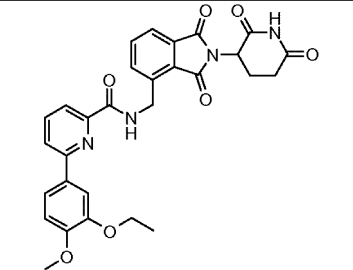
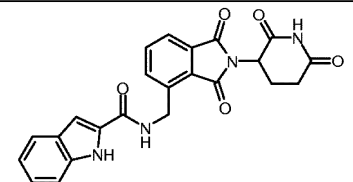
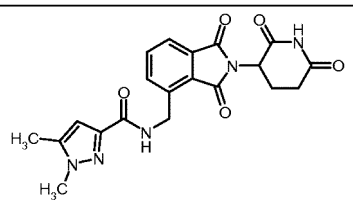
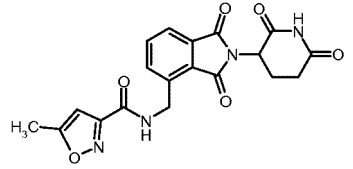
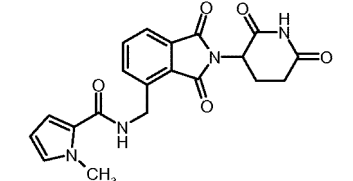
番号	構造	名前
108		3,4-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]ベンズアミド
109		イソキノリン-3-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
110		5-ブチルピリジン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
111		6-ブロモピリジン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
112		6-メチルピリジン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
113		ピラジン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]アミド
114		キノキサリン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド

10

20

30

40

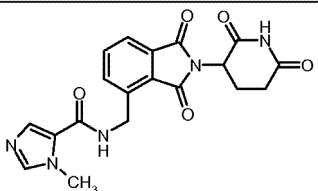
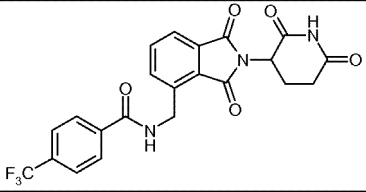
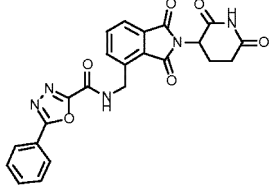
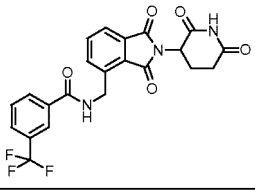
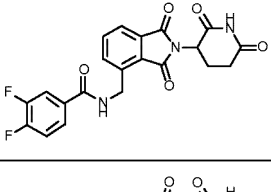
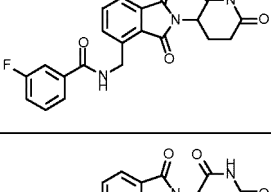
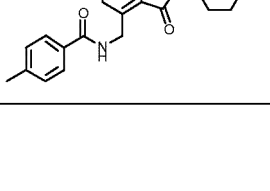
番号	構造	名前
115		ピリミジン-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
116		2,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ニコチンアミド
117		6-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
118		1H-インドール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
119		1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
120		5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
121		1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド

10

20

30

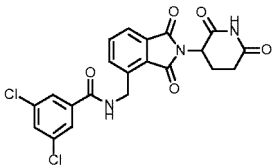
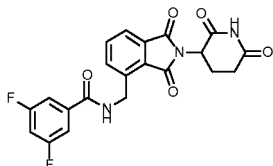
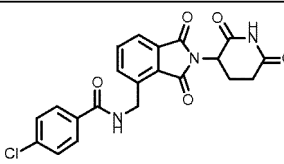
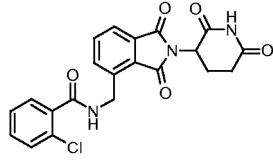
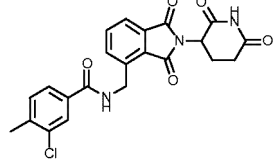
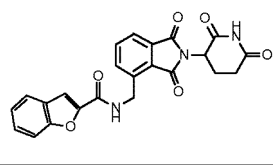
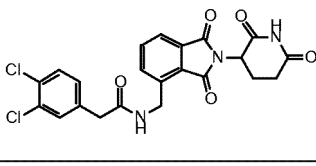
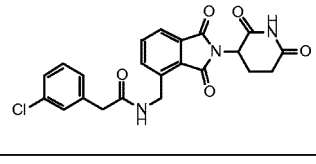
40

番号	構造	名前
122		3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
123		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド
124		5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
125		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
126		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,4-ジフルオロ-ベンズアミド
127		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ベンズアミド
128		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチル-ベンズアミド

10

20

30

番号	構造	名前
129		3,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
130		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,5-ジフルオロ-ベンズアミド
131		4-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
132		2-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
133		3-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチル-ベンズアミド
134		ベンゾフラン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
135		2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
136		2-(3-クロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド

10

20

30

40

番号	構造	名前
137		ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
138		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]-3,4-ジメトキシ-ベンズアミド
139		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド
140		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド
141		4-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
142		3-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
143		2-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド

10

20

30

番号	構造	名前
144		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-フルオロベンズアミド
145		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-フルオロフェニル)-アセトアミド
146		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロフェニル)-アセトアミド
147		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(2-フルオロフェニル)-アセトアミド
148		2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
149		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-アセトアミド
150		2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
151		(N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド

10

20

30

40

番号	構造	名前
152		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド
153		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセトアミド
154		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-アセトアミド
155		2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
156		2-(4-クロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
157		2-ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
158		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-2-イル-アセトアミド
159		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-3-イル-アセトアミド

10

20

30

40

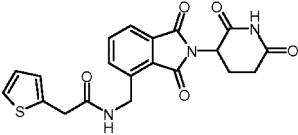
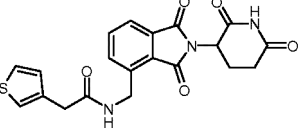
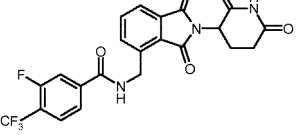
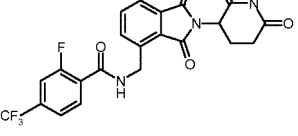
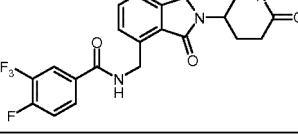
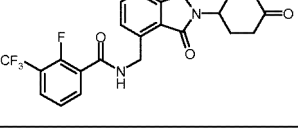
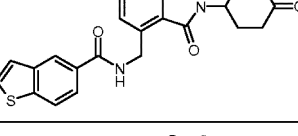
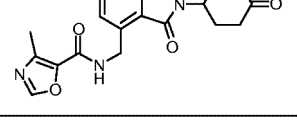
番号	構造	名前
160		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミド
161		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド
162		2-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
163		2-(2,5-ジメチル-フラン-3-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
164		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(6-メトキシ-ベンゾフラン-3-イル)-アセトアミド
165		2-(2,5-ジメチル-1,3-チアゾール-4-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
166		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-アセトアミド
167		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-アセトアミド

10

20

30

40

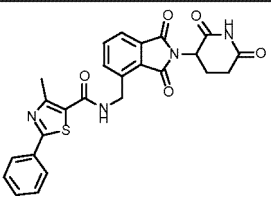
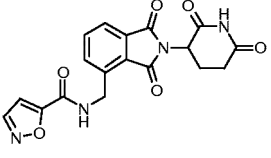
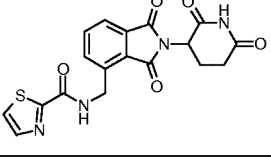
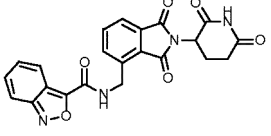
番号	構造	名前
168		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-チオフエン-2-イル-アセトアミド
169		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-チオフエン-2-イル-アセトアミド
170		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド
171		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド
172		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
173		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
174		ベンゾ[b]チオフエン-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
175		4-メチル-オキサゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド

10

20

30

40

番号	構造	名前
176		4-メチル-2-フェニル チアゾール-5-カルボン酸[2- (2,6-ジオキソ-ピペリジン-3- イル)-1,3-ジオキソ-2,3- ジヒドロ-1H-イソインドール- 4-イルメチル]アミド
177		イソオキサゾール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン- 3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3- ジヒドロ-1H-イソインドール- 4-イルメチル]-アミド
178		チアゾール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3- イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-4- イルメチル]-アミド
179		ベンゾ[c]イソオキサゾール-3- カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ- ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール- 4-イルメチル]-アミド

10

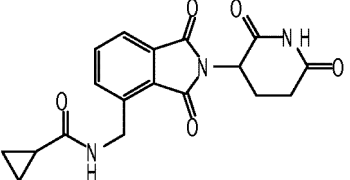
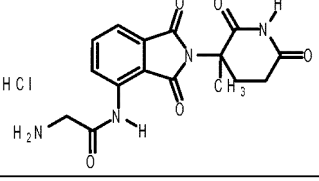
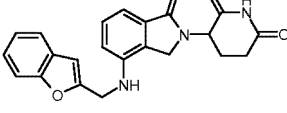
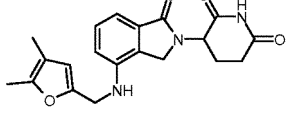
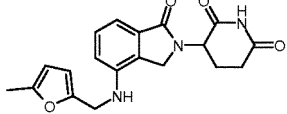
20

【 0 1 9 4 】

さらに他の代表的な化合物は、下の表Hに記載されているもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグである。

表H

【 表 1 2 】

180		シクロプロパンカルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3- イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-4-イルメチル]- アミド
181		2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6- ジオキソ-ピペリジン-3-イル)- 1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-4-イル]- アセトアミド
182		3-[4-[(ベンゾフラン-2-イル メチル)アミノ]-1-オキソ-1,3- ジヒドロ-イソインドール-2-イル]- ピペリジン-2,6-ジオン
183		3-[4-[(4,5-ジメチル-フラン-2- イルメチル)アミノ]-1-オキソ-1,3- ジヒドロ-イソインドール-2-イル]- ピペリジン-2,6-ジオン
184		3-[4-[(5-メチル-フラン-2- イルメチル)アミノ]-1-オキソ- 1,3-ジヒドロ-イソインドール-2- イル]-ピペリジン-2,6-ジオン

30

40

50

【0195】

具体的な実施態様において、本明細書に提供されるのは、上記の化合物のステレオマーとして純粋な(R)異性体及びステレオマーとして純粋な(S)異性体である。

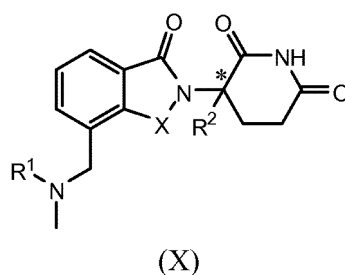
【0196】

具体的な実施態様において、本明細書に提供されるのは、2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミドのステレオマーとして純粋な(R)異性体及びステレオマーとして純粋な(S)異性体、並びにそれらのラセミ混合物である。

【0197】

本明細書に提供されるさらに他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許出願公開US 2008/0214615号に開示されているN-メチルアミノメチルイソインドール化合物のクラスに属する。代表的な化合物は、式Xのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

【化41】



式中：

*は、キラル中心を表し；

Xは、CH₂又はC=Oであり；

R¹は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₉)ヘテロアリール、C(O)R³、C(S)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、C(O)NHR³、C(S)NHR³、C(O)NR³R^{3'}、C(S)NR³R^{3'}、又は(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵であり；

R²は、H、CH₃、又は(C₂-C₈)アルキルであり；

R³及びR^{3'}は、独立に

(C₁-C₈)アルキル；

(C₃-C₇)シクロアルキル；

(C₂-C₈)アルケニル；

(C₂-C₈)アルキニル；

ベンジル；

下記のもの：

(C₁-C₆)アルキル(該アルキルは1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている)、

(C₁-C₆)アルコキシ(該アルコキシは、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている)、

SCY₃(ここで、Yは、水素もしくはハロゲンである)、

NZ₂(ここで、Zは、水素もしくは(C₁-C₆)アルキルである)、

(C₁-C₆)アルキレンジオキシ、又は

ハロゲン

のうちの1つ又は複数で任意に置換された(C₀-C₄)アルキル-(C₅-C₁₀)アリール；

(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル；

(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₉)ヘテロアリール；

(C₀-C₈)アルキル-N(R⁶)₂；

10

20

30

40

50

(C₁-C₈)アルキル-OR⁵;
 (C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵;
 (C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵; 或いは
 C(O)OR⁵

であり;

R⁴は、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₁-C₄)アルキル-O
 R⁵、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、又は(C₀-C₄)
 アルキル-(C₂-C₉)ヘテロアリールであり;

R⁵は、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、(C₅-C₁₀)
)アリール、又は(C₂-C₉)ヘテロアリールであり;

各々の出現するR⁶は、独立に、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アル
 キニル、ベンジル、(C₅-C₁₀)アリール、(C₂-C₉)ヘテロアリール、もしくは(C₀-C₈)アルキ
 ル-C(O)O-R⁵であるか、又は

2つのR⁶基は結合して、ヘテロシクロアルキル基を形成することができる。

【0198】

一実施態様において、Xは、C=Oである。別の実施態様において、Xは、CH₂である。

【0199】

一実施態様において、R¹は、Hである。別の実施態様において、R¹は、CH₃である。別の
 実施態様において、R¹は、(C₂-C₈)アルキルである。別の実施態様において、R¹は、(C₃-C
 7)シクロアルキルである。別の実施態様において、R¹は、(C₂-C₈)アルケニルである。別
 の実施態様において、R¹は、(C₂-C₈)アルキニルである。別の実施態様において、R¹は、
 ベンジルである。別の実施態様において、R¹は、アリールである。別の実施態様において
 、R¹は、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキルである。別の実施態様において
 、R¹は、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₉)ヘテロアリールである。別の実施態様において、R¹は
 、C(O)R³である。別の実施態様において、R¹は、C(S)R³である。別の実施態様において、
 R¹は、C(O)OR⁴である。別の実施態様において、R¹は、(C₁-C₈)アルキル-N(R⁶)₂である。
 別の実施態様において、R¹は、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵である。別の実施態様において、R¹
 は、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵である。別の実施態様において、R¹は、C(O)NHR³である。
 一実施態様において、R¹は、C(O)NH-(C₀-C₄)アルキル-(C₅-C₁₀)アリールであり、ここで
 、該アリールは、以下で、本明細書に記載されている通りに任意に置換されている。別の
 実施態様において、R¹は、C(S)NHR³である。別の実施態様において、R¹は、C(O)NR³R^{3'}
 である。別の実施態様において、R¹は、C(S)NR³R^{3'}である。別の実施態様において、R¹は、
 (C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵である。

【0200】

一実施態様において、R²は、Hである。別の実施態様において、R²は、(C₁-C₈)アルキル
 である。

【0201】

一実施態様において、R³は、(C₁-C₈)アルキルである。別の実施態様において、R³は、(
 C₃-C₇)シクロアルキルである。別の実施態様において、R³は、(C₂-C₈)アルケニルである
 。別の実施態様において、R³は、(C₂-C₈)アルキニルである。別の実施態様において、R³
 は、ベンジルである。別の実施態様において、R³は、(C₁-C₆)アルキル(該アルキルは、1以
 上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている); (C₁-C₆)アルコキシ(該アルコキシは、1
 以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている); SCY₃(ここで、Yは、水素もしくはハ
 ロゲンである); NZ₂(ここで、Zは、水素もしくは(C₁-C₆)アルキルである); (C₁-C₆)アルキ
 レンジオキシ; 又はハロゲンのうちの1つ又は複数で任意に置換された(C₀-C₄)アルキル-(C
 5-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R³は、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロ
 シクロアルキルである。別の実施態様において、R³は、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₉)ヘテロ
 アリールである。別の実施態様において、R³は、(C₀-C₈)アルキル-N(R⁶)₂である。別の実
 施態様において、R³は、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵である。別の実施態様において、R³は、(C₁
 -C₈)アルキル-C(O)OR⁵である。別の実施態様において、R³は、(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵

である。別の実施態様において、 R^3 は、 $C(O)OR^5$ である。

【0202】

一実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_1-C_8) アルキルである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_3-C_7) シクロアルキルである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_2-C_8) アルケニルである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_2-C_8) アルキニルである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、ベンジルである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、アリールである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_0-C_4) アルキル- (C_1-C_6) ヘテロシクロアルキルである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_0-C_4) アルキル- (C_2-C_9) ヘテロアリールである。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_0-C_8) アルキル- $N(R^6)_2$ である。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_1-C_8) アルキル- OR^5 である。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_1-C_8) アルキル- $C(O)OR^5$ である。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 (C_1-C_8) アルキル- $O(CO)R^5$ である。別の実施態様において、 $R^{3'}$ は、 $C(O)OR^5$ である。

10

【0203】

一実施態様において、 R^4 は、 (C_1-C_8) アルキルである。別の実施態様において、 R^4 は、 (C_2-C_8) アルケニルである。別の実施態様において、 R^4 は、 (C_2-C_8) アルキニルである。別の実施態様において、 R^4 は、 (C_1-C_4) アルキル- OR^5 である。別の実施態様において、 R^4 は、ベンジルである。別の実施態様において、 R^4 は、アリールである。別の実施態様において、 R^4 は、 (C_0-C_4) アルキル- (C_1-C_6) ヘテロシクロアルキルである。別の実施態様において、 R^4 は、 (C_0-C_4) アルキル- (C_2-C_9) ヘテロアリールである。

【0204】

20

一実施態様において、 R^5 は、 (C_1-C_8) アルキルである。別の実施態様において、 R^5 は、 (C_2-C_8) アルケニルである。別の実施態様において、 R^5 は、 (C_2-C_8) アルキニルである。別の実施態様において、 R^5 は、ベンジルである。別の実施態様において、 R^5 は、 (C_5-C_{10}) アリールである。別の実施態様において、 R^5 は、 (C_2-C_9) ヘテロアリールである。

【0205】

一実施態様において、 R^6 は、Hである。別の実施態様において、 R^6 は、 (C_1-C_8) アルキルである。別の実施態様において、 R^6 は、 (C_2-C_8) アルケニルである。別の実施態様において、 R^6 は、 (C_2-C_8) アルキニルである。別の実施態様において、 R^6 は、ベンジルである。別の実施態様において、 R^6 は、 (C_5-C_{10}) アリールである。別の実施態様において、 R^6 は、 (C_2-C_9) ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^6 は、 (C_0-C_8) アルキル- $C(O)O-R^5$ である。別の実施態様において、2つの R^6 基は結合して、ヘテロシクロアルキル基を形成する。

30

【0206】

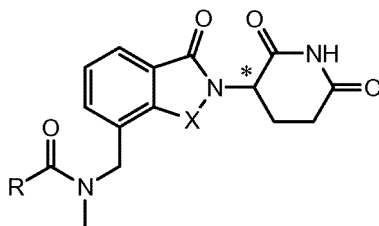
他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、上に示されているような、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、及び/又は R^6 の任意の組合せである。

【0207】

一実施態様において、代表的な化合物は、次式のものと、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

【化42】

40



式中：

*は、キラル中心を表し；

Xは、 CH_2 又は $C=O$ であり；

50

Rは、 (C_1-C_6) アルキル； (C_1-C_6) アルコキシ；アミノ； (C_1-C_6) アルキル-アミノ；ジアルキルアミノ（ここで、該アルキル基の各々は、独立に、 (C_1-C_6) アルキルである）；1以上の (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、もしくはハロゲンで任意に置換された (C_0-C_4) アルキル- (C_6-C_{10}) アリール；1以上の (C_1-C_6) アルキルで任意に置換された5～10員ヘテロアリール；-NHR'；又は (C_0-C_8) アルキル-N(R')₂であり；

R'は： (C_1-C_6) アルキル；

下記のもの：

(C_1-C_6) アルキル（該アルキルは、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている）

、
 (C_1-C_6) アルコキシ（該アルコキシは、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている）、 10

(C_1-C_6) アルキレンジオキシ、もしくは
ハロゲン

のうちの1つもしくは複数で任意に置換された (C_0-C_4) アルキル- (C_6-C_{10}) アリール；又は
1以上の (C_1-C_6) アルキルで任意に置換された5～10員ヘテロアリール
であり；かつ

各々の出現するR'は、独立に、H、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ベンジル、 (C_6-C_{10}) アリール、5～10員ヘテロアリール、又は (C_0-C_8) アルキル-C(O)O- (C_1-C_8) アルキルである。

【0208】

20

－実施態様において、Xは、C=Oである。別の実施態様において、Xは、CH₂である。

【0209】

－実施態様において、Rは、 (C_1-C_6) アルキルである。ある具体的な実施態様において、Rは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、又はヘキシルである。

【0210】

別の実施態様において、Rは、 (C_1-C_6) アルコキシである。ある具体的な実施態様において、Rは、t-ブトキシである。

【0211】

別の実施態様において、Rは、アミノである。別の実施態様において、Rは、 (C_1-C_6) アルキル-アミノである。別の実施態様において、Rは、ジアルキルアミノであり、ここで、
該アルキル基の各々は、独立に、 (C_1-C_6) アルキルである。ある具体的な実施態様において、Rは、ジメチルアミノである。 30

【0212】

別の実施態様において、Rは、1以上の (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、又はハロゲンで任意に置換された (C_0-C_4) アルキル- (C_6-C_{10}) アリールである。ある具体的な実施態様において、Rは、1以上のメチル及び/又はハロゲンで任意に置換されたフェニル又は-CH₂-フェニルである。

【0213】

別の実施態様において、Rは、1以上の (C_1-C_6) アルキルで任意に置換された5～10員ヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、Rは、ピリジル又はフラニルである 40

【0214】

別の実施態様において、Rは、-NHR'である。

【0215】

－実施態様において、R'は、1以上のハロゲンで任意に置換された (C_1-C_6) アルキルである。ある具体的な実施態様において、R'は、メチル、エチル、プロピル、t-ブチル、シクロヘキシル、又はトリフルオロメチルである。

【0216】

別の実施態様において、R'は、1以上の (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキレンジオキシ、又はハロゲンで任意に置換された (C_0-C_4) アルキル- (C_6-C_{10}) アリー 50

ルである。ある具体的な実施態様において、R'は、メチル、メトキシ、及び/又はクロリドのうちの1つ又は複数で任意に置換されたフェニルである。別の実施態様において、R'は、ナフチルである。別の実施態様において、R'は、(C₁-C₆)アルキレンジオキシ、特に、メチレンジオキシで置換されたフェニルである。別の実施態様において、R'は、トルイルである。

【0217】

別の実施態様において、R'は、1以上の(C₁-C₆)アルキルで任意に置換された5~10員ヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、R'は、ピリジル又はナフチルである。

【0218】

一実施態様において、Rは、(C₀-C₈)アルキル-N(R'')₂である。

【0219】

別の実施態様において、R''は、Hである。別の実施態様において、R''は、(C₁-C₈)アルキルである。別の実施態様において、R''は、(C₂-C₈)アルケニルである。別の実施態様において、R''は、(C₂-C₈)アルキニルである。別の実施態様において、R''は、ベンジルである。別の実施態様において、R''は、(C₆-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R''は、5~10員ヘテロアリールである。別の実施態様において、R''は、(C₀-C₈)アルキル-C(O)O-(C₁-C₈)アルキルである。具体的な実施態様において、R''のうちの一方はHであり、R''のうちのもう一方は、(C₀-C₈)アルキル-C(O)O-(C₁-C₈)アルキル、特に、-COO-イソブチルである。

【0220】

他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、上に示されているような、X、R、及び/又はR'の任意の組合せである。

【0221】

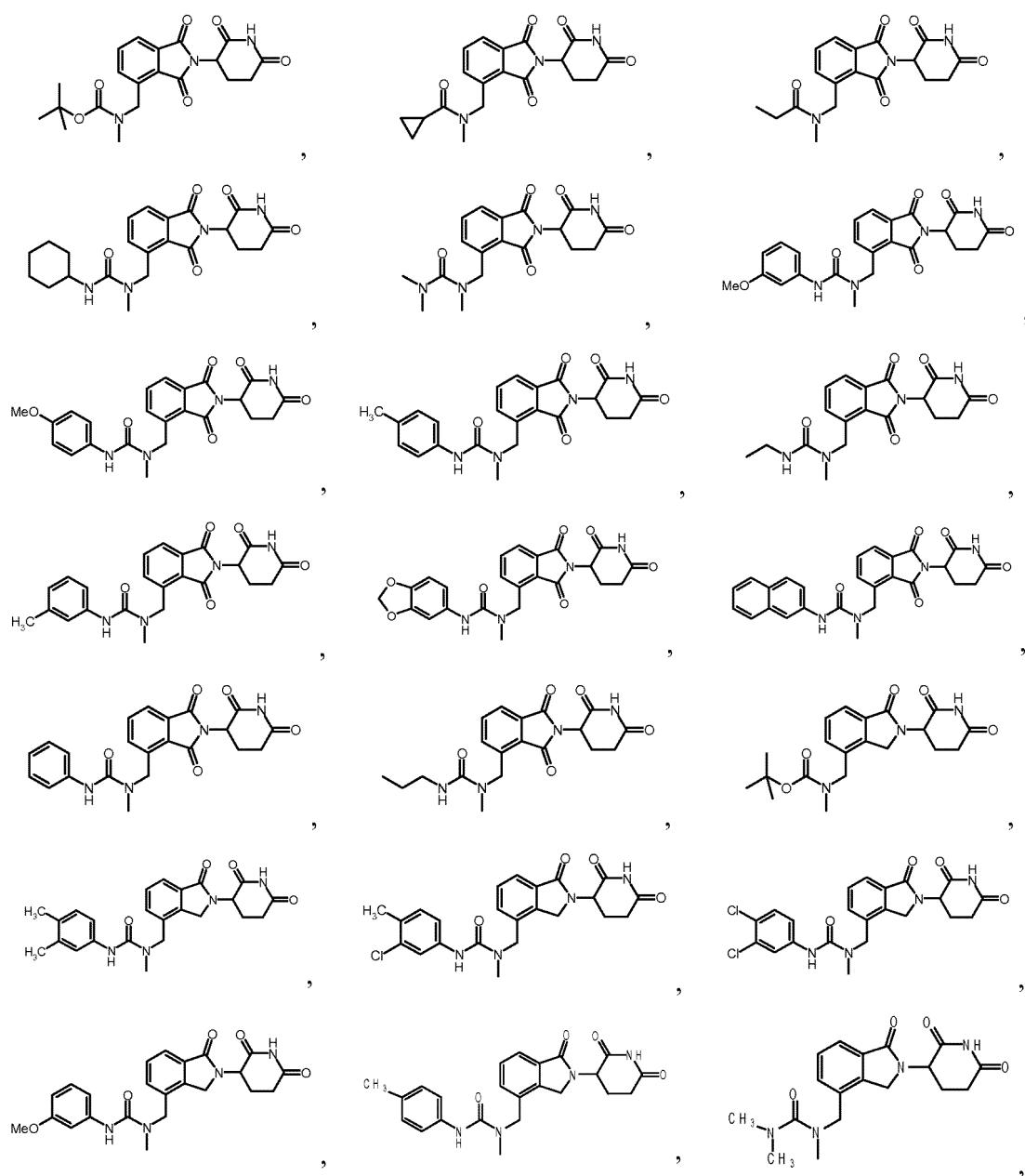
例としては、下の表Iに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない:

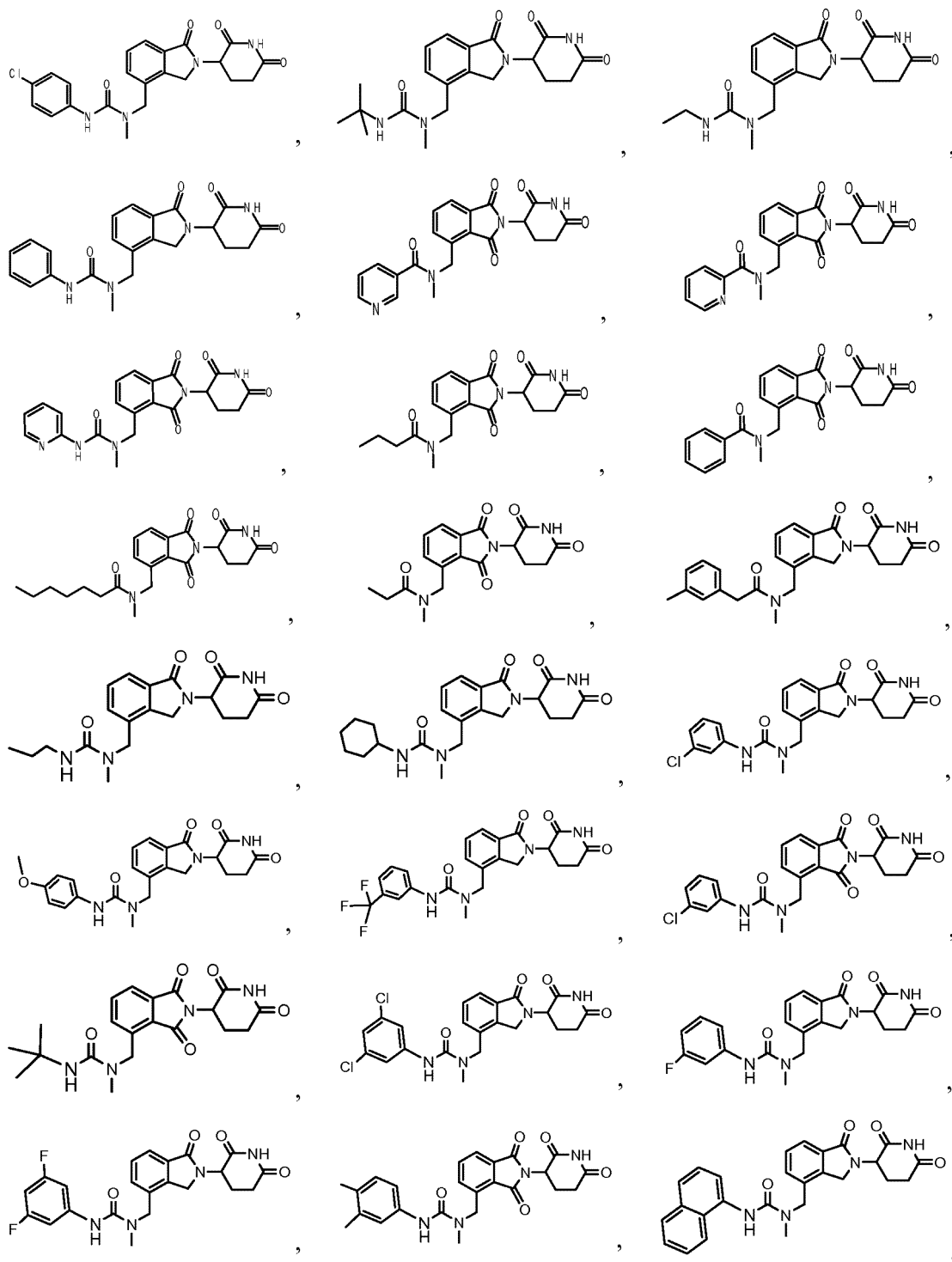
10

20

【化 4 3】

表 I.



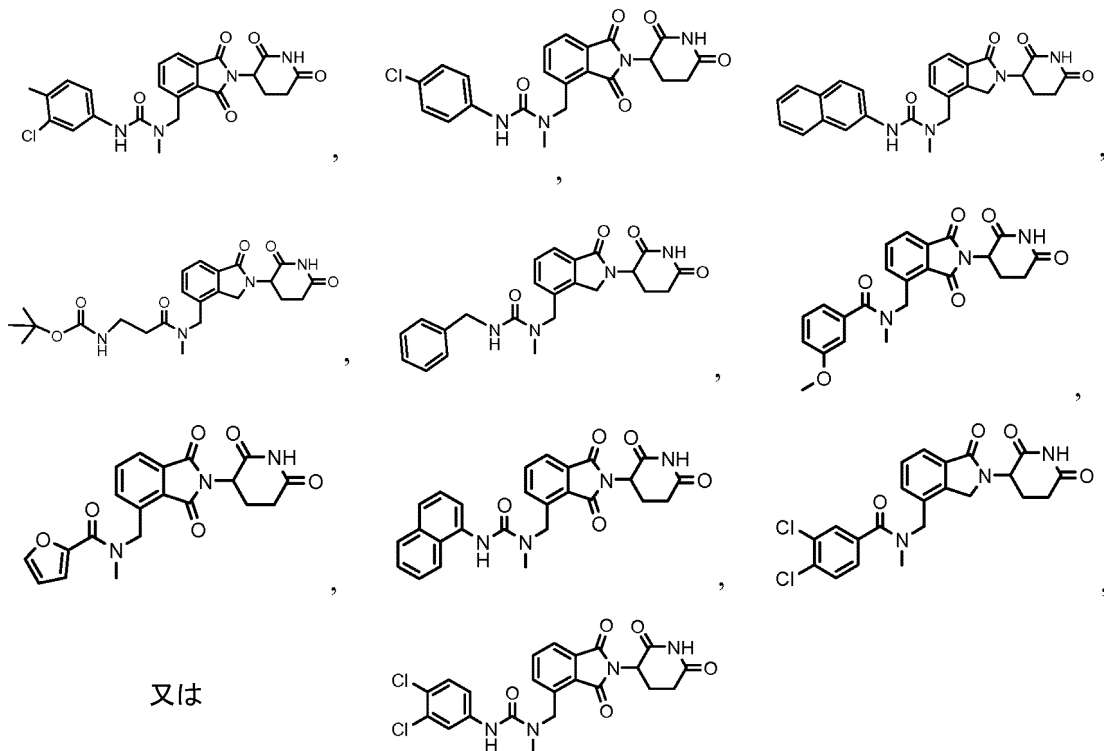


10

20

30

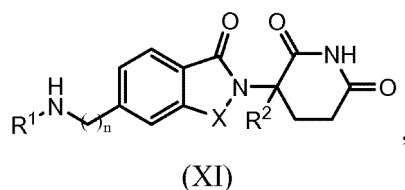
40



【 0 2 2 2 】

本明細書に提供されるさらに他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許出願公開US 2009/0142297号に開示されている5-置換イソインドール化合物のクラスに属する。代表的な化合物は、式XIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

【 化 4 4 】



式中：

n は、0又は1であり；

X は、 CH_2 、 C=O 、又は C=S であり；

R^1 は：

a) $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^3$ 又は $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{R}^3$

(ここで、

m は、0、1、2、又は3であり；かつ

R^3 は、1以上のハロゲンで任意に置換された5～10員アリール又はヘテロアリールである

);

b) $-\text{C}=\text{YR}^4$

(ここで、

Y は、O又はSであり；かつ

R^4 は： $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル； $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルコキシ； $(\text{C}_0-\text{C}_{10})$ アルキル-(5～10員ヘテロアリールもしくはヘテロ環)(該ヘテロアリールもしくはヘテロ環は、 (C_1-C_6) アルキル、ハロゲン、オキソ、 (C_1-C_6) アルコキシ、もしくは-Z-(C_1-C_6)アルキルのうちの1つもしくは複数

10

20

30

40

50

で任意に置換されており、ここで、Zは、SもしくはSO₂であり、かつ該(C₁-C₆)アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい); (C₀-C₁₀)アルキル-(5~10員アリール)(該アリールは:ハロゲン; 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ; 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキル; もしくは-Z-(C₁-C₆)アルキルのうちの1つもしくは複数で任意に置換されており、ここで、Zは、SもしくはSO₂であり、かつ該(C₁-C₆)アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい); 又は(C₁-C₆)アルキル-CO-O-R¹²(ここで、R¹²は、Hもしくは(C₁-C₆)アルキルである); 或いは

c) -C=ZNHR⁶

(ここで、

Zは、O又はSであり; かつ

R⁶は: (C₁-C₁₀)アルキル; (C₁-C₁₀)アルコキシ; 以下のもの: ハロゲン; シアノ; (C₁-C₆)アルキレンジオキシ; 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ; 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキル; 又は1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキルチオのうちの1つ又は複数で任意に置換された5~10員アリール又はヘテロアリールである)

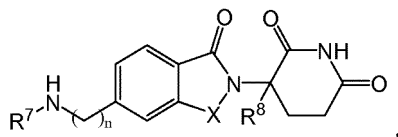
であり; かつ

R²は、H又は(C₁-C₆)アルキルである。

【0223】

代表的な化合物は、次式のもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり:

【化45】



式中:

nは、0又は1であり;

Xは、CH₂又はC=Oであり;

R⁷は、-(CH₂)_mR⁹であり、ここで、mは、0、1、2、又は3であり、かつR⁹は、1以上のハロゲンで任意に置換された5~10員アリール又はヘテロアリールであり; かつ

R⁸は、H又は(C₁-C₆)アルキルである。

【0224】

一実施態様において、Xは、C=Oである。別の実施態様において、Xは、CH₂である。

【0225】

一実施態様において、nは0である。別の実施態様において、nは1である。

【0226】

一実施態様において、mは0である。別の実施態様において、mは1である。別の実施態様において、mは2である。別の実施態様において、mは3である。

【0227】

一実施態様において、R⁹は、5~10員アリールである。ある具体的な実施態様において、R⁹は、1以上のハロゲンで任意に置換されたフェニルである。

【0228】

一実施態様において、R⁹は、5~10員ヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、R⁹は、フリル又はベンゾフリルである。

【0229】

一実施態様において、R⁸は、Hである。別の実施態様において、R⁸は、(C₁-C₆)アルキルである。ある具体的な実施態様において、R⁸は、メチルである。

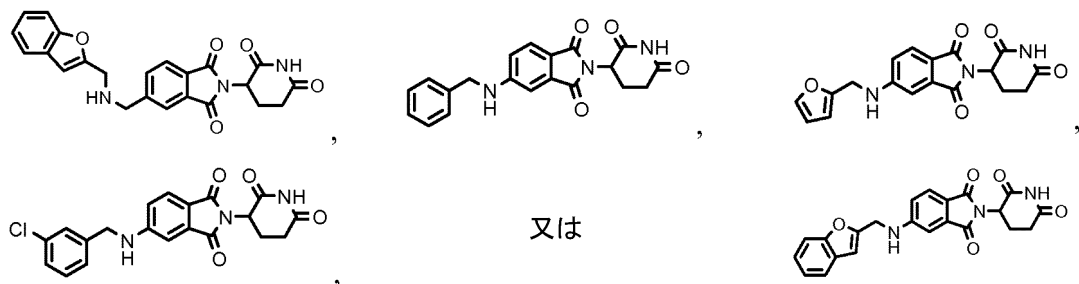
【0230】

上記の実施態様の全ての組合せが本発明に包含される。

【0231】

例としては、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、プロドラッグ、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない:

【化46】



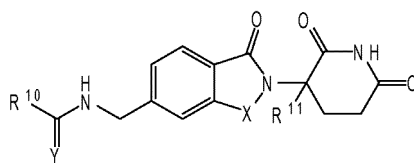
10

。

【0232】

他の代表的な化合物は、次式のもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり:

【化47】



20

式中:

Xは、CH₂又はC=Oであり;

Yは、O又はSであり;

R¹⁰は:(C₁-C₁₀)アルキル;(C₁-C₁₀)アルコキシ;(C₀-C₁₀)アルキル-(5~10員ヘテロアリールもしくはヘテロ環)(該ヘテロアリールもしくはヘテロ環は:1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C₁-C₆)アルキル;ハロゲン;オキソ;1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C₁-C₆)アルコキシ;もしくは-Z-(C₁-C₆)アルキルのうちの1つもしくは複数で任意に置換されており、ここで、Zは、SもしくはSO₂であり、かつ該(C₁-C₆)アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい);(C₀-C₁₀)アルキル-(5~10員アリール)(該アリールは:ハロゲン;1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ;1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキル;もしくは-Z-(C₁-C₆)アルキルのうちの1つもしくは複数で任意に置換されており、ここで、Zは、SもしくはSO₂であり、かつ該(C₁-C₆)アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい);又は(C₁-C₆)アルキル-CO-O-R¹²(ここで、R¹²は、Hもしくは(C₁-C₆)アルキルである)であり;かつ

30

R¹¹は、H又は(C₁-C₆)アルキルである。

【0233】

一実施態様において、Xは、CH₂である。別の実施態様において、Xは、C=Oである。

40

【0234】

一実施態様において、Yは、Oである。別の実施態様において、Yは、Sである。

【0235】

一実施態様において、R¹⁰は、(C₁-C₁₀)アルキルである。ある具体的な実施態様において、R¹⁰は、(C₅-C₁₀)アルキルである。ある具体的な実施態様において、R¹⁰は、ベンチル又はヘキシルである。

【0236】

一実施態様において、R¹⁰は、(C₁-C₁₀)アルコキシである。ある具体的な実施態様において、R¹⁰は、(C₅-C₁₀)アルコキシである。ある具体的な実施態様において、R¹⁰は、ペン

50

チルオキシ又はヘキシルオキシである。

【0237】

一実施態様において、 R^{10} は、5～10員ヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、 R^{10} は、チオフェニル又はフリルである。

【0238】

一実施態様において、 R^{10} は、1以上のハロゲンで任意に置換された5～10員アリールである。ある具体的な実施態様において、 R^{10} は、1以上のハロゲンで任意に置換されたフェニルである。

【0239】

一実施態様において、 R^{10} は、1以上のハロゲンでそれら自体任意に置換された(C_1-C_6)アルキル又は(C_1-C_6)アルコキシで任意に置換された5～10員アリール又はヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、 R^{10} は、1以上のハロゲンで置換された(C_1-C_3)アルキル又は(C_1-C_3)アルコキシで置換されたフェニルである。ある具体的な実施態様において、 R^{10} は、1つ、2つ、又は3つのハロゲンで置換されたメチル又はメトキシで置換されたフェニルである。

10

【0240】

一実施態様において、 R^{10} は、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されたアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されたアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換されている。

20

【0241】

一実施態様において、 R^{10} は、(C_1-C_6)アルキル-CO-O- R^{12} であり、 R^{12} は、(C_1-C_6)アルキルである。具体的な一実施態様において、 R^{10} は、ブチル-CO-O-tBuである。

【0242】

一実施態様において、 R^{10} は、(C_1-C_6)アルキル-CO-O- R^{12} であり、 R^{12} は、Hである。具体的な一実施態様において、 R^{10} は、ブチル-COOHである。

【0243】

一実施態様において、 R^{11} は、Hである。別の実施態様において、 R^{11} は、(C_1-C_6)アルキルである。ある具体的な実施態様において、 R^{11} は、メチルである。

30

【0244】

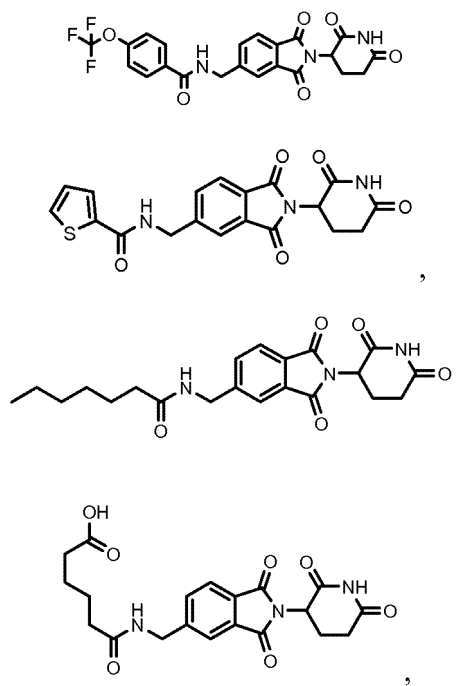
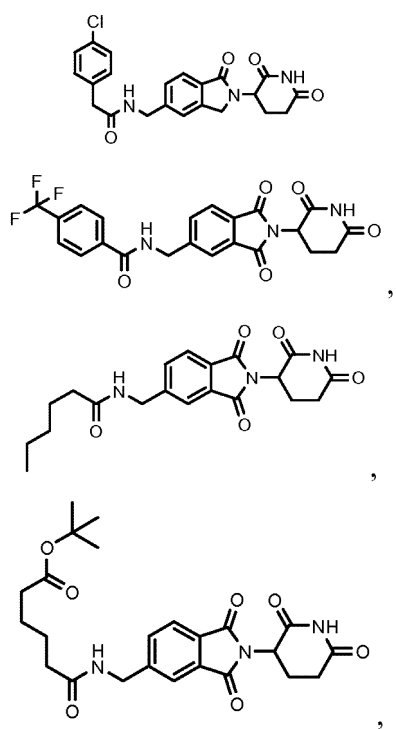
上記の実施態様の全ての組合せが本発明に包含される。

【0245】

例としては、下の表Jに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない：

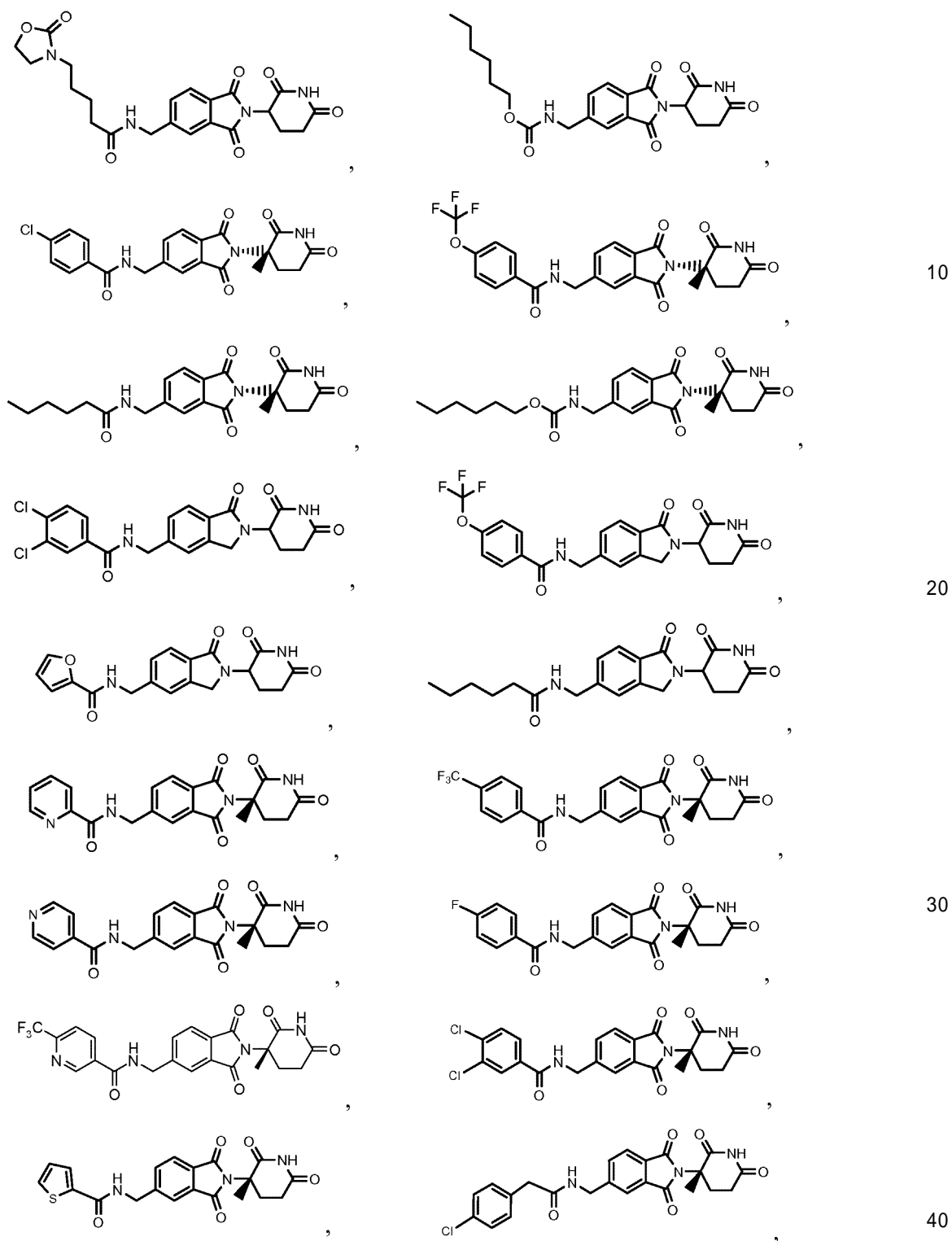
【化 4 8】

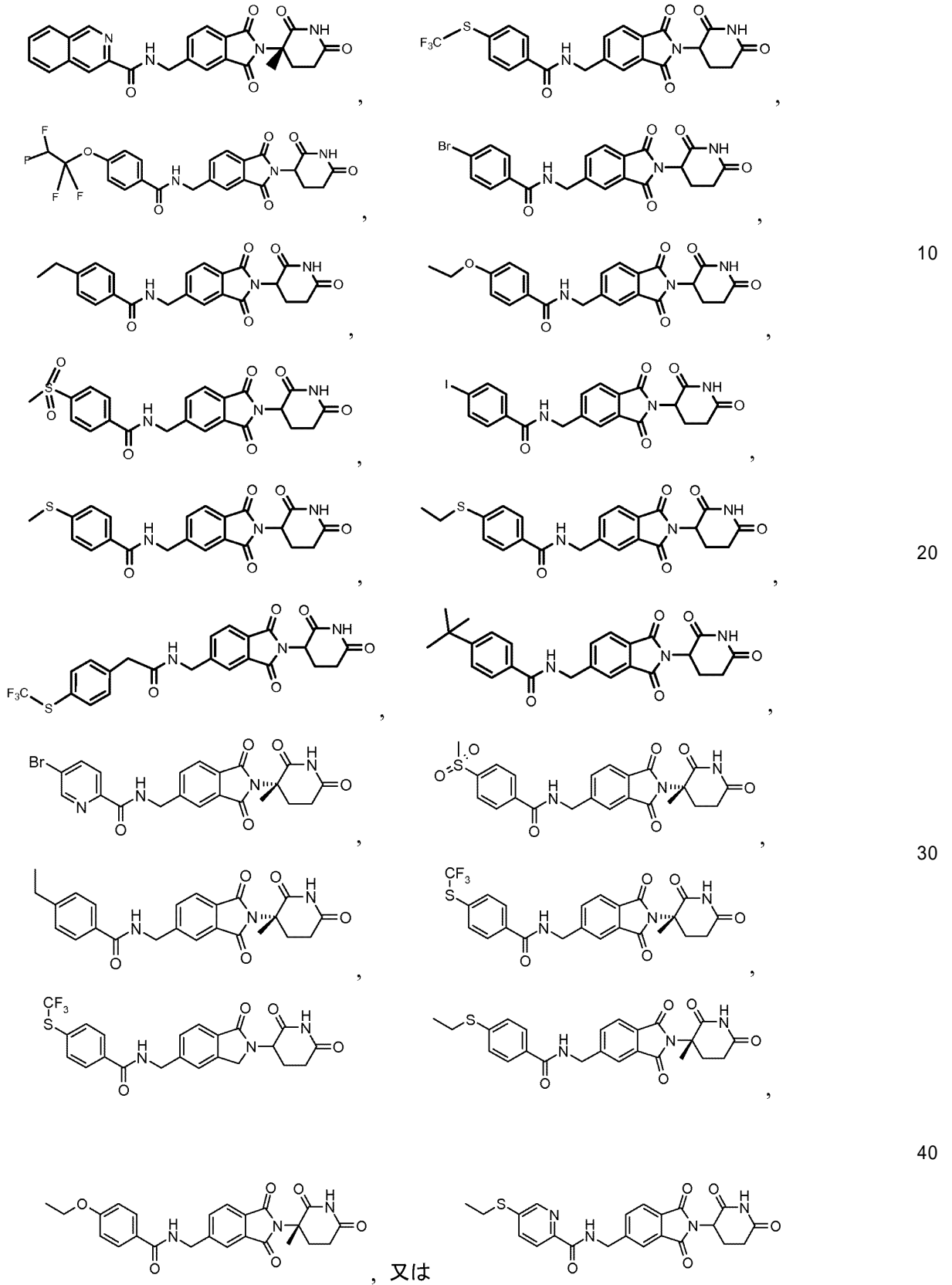
表 J.



10

20



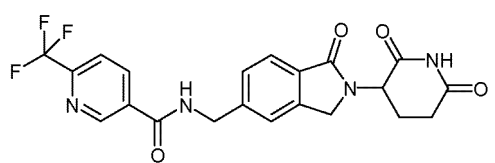


【 0 2 4 6 】

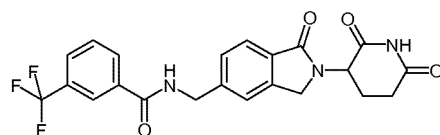
他の例としては、下の表Kに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない：

【化 4 9】

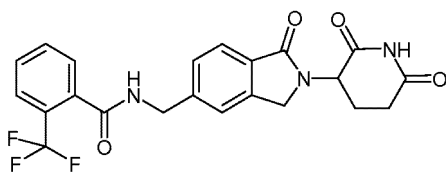
表 K.



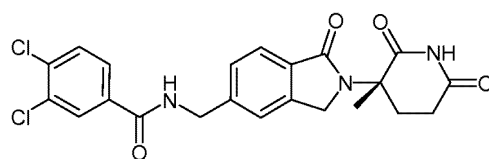
,



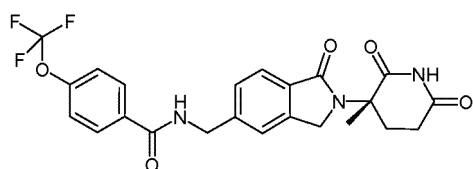
,



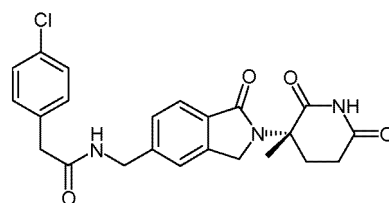
,



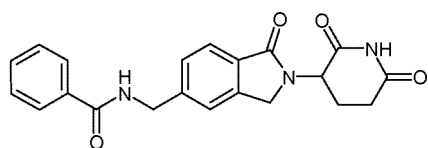
,



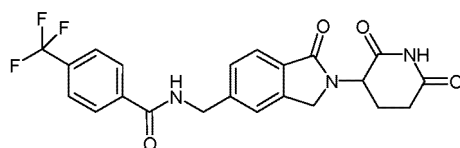
,



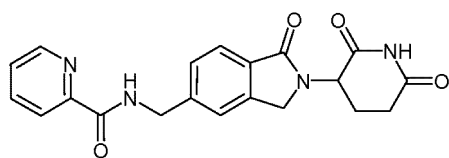
,



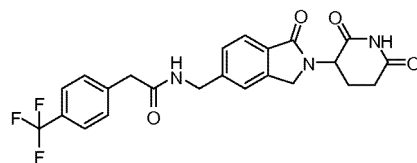
,



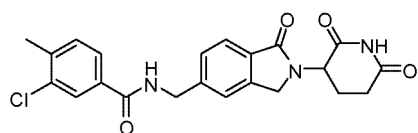
,



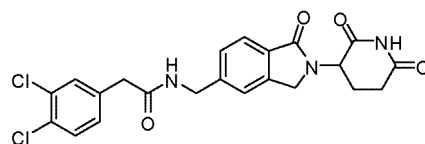
,



,



,

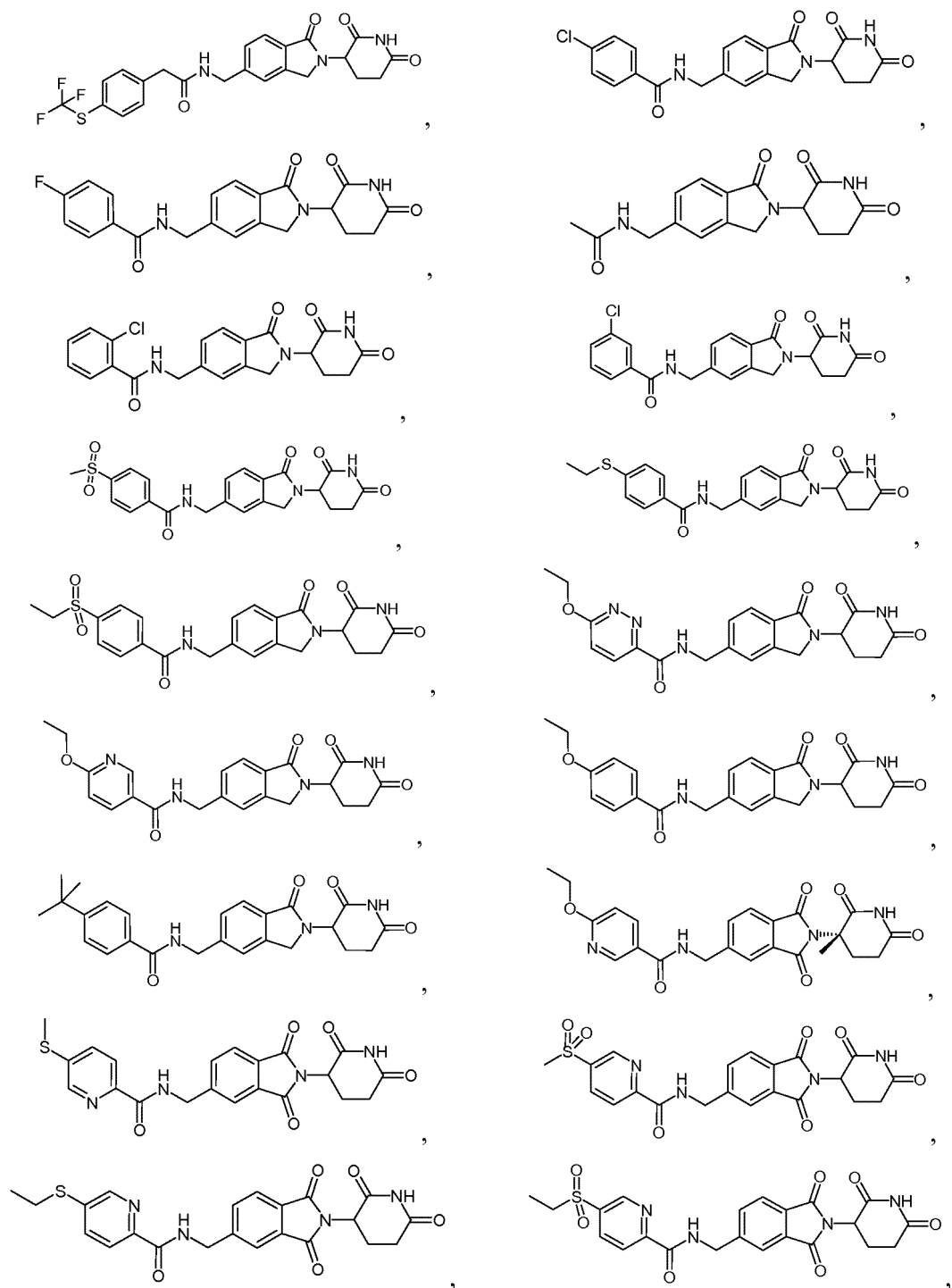


,

10

20

30

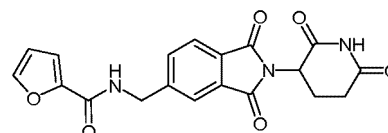
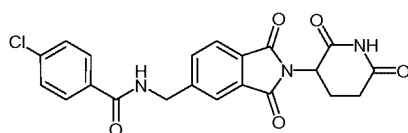
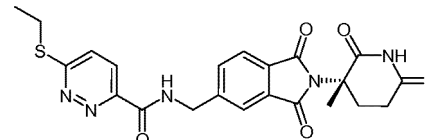
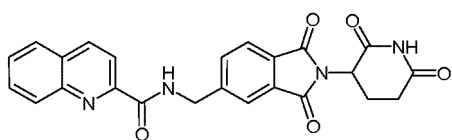
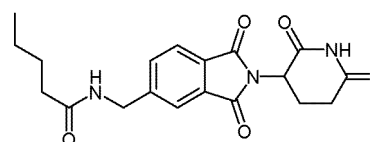
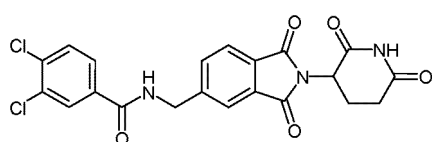
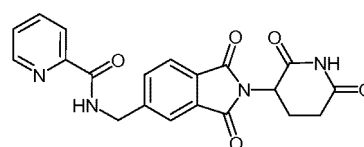
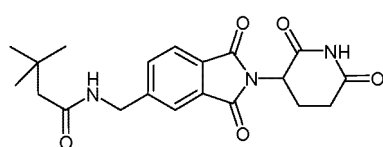
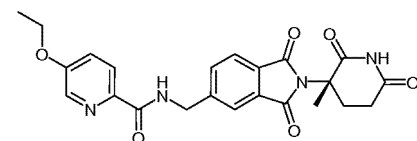
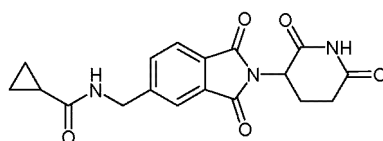
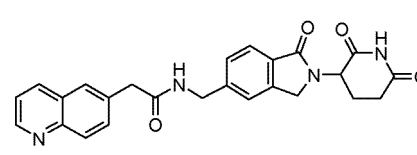
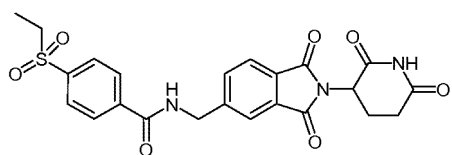
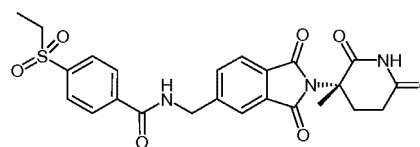
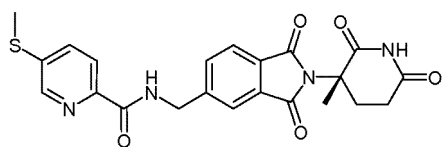
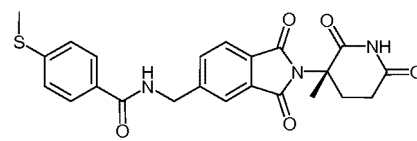
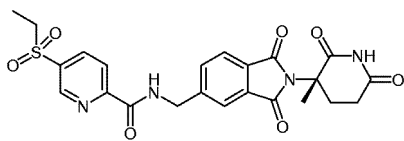
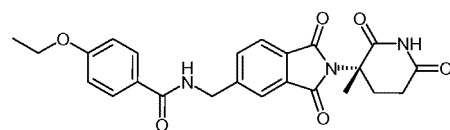
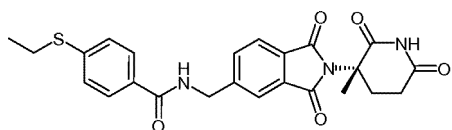


10

20

30

40

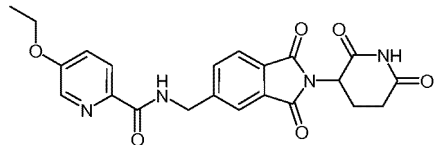
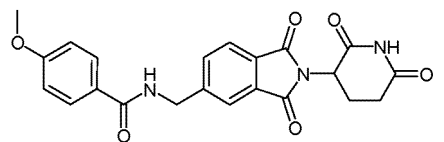


10

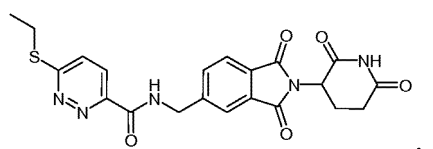
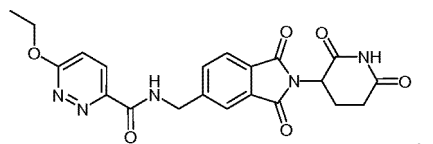
20

30

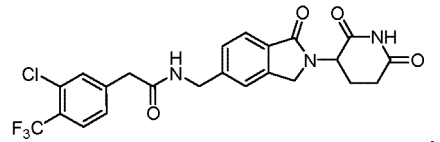
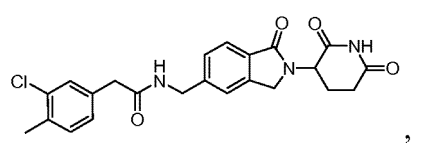
40



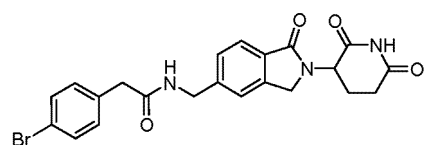
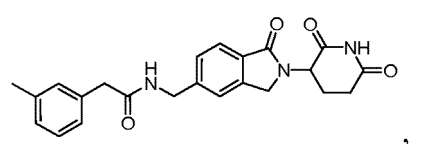
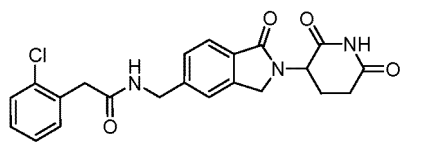
10



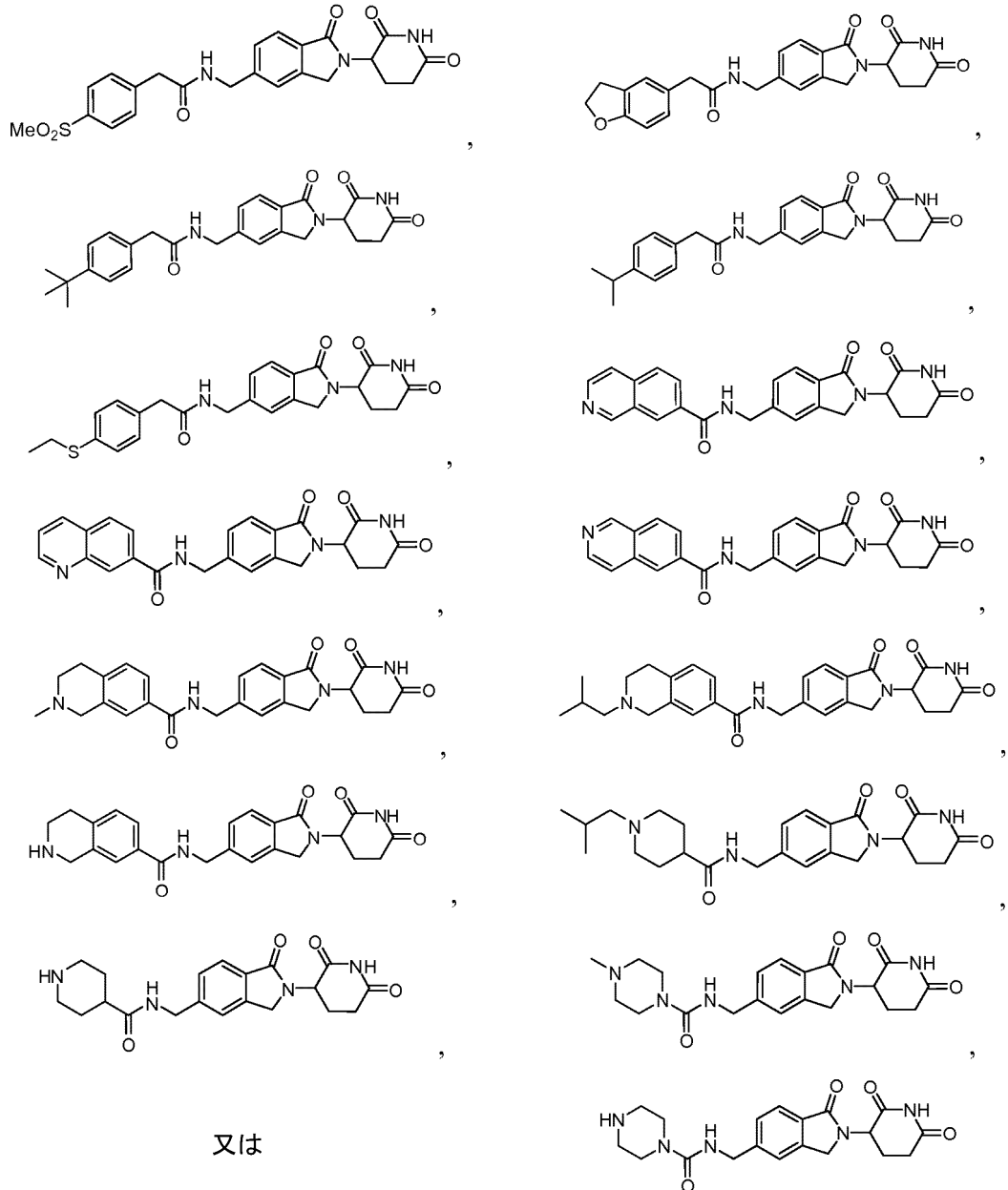
20



30



40



10

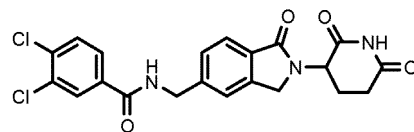
20

30

【 0 2 4 7 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【 化 5 0 】

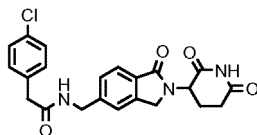


40

【 0 2 4 8 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【化 5 1】



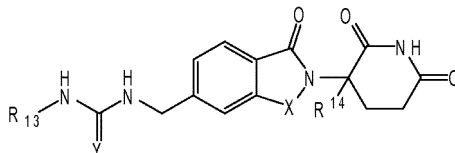
。

【 0 2 4 9 】

さらに他の代表的な化合物は、次式のもの、並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグであり：

10

【化 5 2】



式中：

Xは、CH₂又はC=Oであり；

Yは、O又はSであり；

R¹³は：(C₁-C₁₀)アルキル；(C₁-C₁₀)アルコキシ；以下のもの：ハロゲン；シアノ；(C₁-C₆)アルキレンジオキシ；1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ；1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキル；又は1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキルチオのうちの1つ又は複数で任意に置換された5～10員アリール又はヘテロアリール

20

であり；かつ

R¹⁴は、H又は(C₁-C₆)アルキルである。

【 0 2 5 0 】

－実施態様において、Xは、CH₂である。別の実施態様において、Xは、C=Oである。

【 0 2 5 1 】

－実施態様において、Yは、Oである。別の実施態様において、Yは、Sである。

30

【 0 2 5 2 】

－実施態様において、R¹³は、(C₁-C₁₀)アルキルである。ある具体的な実施態様において、R¹³は、(C₁-C₆)アルキルである。ある具体的な実施態様において、R¹³は、プロピル、ブチル、ペンチル、又はヘキシルである。

【 0 2 5 3 】

－実施態様において、R¹³は、(C₁-C₁₀)アルコキシである。

【 0 2 5 4 】

－実施態様において、R¹³は、シアノで任意に置換された5～10員アリール又はヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、R¹³は、シアノで任意に置換されたフェニルである。

40

【 0 2 5 5 】

－実施態様において、R¹³は、(C₁-C₆)アルキレンジオキシで任意に置換された5～10員アリール又はヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、R¹³は、メチレンジオキシで任意に置換されたフェニルである。

【 0 2 5 6 】

－実施態様において、R¹³は、1以上のハロゲンで任意に置換された5～10員アリール又はヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、R¹³は、1以上のハロゲンで任意に置換されたフェニルである。

【 0 2 5 7 】

別の実施態様において、R¹³は、1以上のハロゲンでそれら自体任意に置換された(C₁-C₆

50

)アルキル又は(C₁-C₆)アルコキシで任意に置換された5~10員アリール又はヘテロアリールである。ある具体的な実施態様において、R¹³は、1つ、2つ、又は3つのハロゲンでそれら自体任意に置換されたメチル又はメトキシで任意に置換されたフェニルである。

【0258】

別の実施態様において、R¹³は、1以上のハロゲンでそれら自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキルチオで任意に置換された5~10員アリール又はヘテロアリールである。

【0259】

別の実施態様において、R¹⁴は、Hである。別の実施態様において、R¹⁴は、(C₁-C₆)アルキルである。ある具体的な実施態様において、R¹⁴は、メチルである。

【0260】

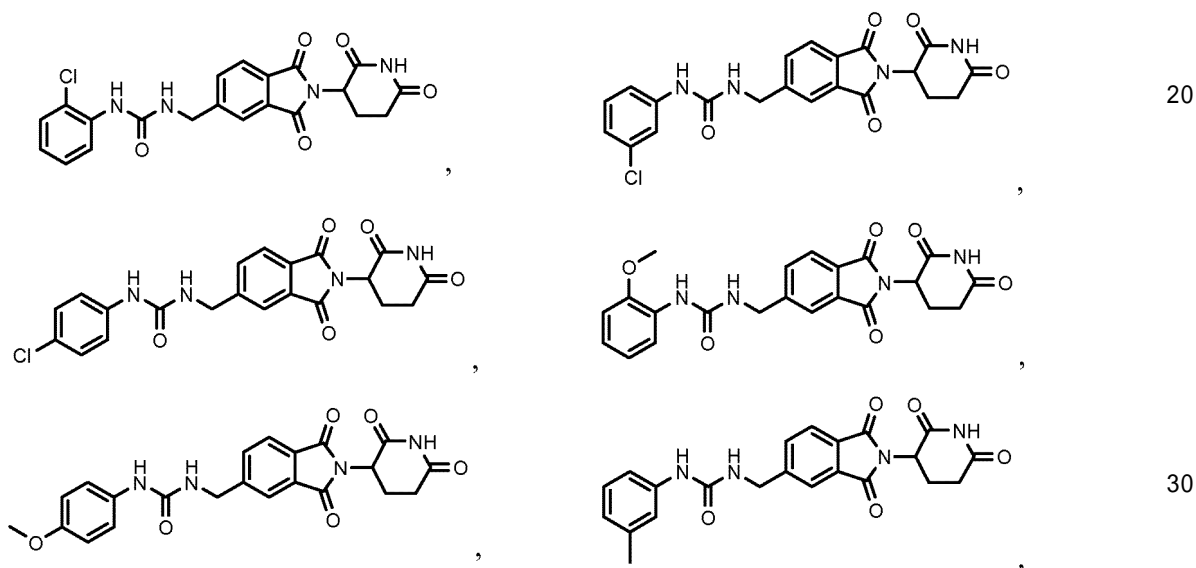
上記の実施態様の全ての組合せが本発明に包含される。

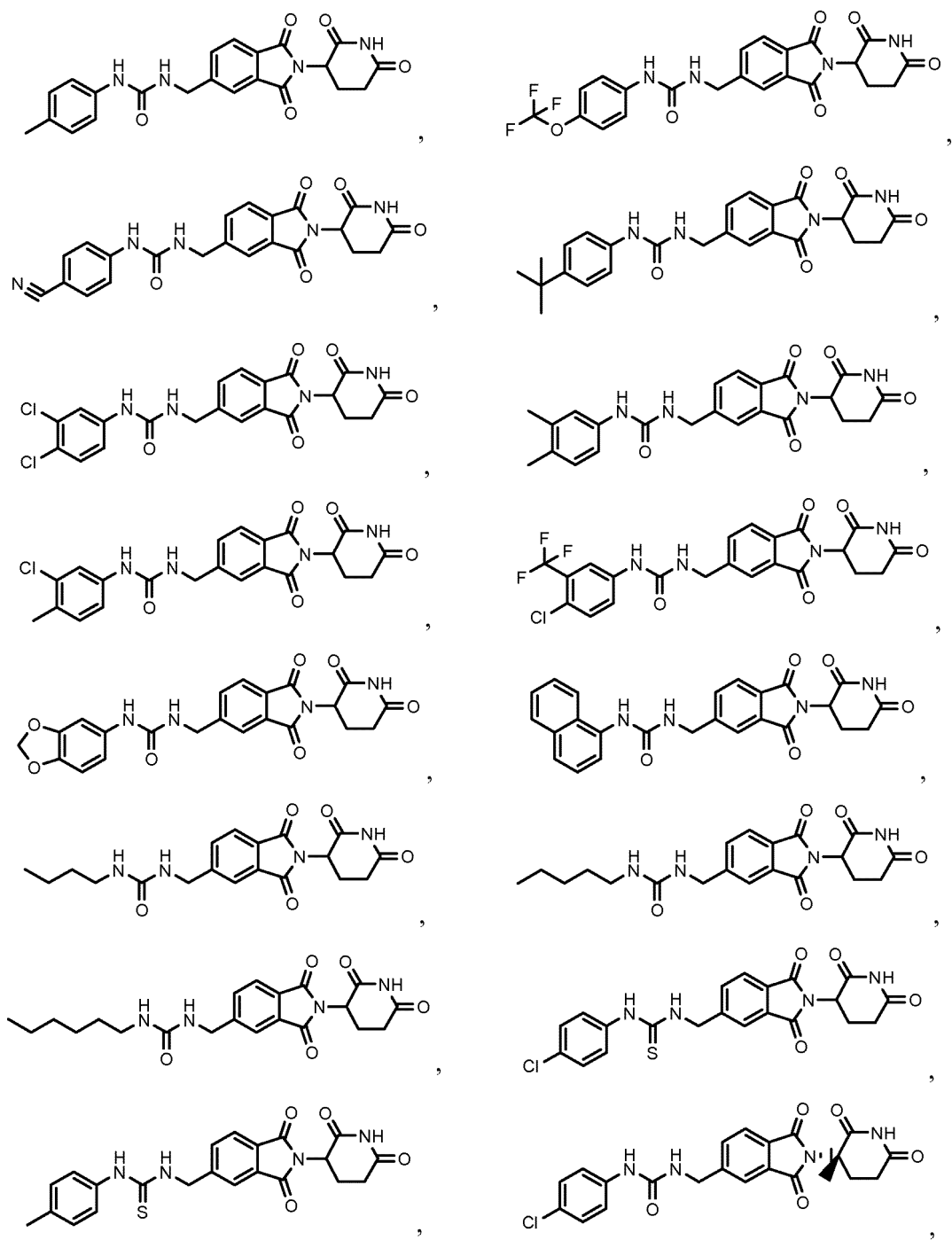
【0261】

例としては、下の表Lに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、プロドラッグ、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない:

【化53】

表 L.



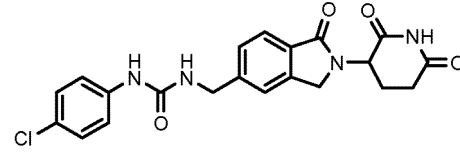
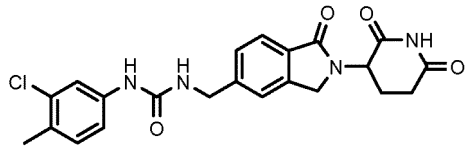
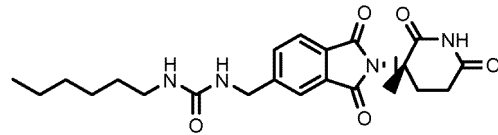
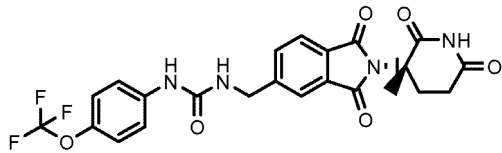


10

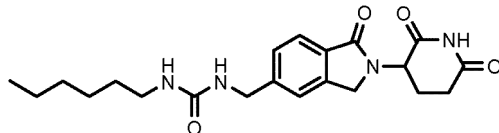
20

30

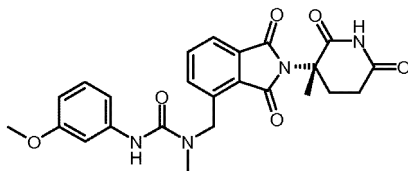
40



10



又は



20

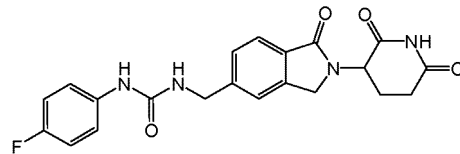
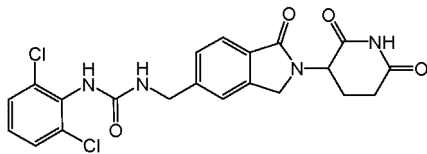
。

【 0 2 6 2 】

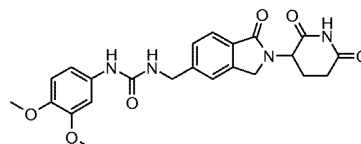
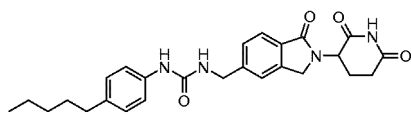
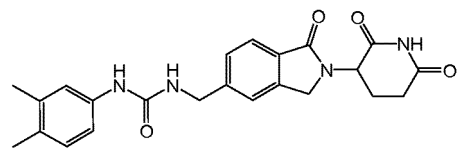
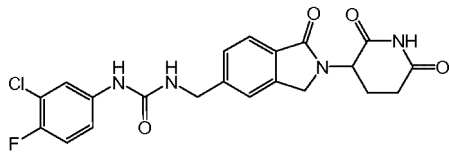
他の例としては、下の表Mに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、プロドラッグ、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない:

【 化 5 4 】

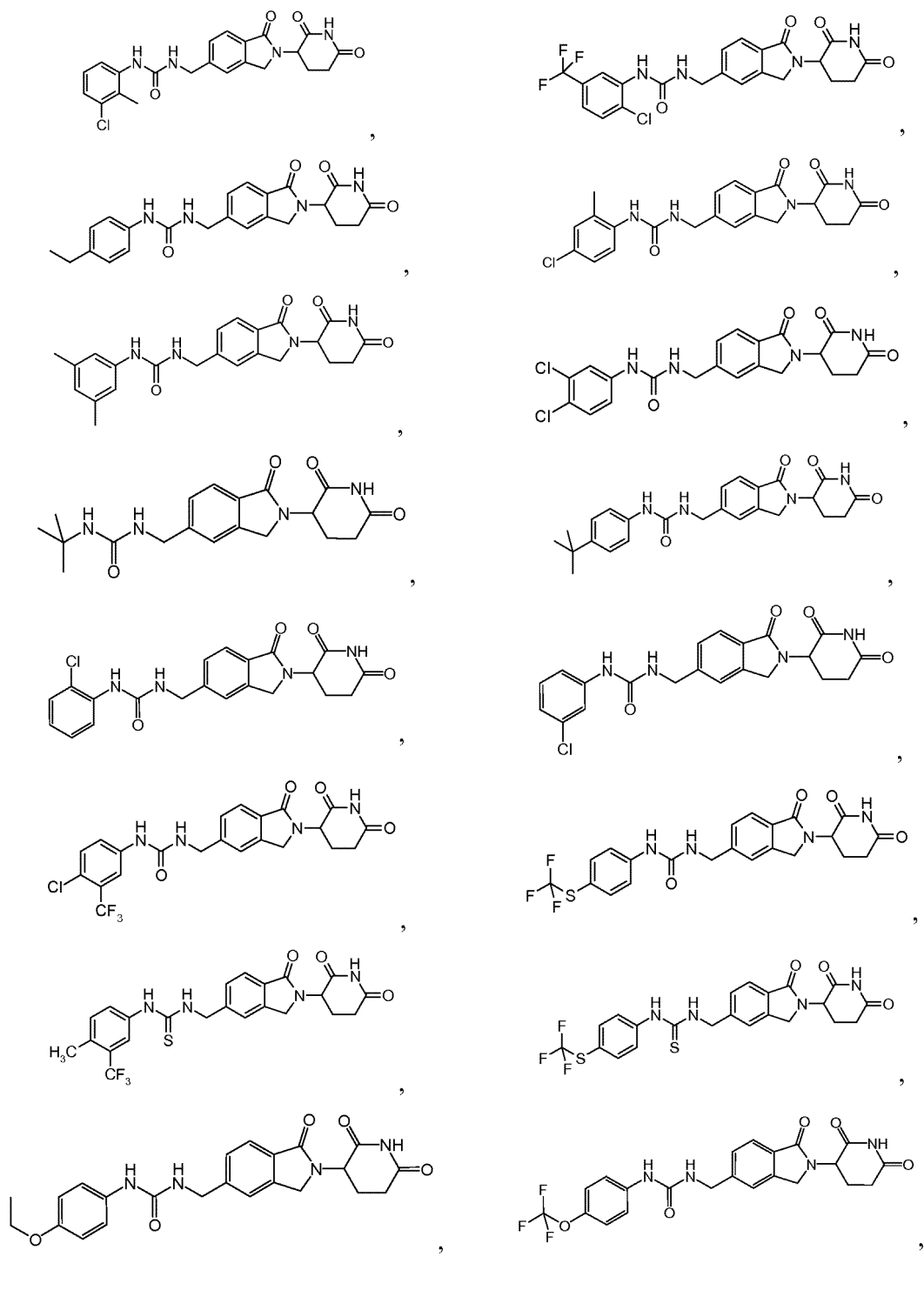
表 M.

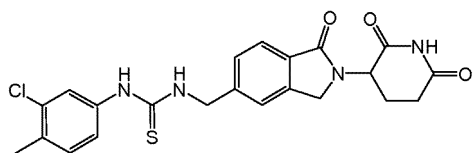


30

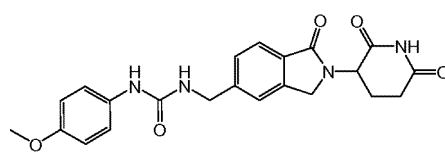


40

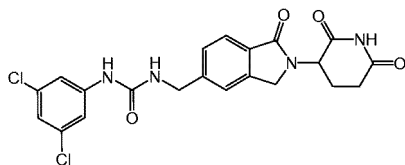




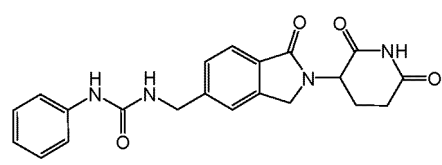
,



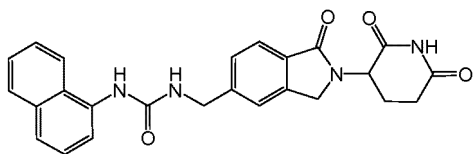
,



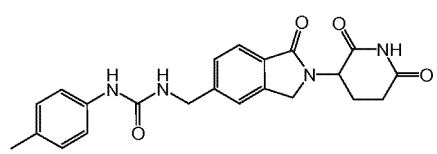
,



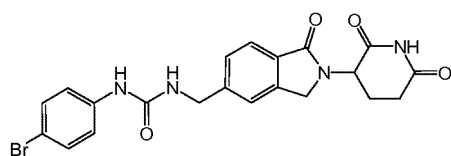
,



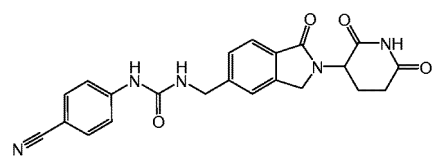
,



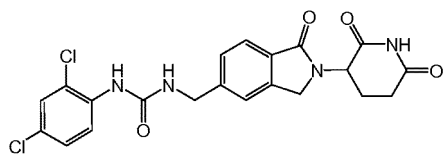
,



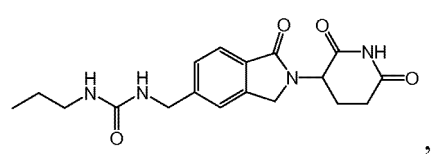
,



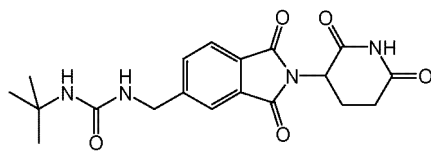
,



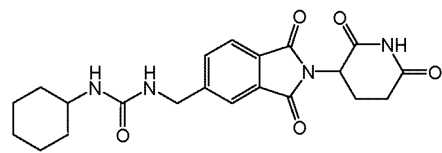
,



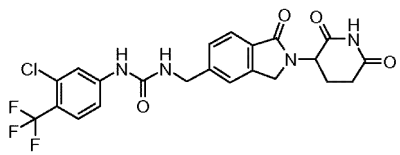
,



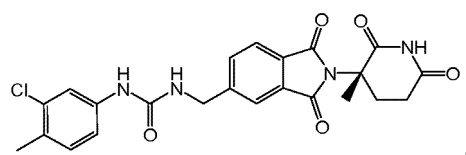
,



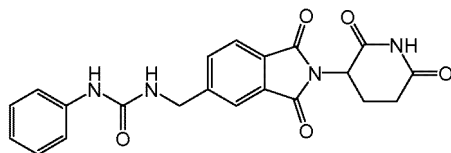
,



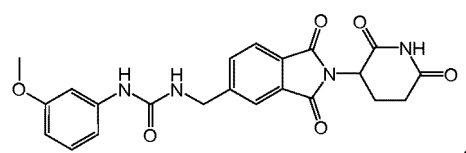
,



,



,



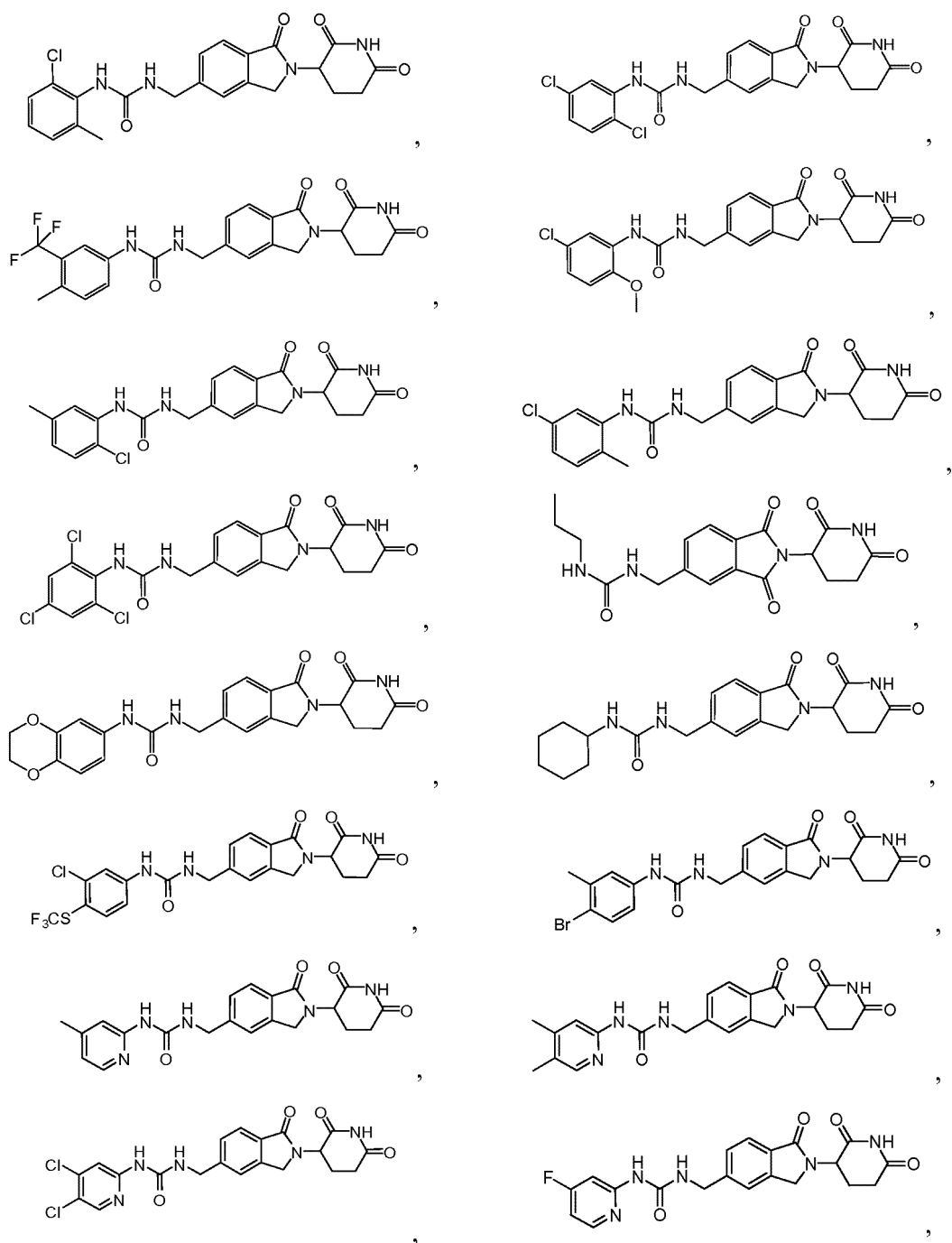
,

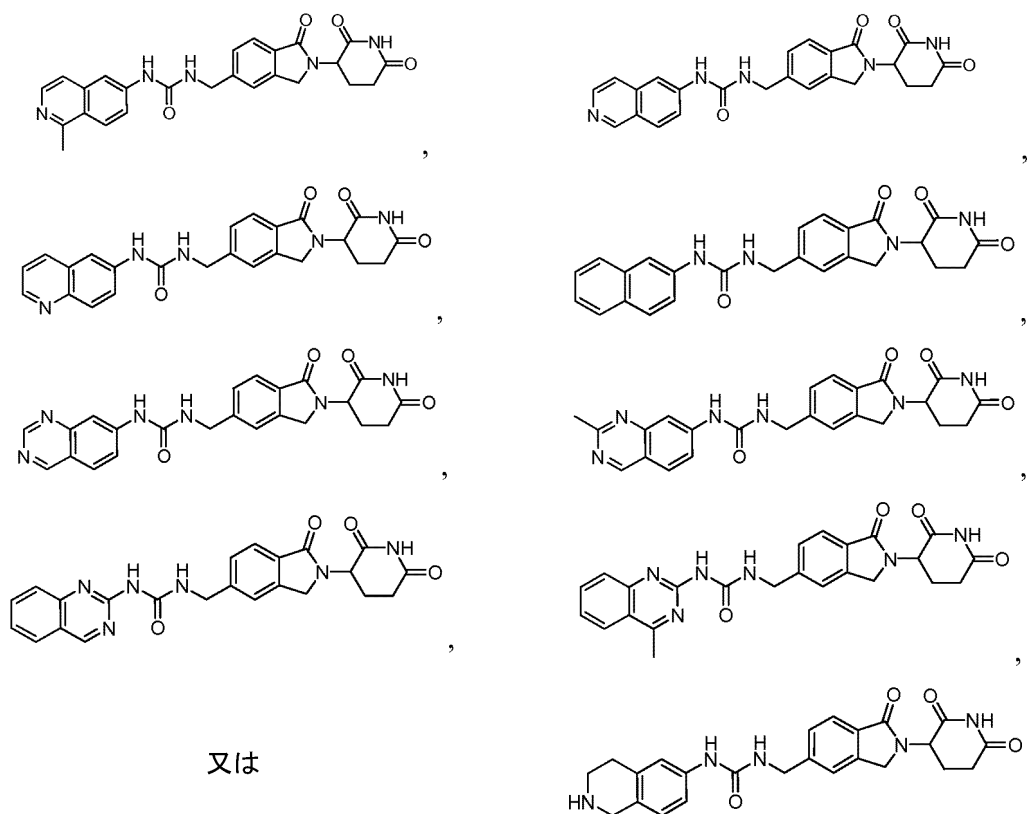
10

20

30

40





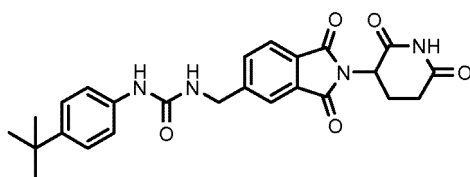
10

20

【 0 2 6 3 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【 化 5 5 】

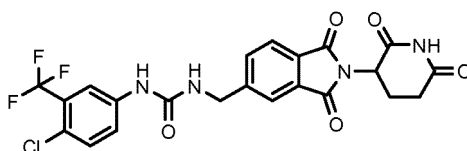


30

【 0 2 6 4 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【 化 5 6 】

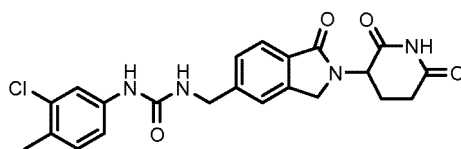


40

【 0 2 6 5 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【化57】



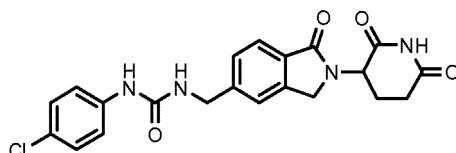
。

【0266】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

10

【化58】



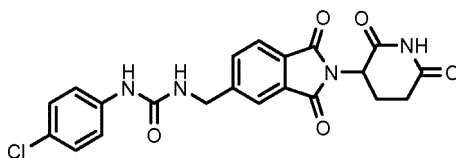
。

【0267】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

20

【化59】



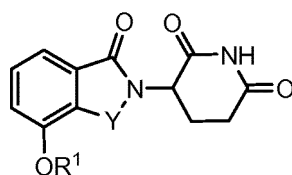
。

【0268】

本明細書に提供されるさらに他の具体的な IMiD (登録商標) 免疫調節薬は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第8,153,659号に開示されている4'-O-置換イソインドリン化合物のクラスに属する。代表的な化合物は、式XIIのもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、包摂化合物、もしくは立体異性体であり：

30

【化60】



XII

40

式中、Yは、C=O又はCH₂であり、かつR¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、又は

50

ヘテロシクリルカルボニルであり;ここで、 R^1 は、1以上の、ある実施態様において、1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基、アルコキシ、ハロ、アルキル、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ニトロ、アミン、ニトリル、ハロアルキル、ヒドロキシ、及びアルキルスルホニルから選択される1つ、2つ、又は3つの基で任意に置換されている。

【0269】

一実施態様において、Yは、C=Oである。別の実施態様において、Yは、 CH_2 である。

【0270】

ある実施態様において、 R^1 は、アルコキシ、ハロ、アルキル、及びアルキルスルホニルから選択される、1以上の、一実施態様において、1つ、2つ、又は3つの基で任意に置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルである。一実施態様において、 R^1 は、アリール、アラルキル、又はヘテロアリールアルキルである。ある実施態様において、基 R^1 中のアリール又はヘテロアリール環は、5又は6員単環式環である。ある実施態様において、 R^1 基中のヘテロアリール環は、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5又は6員単環式環である。ある実施態様において、基 R^1 中のアリール又はヘテロアリール環は、二環式環である。ある実施態様において、該ヘテロアリール環は、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、該環中のヘテロ原子を介してアルキル基に結合している。ある実施態様において、該ヘテロアリール環は、該環中の炭素原子を介してアルキル基に結合している。

【0271】

一実施態様において、 R^1 は、アルコキシ、ハロ、アルキル、及びアルキルスルホニルから選択される、1以上の、一実施態様において、1つ、2つ、又は3つの基で任意に置換された、フェニル、ベンジル、ナフチルメチル、キノリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、フリルメチル、又はチエニルメチルである。一実施態様において、 R^1 は、メトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、及びメチルスルホニルから選択される1つ又は2つの置換基で任意に置換されている。

【0272】

他の実施態様において、 R^1 は、2-メトキシフェニル、ベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3,5-ジクロロベンジル、3-フルオロベンジル、3-ブロモベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルスルホニルベンジル、3-メトキシベンジル、ナフチルメチル、3-キノリルメチル、2-キノリルメチル、2-ベンゾフリルメチル、2-ベンゾチエニルメチル、3-クロロチエン-2-イルメチル、4-フルオロベンゾチエン-2-イルメチル、2-フリルメチル、5-クロロチエン-2-イルメチル、又は1-ナフタ-2-イルエチルである。

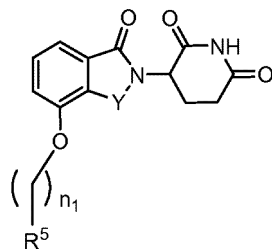
【0273】

一実施態様において、 R^1 は、ヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^1 基中のヘテロシクリル環は、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5又は6員単環式環である。ある実施態様において、基 R^1 中のヘテロシクリル環は、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである。

【0274】

代表的な化合物は、次式のものであり:

【化 6 1】



10

式中、Yは、C=O又はCH₂であり、かつR⁵は、アルキル、ハロ、アルコキシ、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ニトロ、アミン、ニトリル、ハロアルキル、ヒドロキシ、及びアルキルスルホニルから選択される1つ、2つ、又は3つの基で任意に置換されたアリール又はヘテロアリールであり；n₁は、0～5であり、かつ他の変数は、本明細書中の別所に記載されている通りである。

【0275】

－実施態様において、Yは、C=Oである。別の実施態様において、Yは、CH₂である。

【0276】

－実施態様において、n₁は、0又は1である。ある実施態様において、R⁵は、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、ブromo、及びメチルスルホニルから選択される1つ又は2つの基で任意に置換された、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、及びキノリルから選択される。他の実施態様において、R⁵は、フェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-ブromoフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、3-メトキシフェニル、ナフチル、3-キノリル、2-キノリル、2-ベンゾフリル、2-ベンゾチエニル、3-クロロチエン-2-イル、4-フルオロベンゾチエン-2-イル、2-フリル、5-クロロチエン-2-イル、又は1-ナフタ-2-イルである。

20

【0277】

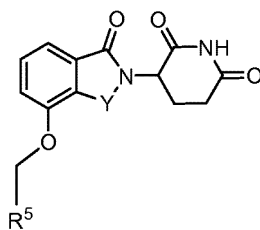
－実施態様において、n₁は、0又は1である。ある実施態様において、R⁵は、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、ブromo、及びメチルスルホニルから選択される1つ又は2つの基で任意に置換された、フェニル、ベンジル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、及びキノリルから選択される。

30

【0278】

他の代表的な化合物は、次式のものであり、

【化 6 2】



40

式中、変数は、本明細書中の別所に記載されている通りである。

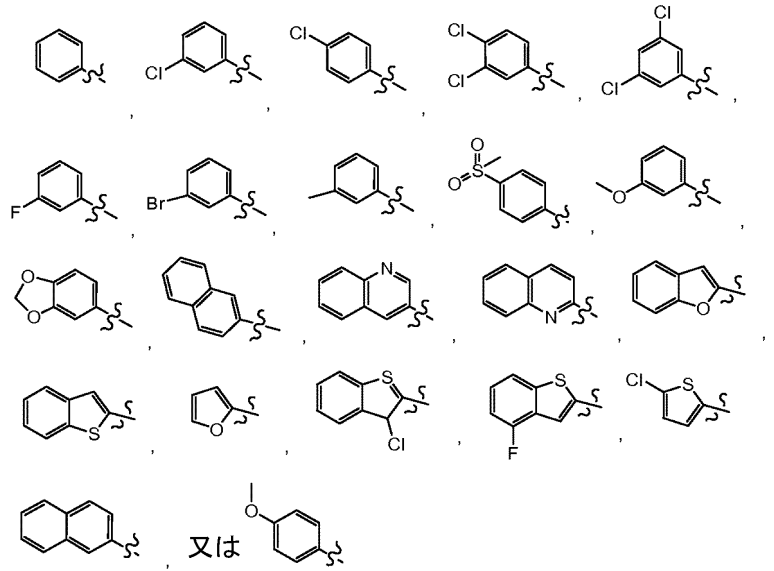
【0279】

－実施態様において、Yは、C=Oである。別の実施態様において、Yは、CH₂である。

【0280】

－実施態様において、R⁵は、下記のものである

【化 6 3】



10

。

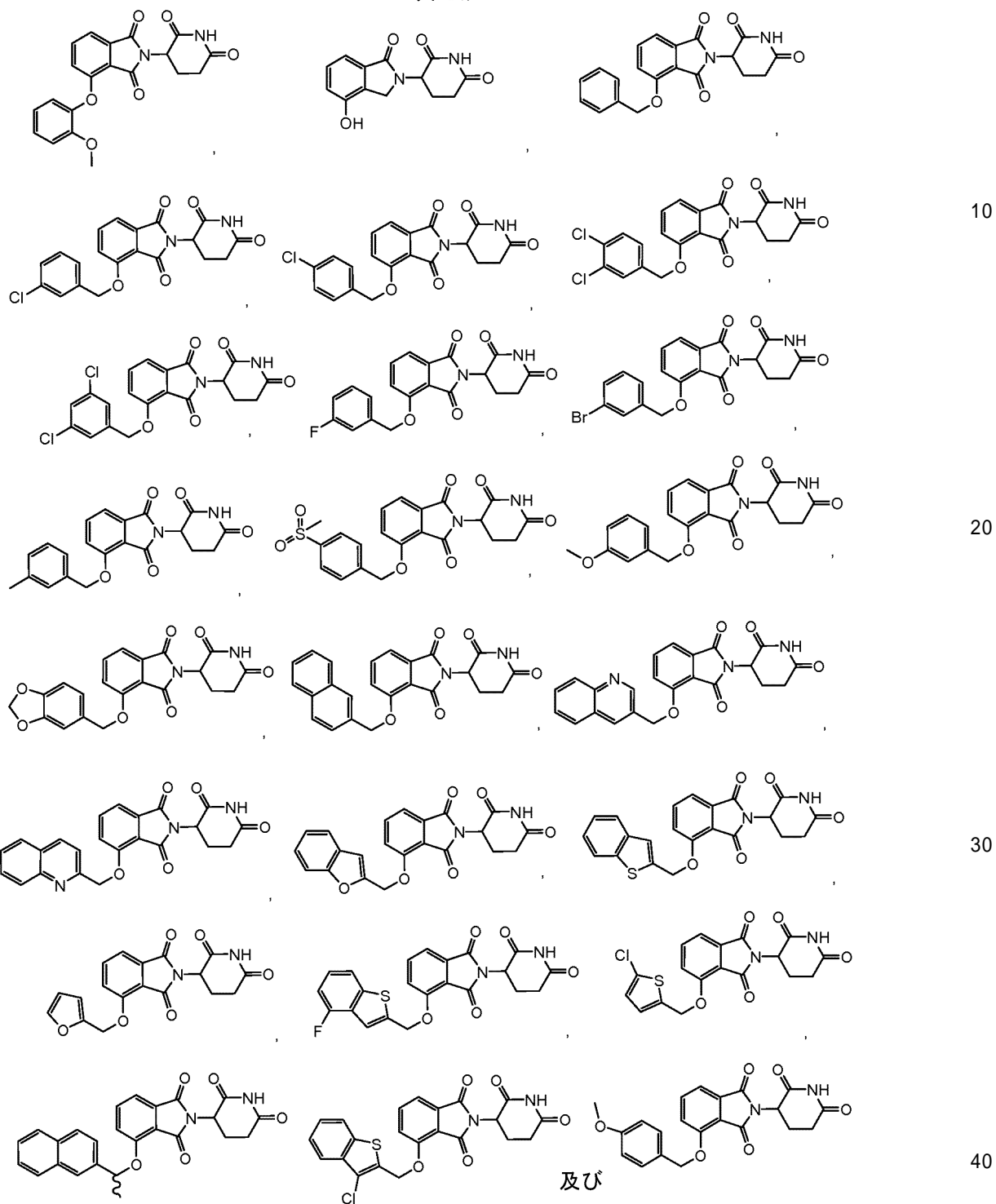
【 0 2 8 1】

例としては、下の表Nに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、プロドラッグ、包摂化合物、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない:

20

【化 6 4】

表 N.

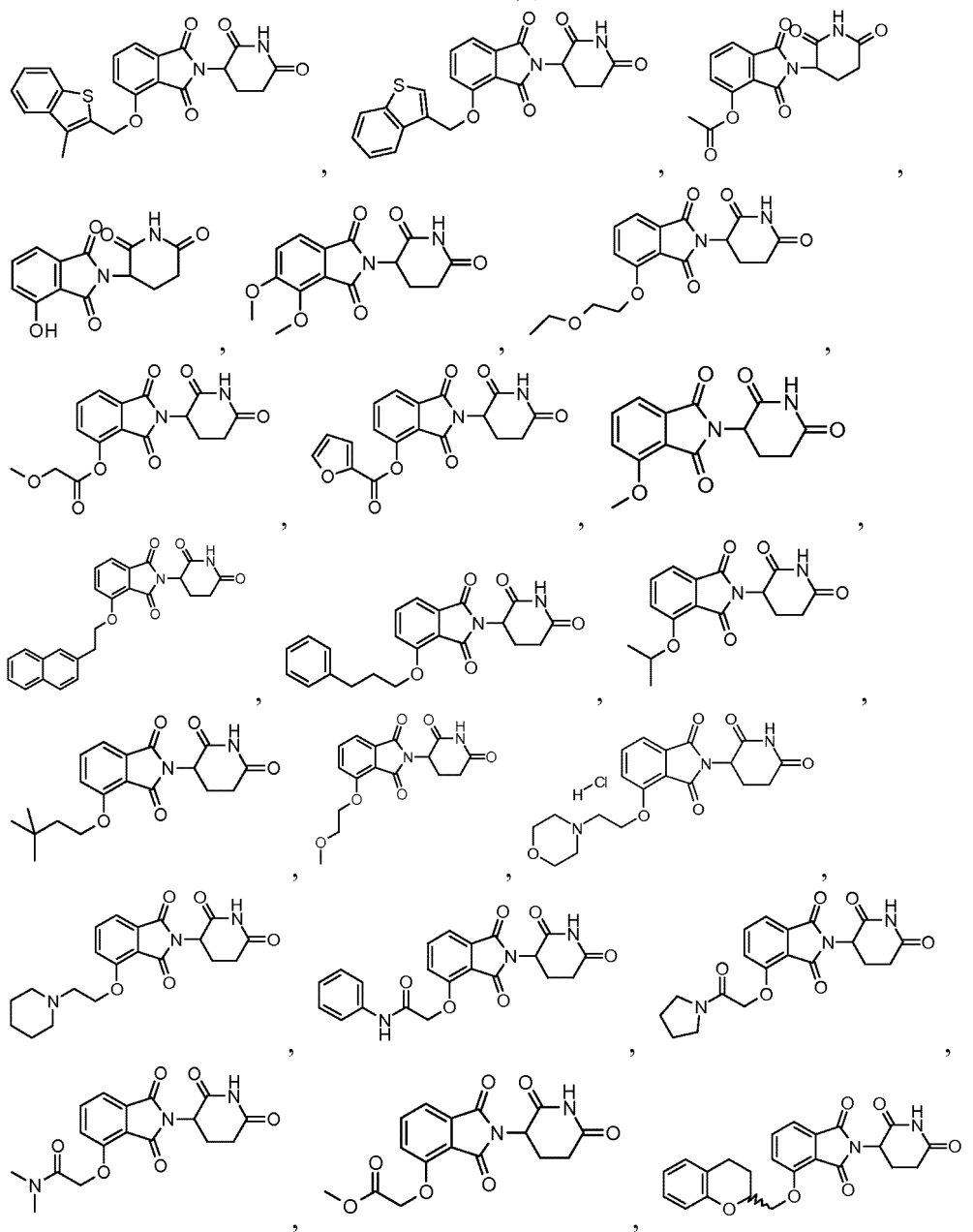


【 0 2 8 2 】

ある実施態様において、該化合物は、下の表0に記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、プロドラッグ、包摂化合物、もしくはは立体異性体である：

【化 6 5】

表 O.:



10

20

30

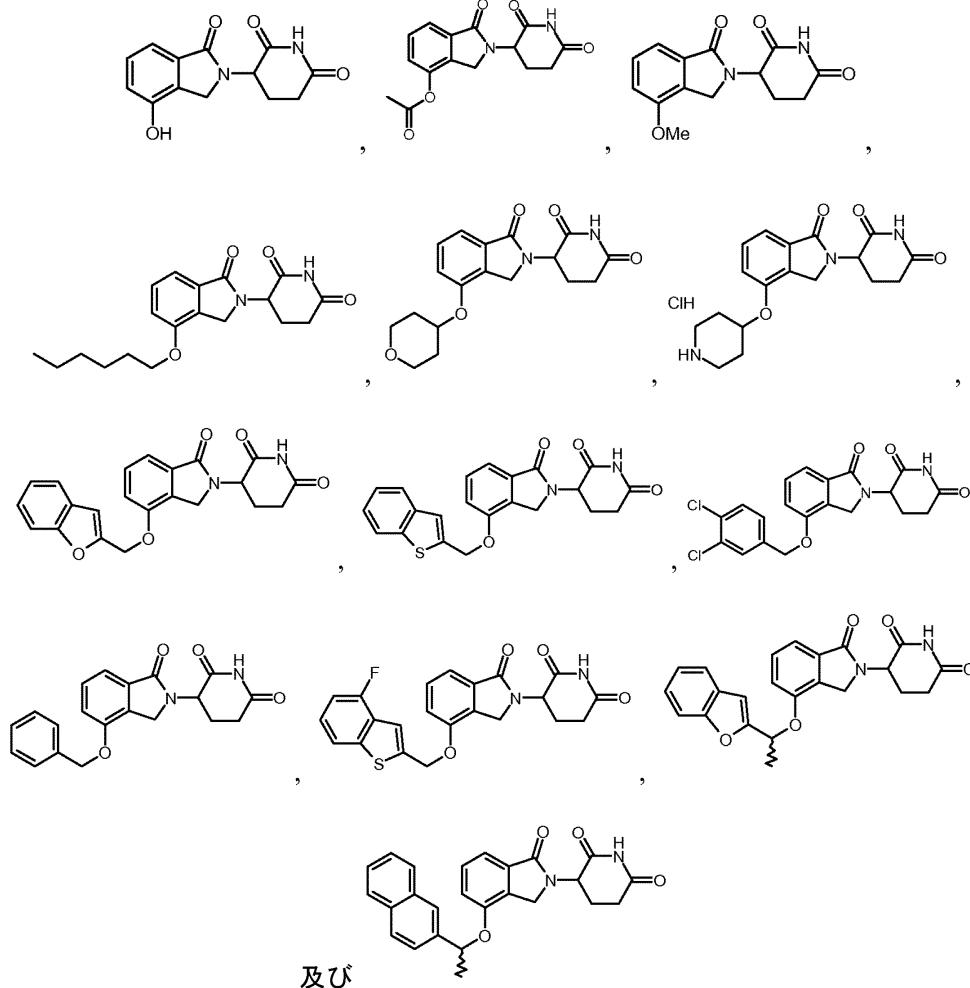


30

一実施態様において、該化合物は、下の表Pに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば、水和物)、プロドラッグ、包摂化合物、もしくは立体異性体から選択される：

【化 6 6】

表 P.



10

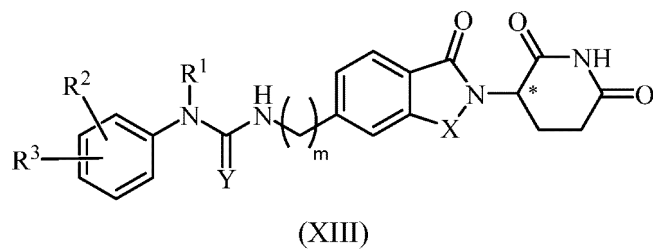
20

30

【 0 2 8 4】

本明細書に提供されるさらに他の具体的な IMiD (登録商標) 免疫調節薬は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第 8,129,375 号に開示されているイソインドリン化合物のクラスに属する。代表的な化合物は、式 XIII のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体であり：

【化 6 7】



40

式中：

X は、C(=O) 又は CH₂ であり；

Y は、O、シアナミド (N≡C-N)、又はアミド (NH) であり；

m は、0、1、2、又は 3 の整数であり；

R¹ は、水素又は C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、水素、-NO₂、C₁₋₁₀ アルキル、C₀₋₆ アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、C₀₋₆ ア

50

ルキル-(5~6員ヘテロシクリル)、 C_{0-6} アルキル-OH、 C_{0-4} アルキル-NH₂、-NHCO- C_{1-6} アルキル、-OR²¹、又は-(CH₂-Z)₀₋₂-(5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、各々のヘテロアリール及びヘテロシクリルは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されており；

R³は、水素、ハロゲン、-NO₂、 C_{0-6} アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、 C_{0-6} アルキル-(5~6員ヘテロシクリル)、 C_{0-6} アルキル-OH、 C_{0-4} アルキル-NH₂、-NHCO- C_{1-6} アルキル、-OR²¹、又は-(CH₂-Z)₀₋₂-(5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、各々のヘテロアリール及びヘテロシクリルは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されており；

R²¹は、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、5~6員ヘテロシクリル、又は-CO(CH₂)₀₋₂R²²であり、ここで、該アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、各々、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されており；

R²²は、-NH₂又は5~6員ヘテロシクリルであり；かつ

Zは、CH₂、NH、又はOであり；

ただし、R¹が水素である場合、R²は、水素でも、 C_{1-10} アルキルでもなく；

ただし、YがOである場合、R³はハロゲンではなく；かつ

ただし、YがOであり、かつR³がハロゲンである場合、R²は、 C_{0-6} アルキル-(5~6員ヘテロシクリル)である。

【0285】

ある実施態様において、Xは、CH₂である。ある実施態様において、Xは、C(=O)である。

【0286】

ある実施態様において、Yは、Oである。ある実施態様において、Yは、シアナミドである。ある実施態様において、Yは、アミドである。

【0287】

ある実施態様において、Zは、CH₂である。ある実施態様において、Zは、NHである。ある実施態様において、Zは、Oである。

【0288】

ある実施態様において、mは0である。ある実施態様において、mは1である。ある実施態様において、mは2である。ある実施態様において、mは3である。

【0289】

ある実施態様において、R¹は、水素である。ある実施態様において、R¹は、本明細書に記載の1つ、2つ、又は3つの置換基Qで任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、R¹は、メチルである。

【0290】

ある実施態様において、R²は、水素である。ある実施態様において、R²は、ハロゲンである。ある実施態様において、R²は、ニトロである。ある実施態様において、R²は、 C_{1-10} アルキルである。ある実施態様において、R²は、 C_{0-6} アルキル-(5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、該ヘテロアリールは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されている。ある実施態様において、R²は、 C_{0-6} アルキル-(5~6員ヘテロシクリル)であり、ここで、該ヘテロシクリルは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されている。ある実施態様において、R²は、 C_{0-6} アルキル-OHである。ある実施態様において、R²は、 C_{0-4} アルキル-NH₂である。ある実施態様において、R²は、-NHCO- C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、R²は、-OR²¹であり、ここで、R²¹は、本明細書に記載されている通りである。ある実施態様において、R²は、-(CH₂-Y)₀₋₂-(5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、該ヘテロアリールは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されている。ある実施態様において、R²は、水素、アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ニトロ、アミノメチル、ヒドロキシメチル、2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル、モルホリノメチル、(ピリジン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イルオキシ)メチル、フェノキシ、ピリジン-2-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、2-アミノアセトキシ、又は2-ピペラジン-1-イルアセトキシである。

10

20

30

40

50

【0291】

ある実施態様において、 R^3 は、水素である。ある実施態様において、 R^3 は、ニトロである。ある実施態様において、 R^3 は、 C_{0-6} アルキル-(5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、該ヘテロアリールは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されている。ある実施態様において、 R^3 は、 C_{0-6} アルキル-(5~6員ヘテロシクリル)であり、ここで、該ヘテロシクリルは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されている。ある実施態様において、 R^3 は、 C_{0-6} アルキル-OHである。ある実施態様において、 R^3 は、 C_{0-4} アルキル-NH₂である。ある実施態様において、 R^3 は、-NHCO- C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^3 は、-OR²¹であり、ここで、 R^{21} は、本明細書に記載されている通りである。ある実施態様において、 R^3 は、-(CH₂-Y)₀₋₂-(5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、該ヘテロアリールは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されている。ある実施態様において、 R^3 は、水素、アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ニトロ、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル、モルホリノメチル、(ピリジン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イルオキシ)メチル、フェノキシ、ピリジン-2-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、2-アミノアセトキシ、又は2-ピペラジン-1-イルアセトキシである。

10

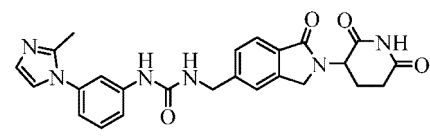
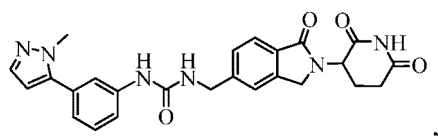
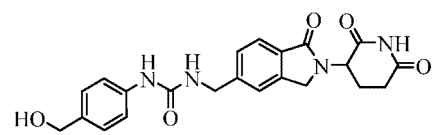
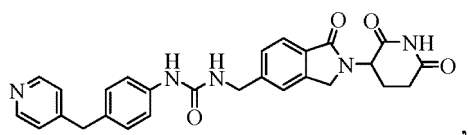
【0292】

一実施態様において、該化合物は、下の表Qに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び立体異性体から選択される：

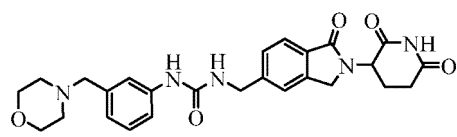
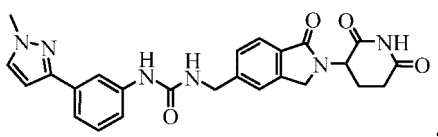
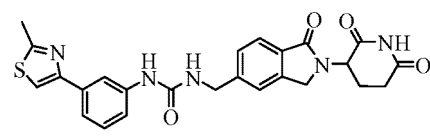
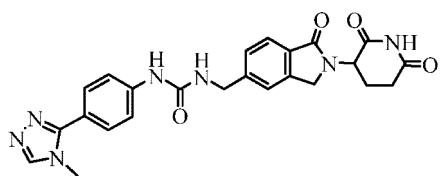
20

【化 6 8】

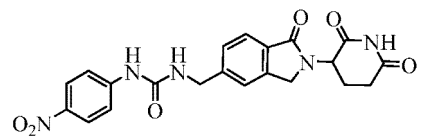
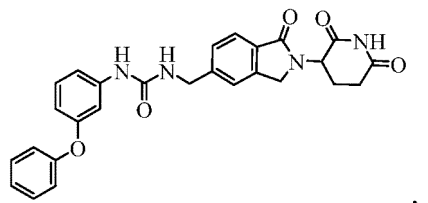
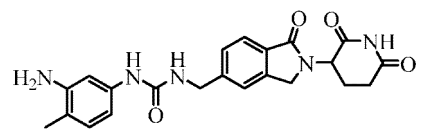
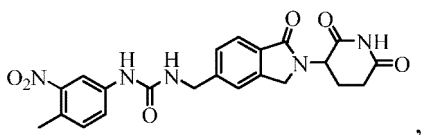
表 Q.



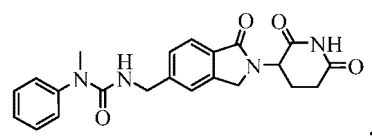
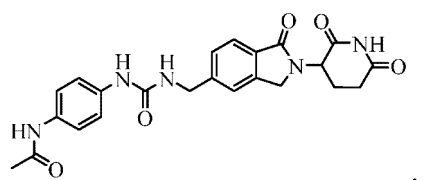
10

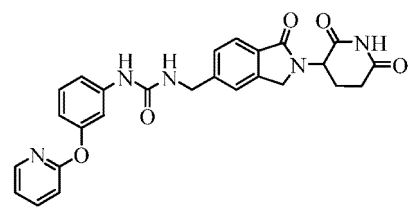
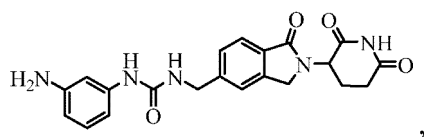
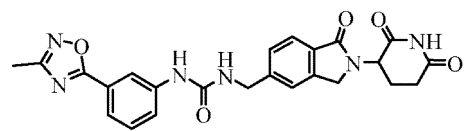
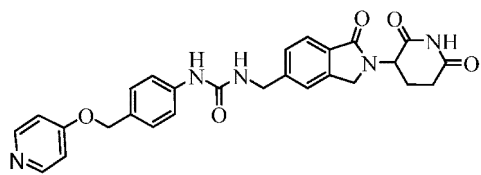


20

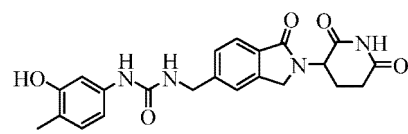
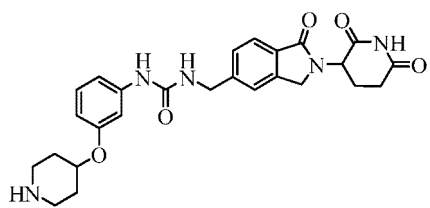


30

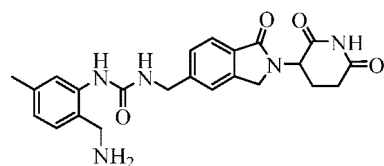
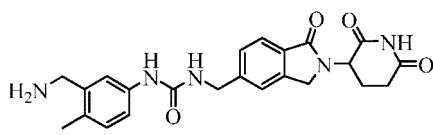
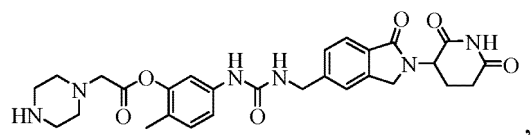
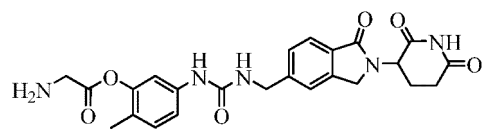




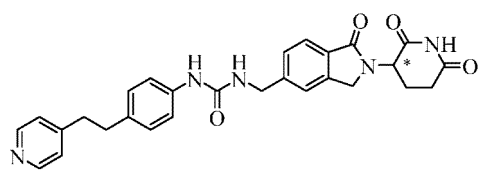
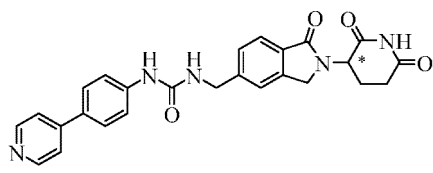
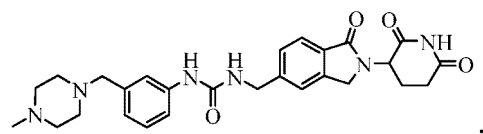
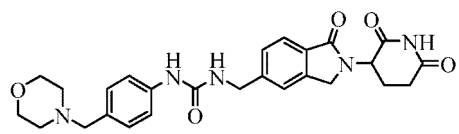
10



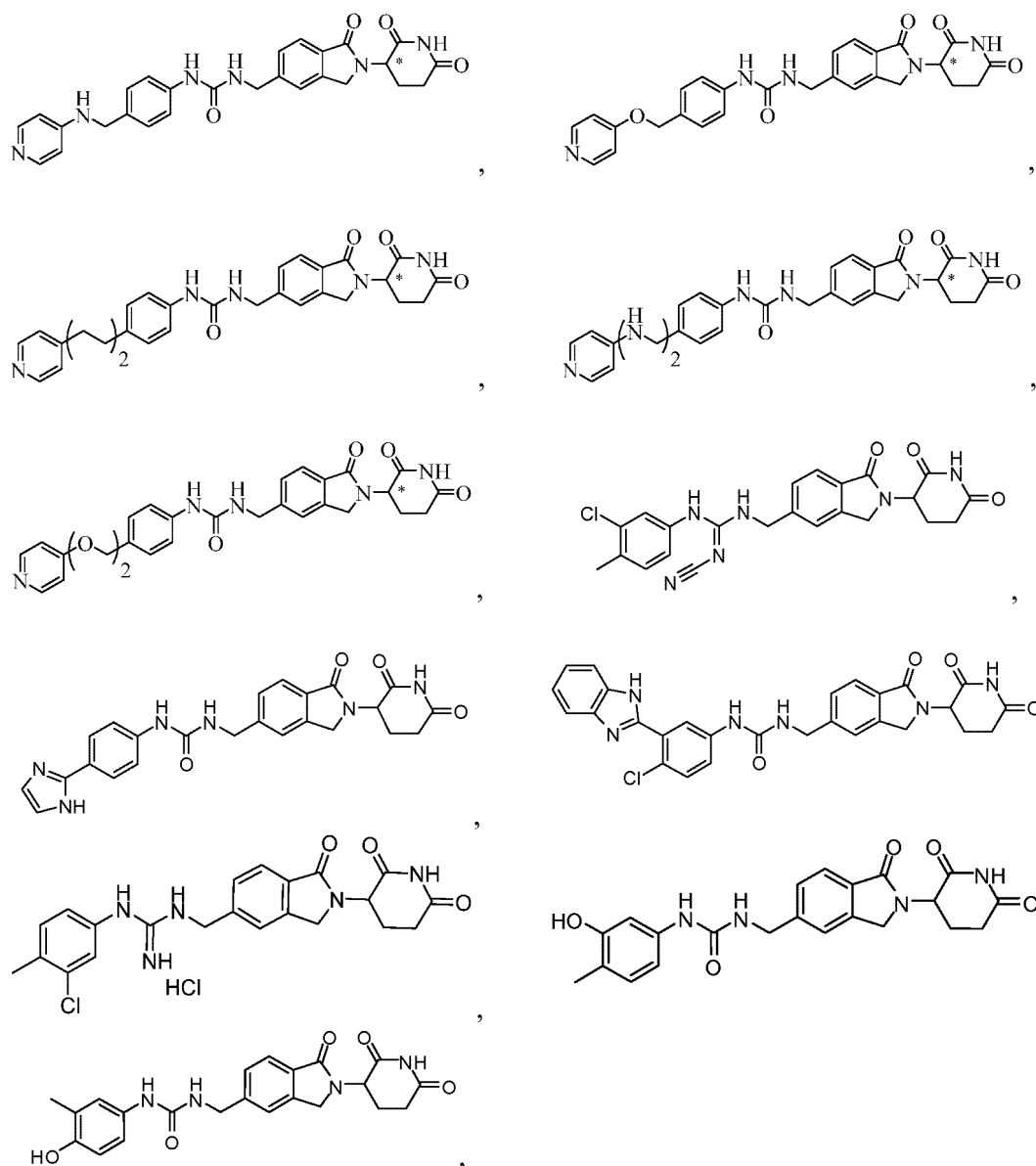
20



30



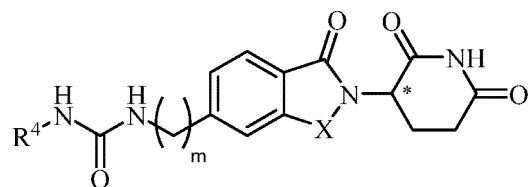
40



【 0 2 9 3 】

別の実施態様において、代表的な化合物は、式XIVのもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体であり：

【 化 6 9 】



(XIV)

式中：

Xは、C(=O)又はCH₂であり；

mは、0、1、2、又は3の整数であり；

R⁴は、C₃₋₁₀シクロアルキル、5～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、又はC₀₋₄アルキル-NR⁴¹R⁴²であり；ここで、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、各々、1以上のハロゲン、C₁₋₆アルキル、-CO-NR⁴³R⁴⁴、-COOR⁴⁵、又はC₀₋₄ア

ルキル- C_{6-10} アリール(ここで、該アリールはそれ自体、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい)で任意に置換されており;かつ

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、及び R^{45} は、各々独立に、水素又は C_{1-6} アルキルである。

【0294】

ある実施態様において、Xは、 CH_2 である。ある実施態様において、Xは、 $C(=O)$ である。

【0295】

ある実施態様において、mは0である。ある実施態様において、mは1である。ある実施態様において、mは2である。ある実施態様において、mは3である。

【0296】

ある実施態様において、 R^4 は、1以上の(C_{1-6})アルキル又は C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールで任意に置換された C_{3-10} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^4 は、1以上の(C_{1-6})アルキル又は C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールで任意に置換された5~6員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^4 は、 C_{0-4} アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、ここで、 R^{41} 及び R^{42} は、各々、本明細書に記載されている。

10

【0297】

ある実施態様において、 R^4 は、3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル、4-アセトアミドフェニル、3-(2-アミノアセトキシ)-4-メチルフェニル、3-アミノメチル-4-メチルフェニル、2-アミノメチル-5-メチルフェニル、3-アミノフェニル、3-アミノ-4-メチルフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル、3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル、4-メチル-3-ニトロフェニル、3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル、4-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イルアセトキシ)-フェニル、3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル、3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)フェニル、3-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェニル、4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル、3-(モルホリノメチル)フェニル、4-(モルホリノメチル)フェニル、4-ニトロフェニル、フェニル、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル、4-(ピリジン-4-イル)メチルフェニル、4-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)フェニル、3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル、3-フェノキシフェニル、4-tert-ブチルシクロヘキシル、cis-4-tert-ブチルシクロヘキシル、trans-4-tert-ブチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、cis-4-メチルシクロヘキシル、trans-4-メチルシクロヘキシル、1-ベンジルピペリジン-4-イル、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、ピペリジン-4-イル、4-フェニルシクロヘキシル、cis-4-フェニルシクロヘキシル、又はtrans-4-フェニルシクロヘキシルである。

20

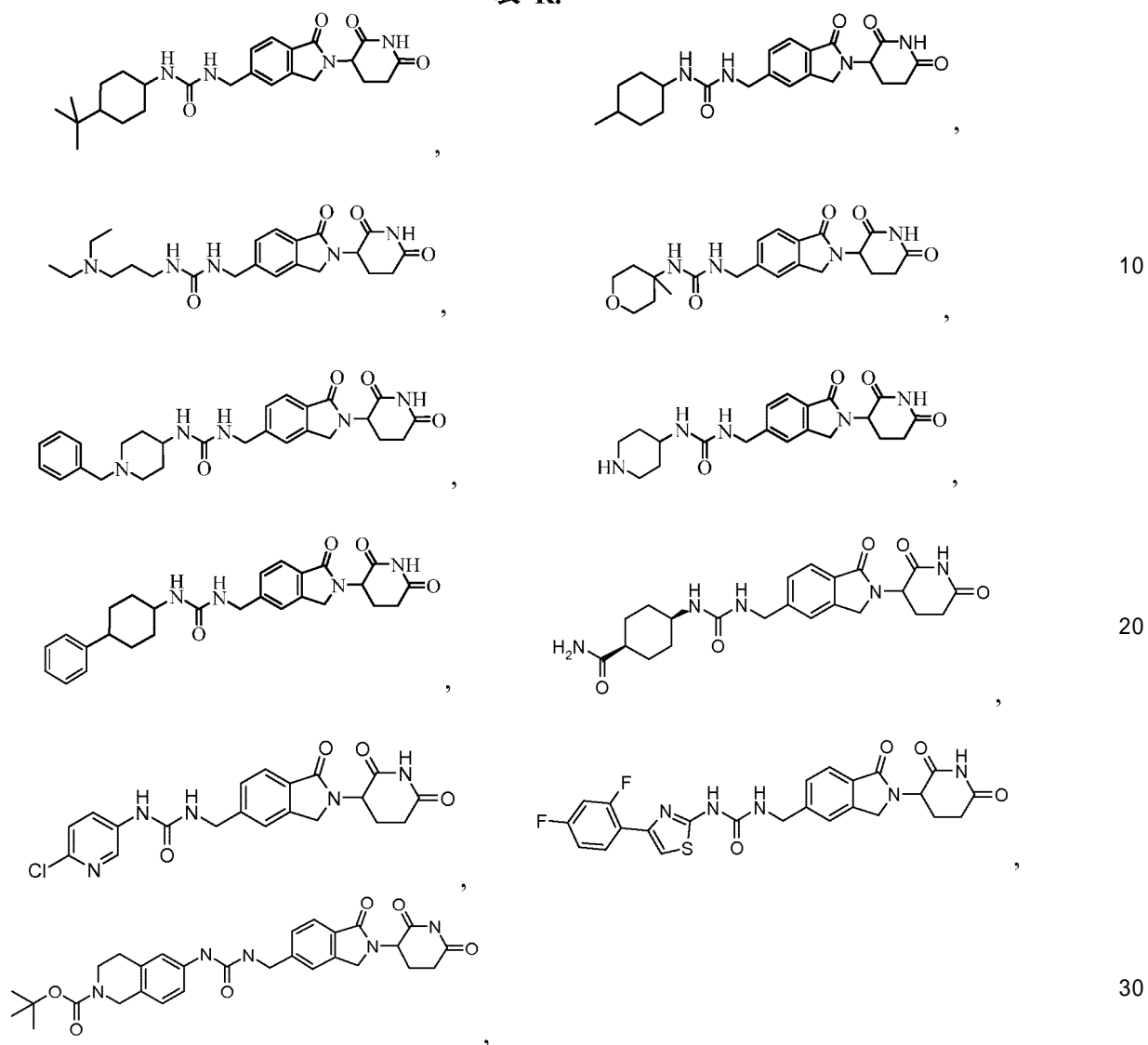
30

【0298】

一実施態様において、該化合物は、下の表Rに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体から選択される:

【化 7 0】

表 R.

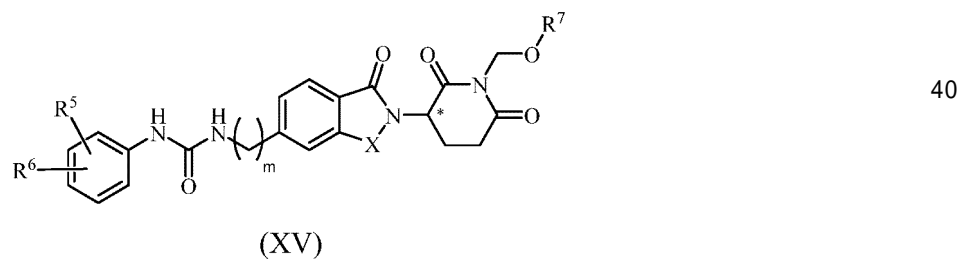


。

【 0 2 9 9】

また別の実施態様において、代表的な化合物は、式XVのもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体であり：

【化 7 1】



式中：

Xは、C(=O)又はCH₂であり；

mは、0、1、2、又は3の整数であり；

R⁵及びR⁶は、各々独立に：水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、オキシ、-NO₂、C₁₋₆アルコキシ、-Z-C₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、C₀₋₆アルキル-(5~6員ヘテロシクリル)、C₀₋₆アルキル-OH、C₀₋₄アルキル-NH₂、-NHCO-C₁₋₆アルキル、-OR²¹、又

は $-(\text{CH}_2-\text{Y})_{0-2}-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、

ここで、Zは、S又は SO_2 であり；

ここで、 R^{21} は、上で定義されている通りであり；

ここで、上記の各々のヘテロアリール及びヘテロシクリルは、1以上の C_{1-6} アルキルで任意に置換されており；かつ

ここで、上記のアルキル又はアルコキシは、1以上の：ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ； C_{1-6} アルキリデンジオキシ；1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された C_{1-6} アルコキシ；又は1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された C_{1-6} アルキルチオで任意に置換されていてもよく；

R^7 は、 $-\text{COR}^{71}$ 又は $-\text{PO}(\text{OR}^{72})(\text{OR}^{73})$ であり；

R^{71} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{6-10} アリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ここで、該アルキル、アリール、ヘテロシクリルは、1以上のアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、又は $-\text{COOR}^{74}$ で任意に置換されていてもよく；かつ

R^{72} 、 R^{73} 、及び R^{74} は、各々独立に、水素又は C_{1-10} アルキルである。

【0300】

ある実施態様において、Xは、 CH_2 である。ある実施態様において、Xは、 $\text{C}(=\text{O})$ である。

【0301】

ある実施態様において、mは0である。ある実施態様において、mは1である。ある実施態様において、mは2である。ある実施態様において、mは3である。

【0302】

ある実施態様において、 R^5 は、水素である。ある実施態様において、 R^5 は、ハロである。ある実施態様において、 R^5 は、フルオロ又はクロロである。

【0303】

ある実施態様において、 R^6 は、水素である。ある実施態様において、 R^6 は、ハロである。ある実施態様において、 R^6 は、フルオロ又はクロロである。

【0304】

ある実施態様において、 R^7 は、 $-\text{COR}^{41}$ であり、ここで、 R^{41} は、本明細書に記載されている通りである。ある実施態様において、 R^7 は、 $-\text{PO}(\text{OR}^{42})(\text{OR}^{43})$ であり、ここで、 R^{42} 及び R^{43} は、各々、本明細書に記載されている通りである。

【0305】

一実施態様において、該化合物は、下の表Sに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体から選択され：

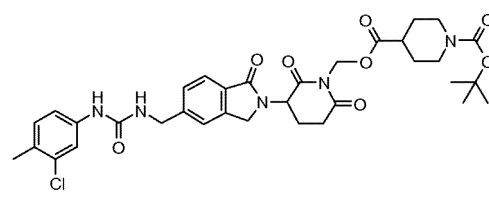
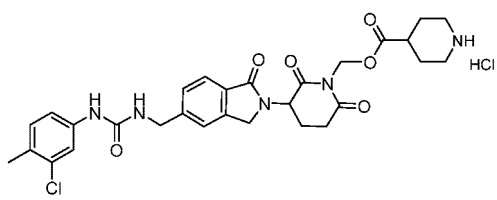
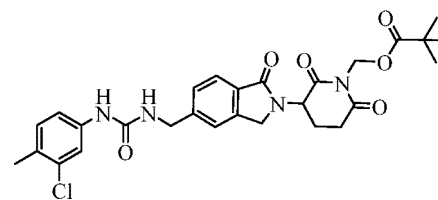
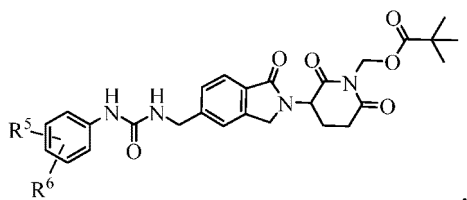
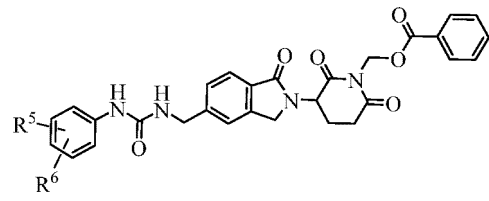
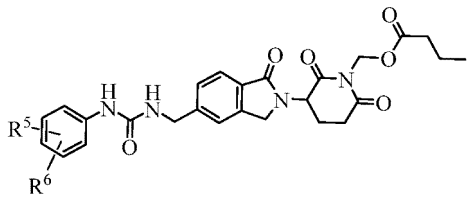
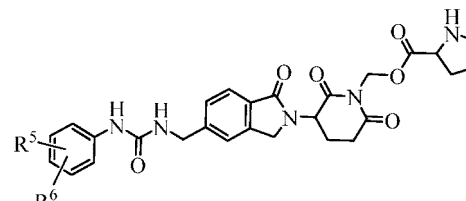
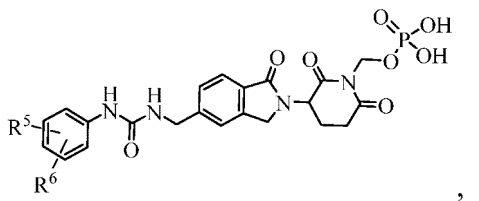
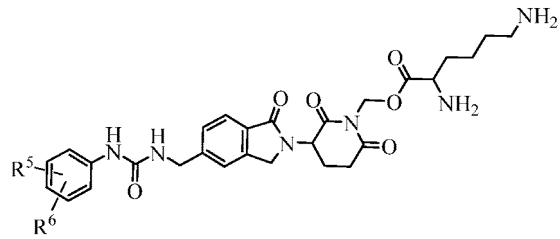
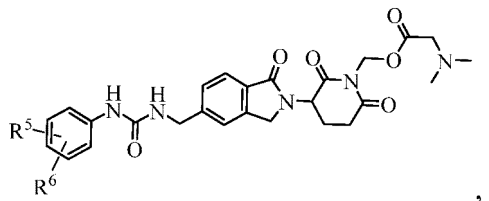
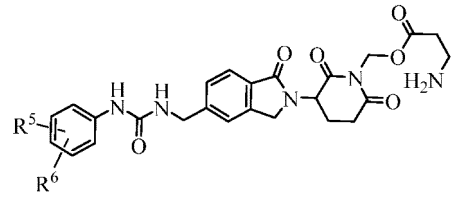
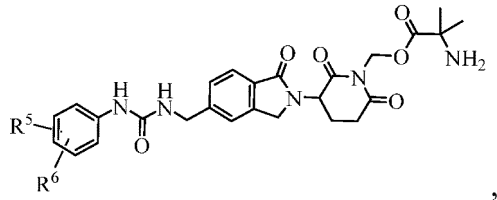
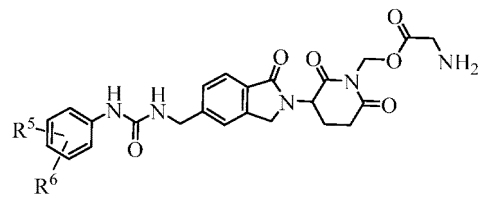
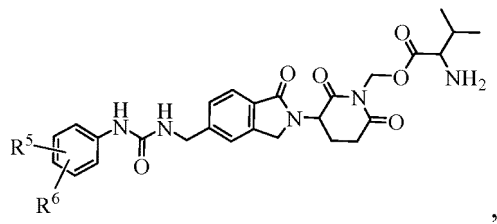
10

20

30

【化 7 2】

表 S.



ここで、

10

20

30

40

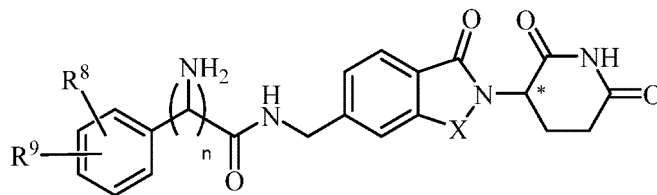
50

R⁵及びR⁶は、上で定義されている通りである。

【0306】

また別の実施態様において、代表的な化合物は、式XVIのもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体であり：

【化73】



10

(XVI)

式中：

Xは、C(=O)又はCH₂であり；

nは、0又は1の整数であり；

R⁸は、水素又はハロであり；かつ

R⁹は、水素、アミノ、又は5～10員ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであり；

ただし、mが0である場合、R⁹は、水素ではない。

【0307】

20

ある実施態様において、Xは、CH₂である。ある実施態様において、Xは、C(=O)である。

【0308】

ある実施態様において、nは0である。ある実施態様において、nは1である。

【0309】

ある実施態様において、R⁸は、水素である。ある実施態様において、R⁸は、ハロである。ある実施態様において、R⁸は、フルオロ又はクロロである。

【0310】

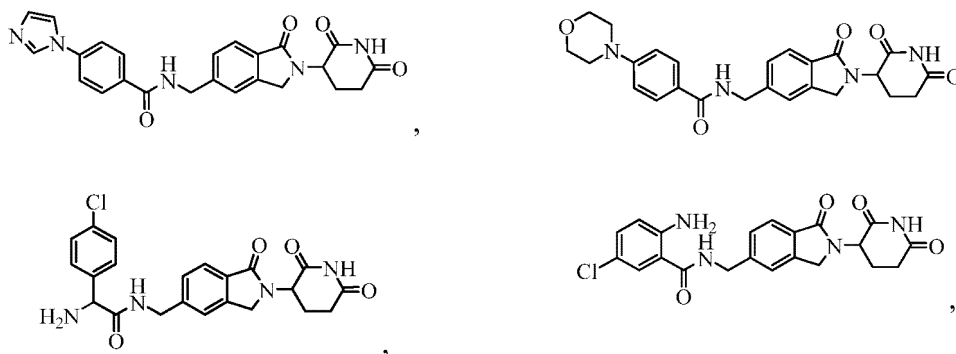
ある実施態様において、R⁹は、水素である。ある実施態様において、R⁹は、アミノである。ある実施態様において、R⁹は、5～10員ヘテロアリールである。ある実施態様において、R⁹は、5～10員ヘテロシクリルである。

30

【0311】

一実施態様において、該化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【化74】



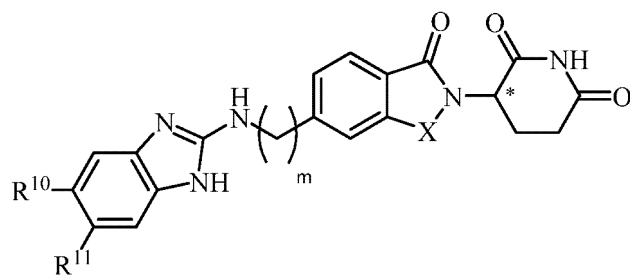
40

。

【0312】

また別の実施態様において、代表的な化合物は、式XVIIのもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体であり：

【化 7 5】



(XVII)

10

式中：

Xは、C(=O)又はCH₂であり；

mは、0、1、2、又は3の整数であり；

R¹⁰及びR¹¹は、各々独立に、水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、又はC₆₋₁₀アリールオキシであり、ここで、該アルキル及びアリールは、各々、1以上のハロで任意に置換されている。

【 0 3 1 3 】

ある実施態様において、Xは、CH₂である。ある実施態様において、Xは、C(=O)である。

【 0 3 1 4 】

ある実施態様において、mは0である。ある実施態様において、mは1である。ある実施態様において、mは2である。ある実施態様において、mは3である。

20

【 0 3 1 5 】

ある実施態様において、R¹⁰は、水素である。ある実施態様において、R¹⁰は、ハロである。ある実施態様において、R¹⁰は、フルオロ又はクロロである。ある実施態様において、R¹⁰は、1以上のハロで任意に置換されたC₁₋₆アルキルである。ある実施態様において、R¹⁰は、1以上のハロで任意に置換されたC₆₋₁₀アリールオキシである。

【 0 3 1 6 】

ある実施態様において、R¹¹は、水素である。ある実施態様において、R¹¹は、ハロである。ある実施態様において、R¹¹は、フルオロ又はクロロである。ある実施態様において、R¹¹は、1以上のハロで任意に置換されたC₁₋₆アルキルである。ある実施態様において、R¹¹は、1以上のハロで任意に置換されたC₆₋₁₀アリールオキシである。

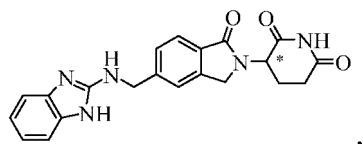
30

【 0 3 1 7 】

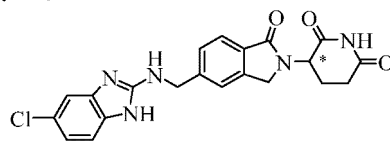
一実施態様において、該化合物は、下の表Tに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体から選択される：

【化 7 6】

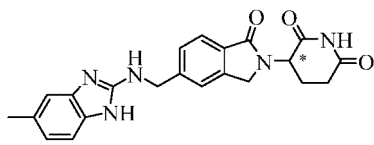
表 T.



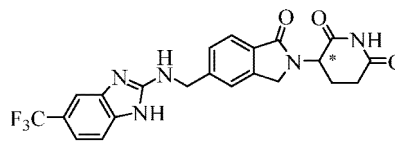
,



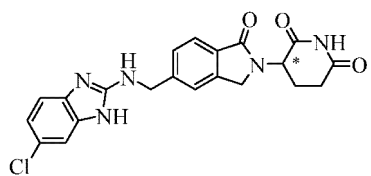
,



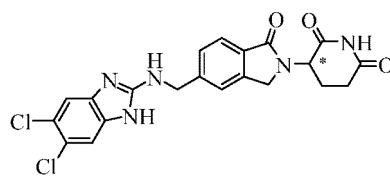
,



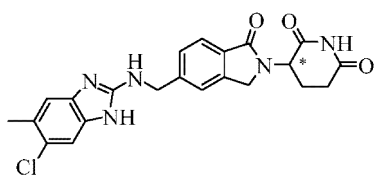
,



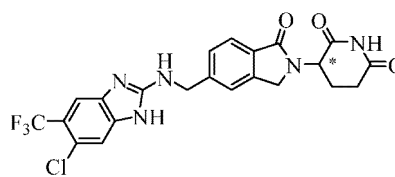
,



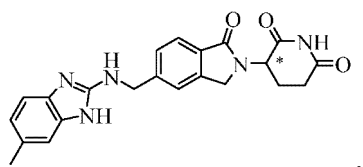
,



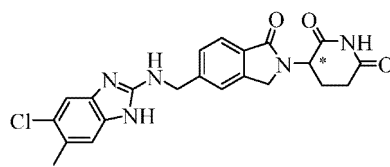
,



,



,

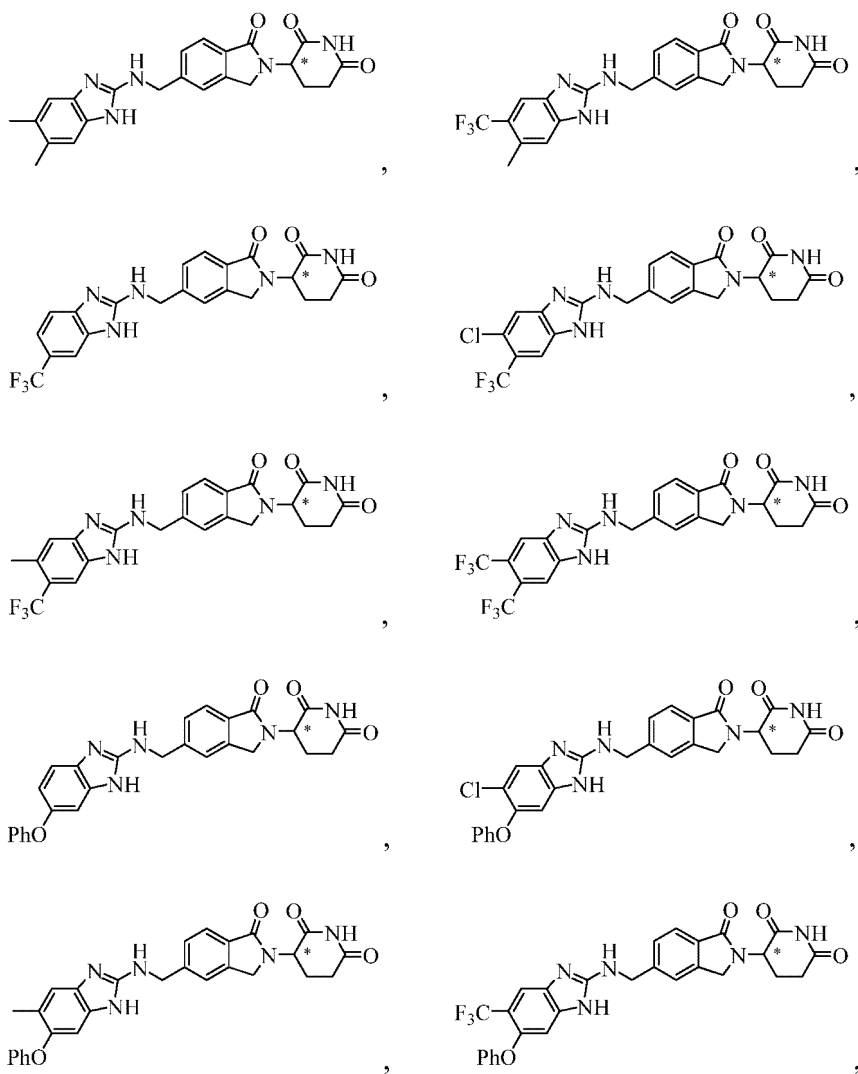


,

10

20

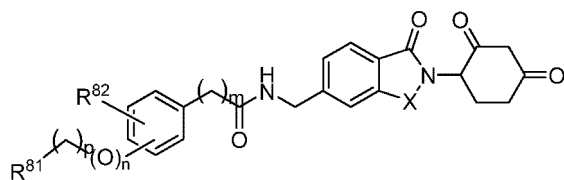
30



【 0 3 1 8 】

また別の実施態様において、代表的な化合物は、式XVIIIのもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体であり：

【 化 7 7 】



(XVIII)

式中：

Xは、CH₂又はC=Oであり

m及びnは、各々独立に、0又は1であり；

pは、0、1、2、又は3であり；

R⁸¹は、C₁₋₆アルキルで任意に置換された5～6員ヘテロシクリルであり；かつ

R⁸²は、水素又はハロゲンである。

【 0 3 1 9 】

－実施態様において、Xは、CH₂である。別の実施態様において、Xは、C=Oである。

【0320】

－実施態様において、mは0である。別の実施態様において、mは1である。別の実施態様において、nは0である。別の実施態様において、nは1である。

【0321】

－実施態様において、pは0である。別の実施態様において、pは1である。別の実施態様において、pは2である。別の実施態様において、pは3である。

【0322】

－実施態様において、R⁸¹は、5員ヘテロ環である。別の実施態様において、該5員ヘテロ環は、C₁₋₆アルキルで置換されている。別の実施態様において、R⁸¹は、6員ヘテロ環である。別の実施態様において、該6員ヘテロ環は、C₁₋₆アルキルで置換されている。

10

【0323】

－実施態様において、R⁸²は、水素である。別の実施態様において、R⁸²は、ハロゲンである。

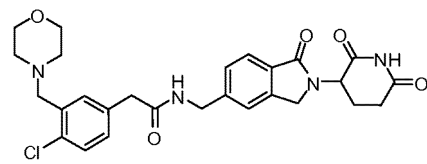
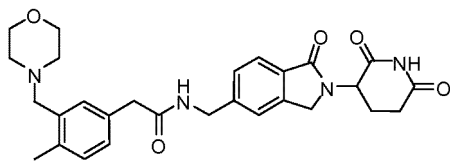
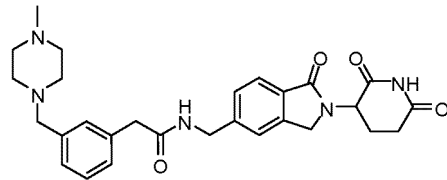
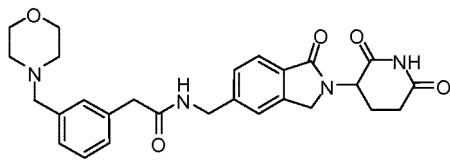
【0324】

－実施態様において、該化合物は、下の表Uに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体から選択される：

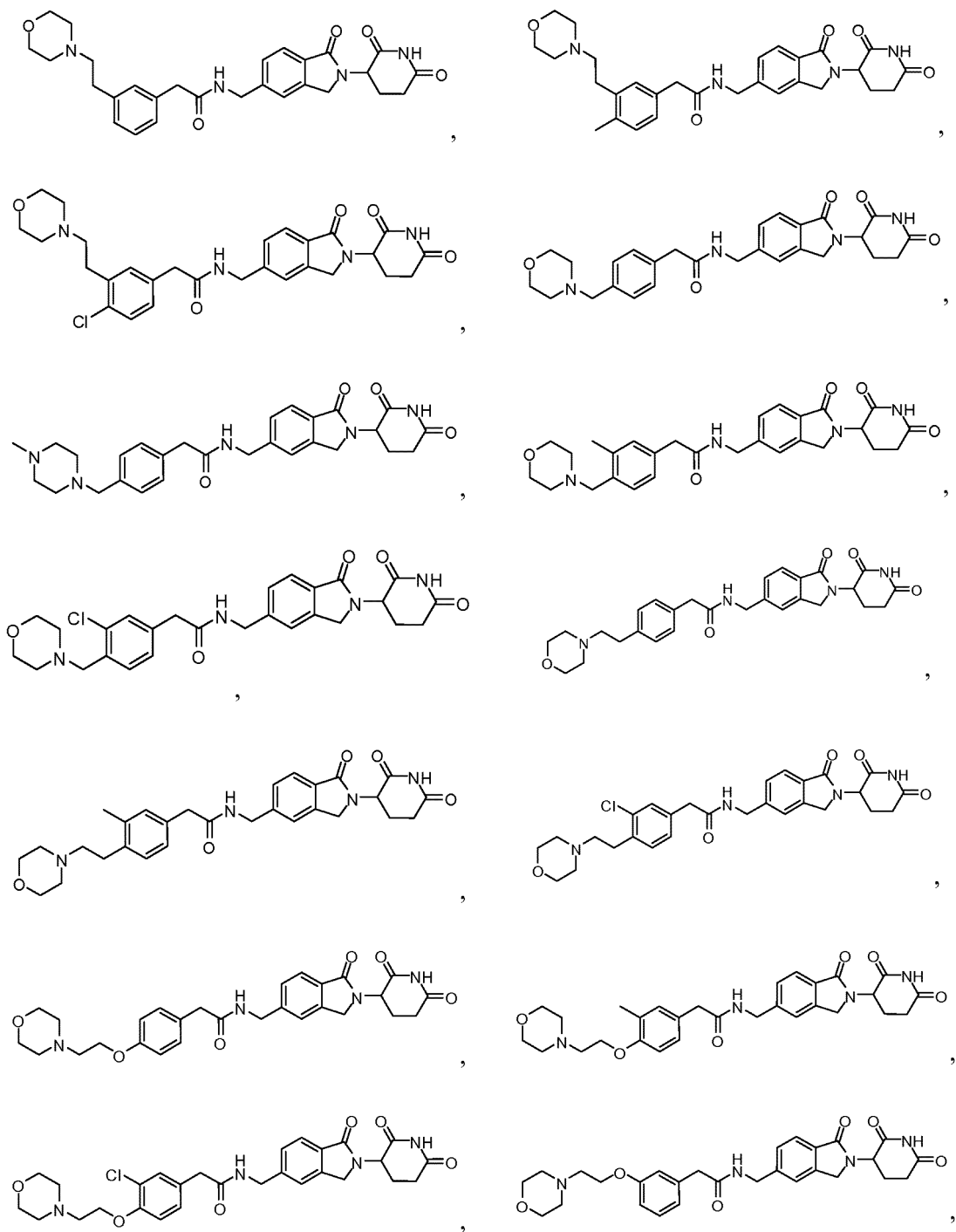
【化78】

表 U.

20



30

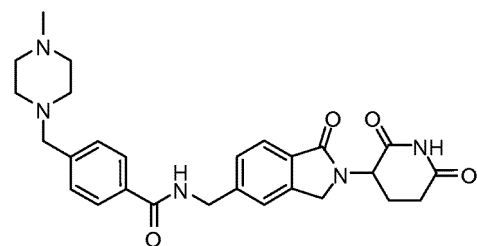
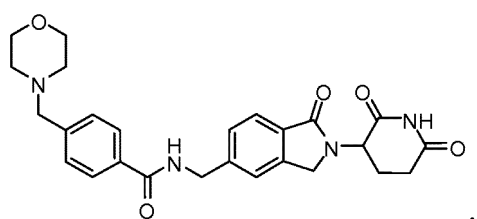
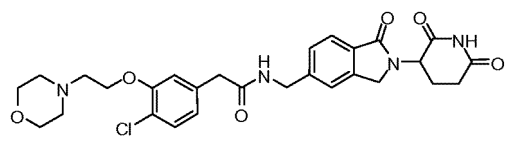
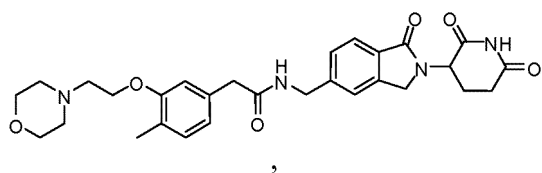


10

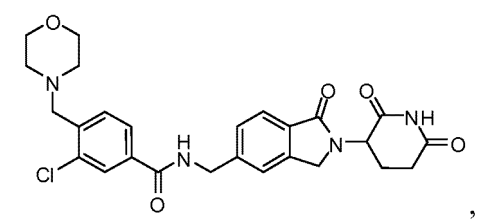
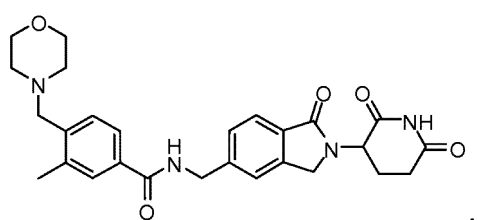
20

30

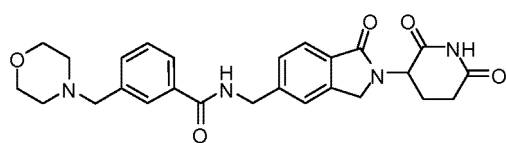
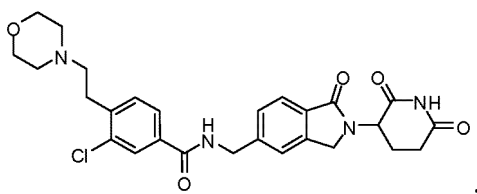
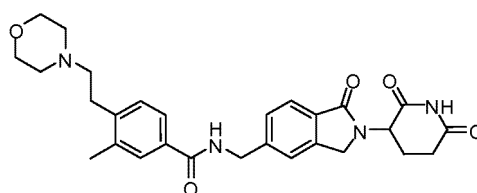
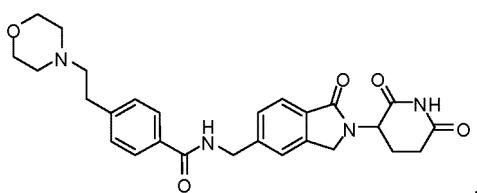
40



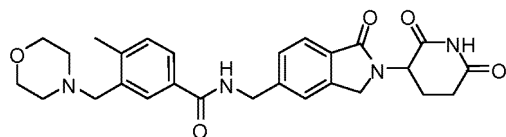
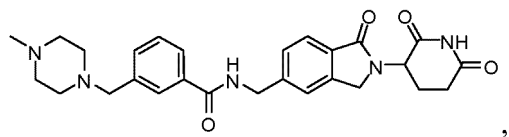
10

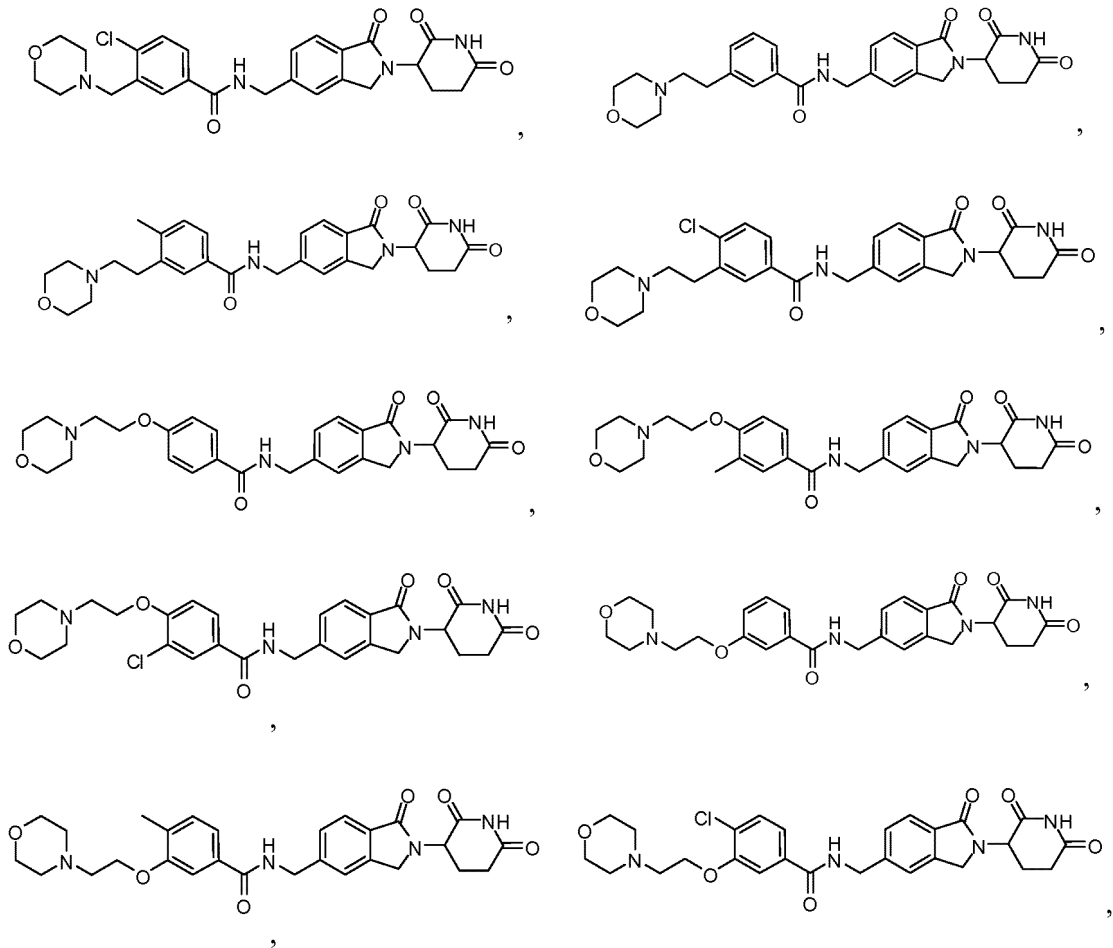


20



30





10

20

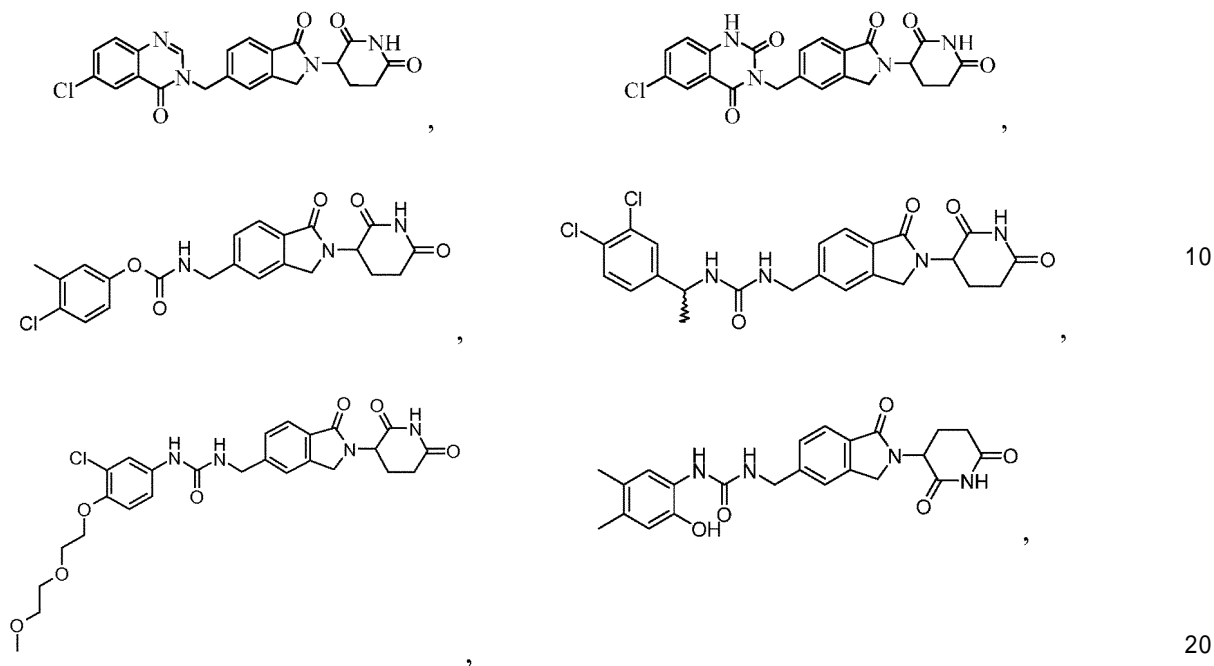
【 0 3 2 5 】

また別の実施態様において、代表的な化合物は、表V中の以下の式のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

30

【化 7 9】

表 V.



【 0 3 2 6 】

本明細書に提供されるさらに他の具体的なIMiD(登録商標)免疫調節薬は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許出願公開US 2011/0196150号に開示されている4'-アリールメトキシインドリン化合物のクラスに属する。代表的な化合物は、式XIXのもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり：

【化 8 0】



式中：

Xは、C=O又はCH₂であり；R¹は、-Y-R³であり；R²は、H又は(C₁-C₆)アルキルであり；

Yは：その各々が1以上のハロゲンで任意に置換され得る、6～10員アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環；又は結合であり；

R³は：-(CH₂)_n-アリール、-O-(CH₂)_n-アリール、又は-(CH₂)_n-O-アリール(ここで、該アリールは、1以上の：1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキル；1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C₁-C₆)アルコキシ；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；ヒドロキシル；ハロゲン；重水素；1以上の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで任意に置換された、6～10員アリールもしくはヘテロアリール；-CONH₂；又は-COO-(C₁-C₆)アルキル(ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい)で任意に置換されている)；

-(CH₂)_n-ヘテロ環、-O-(CH₂)_n-ヘテロ環、又は-(CH₂)_n-O-ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、1以上の：1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキル；1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C₁-C₆)アルコキシ；オキソ；アミノ；カルボキシル；シアノ；

40

50

ヒドロキシル;ハロゲン;重水素; 1以上の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで任意に置換された6~10員アリールもしくはヘテロアリール;-CONH₂;又は-COO-(C₁-C₆)アルキル(ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい)で任意に置換されている);或いは-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-(CH₂)_n-ヘテロアリール、又は-(CH₂)_n-O-ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは、1以上の: 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C₁-C₆)アルキル;1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C₁-C₆)アルコキシ;オキソ;アミノ;カルボキシル;シアノ;ヒドロキシル;ハロゲン;重水素; 1以上の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、もしくはハロゲンで任意に置換された6~10員アリールもしくはヘテロアリール;-CONH₂;又は-COO-(C₁-C₆)アルキル(ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい)で任意に置換されている)であり;かつnは、0、1、2、又は3である。

10

【0327】

一実施態様において、Xは、C=Oである。別の実施態様において、Cは、CH₂である。

【0328】

一実施態様において、R²は、Hである。別の実施態様において、R²は、(C₁-C₆)アルキルである。

【0329】

一実施態様において、Yは、アリールである。別の実施態様において、Yは、ヘテロアリールである。別の実施態様において、Yは、ヘテロ環である。別の実施態様において、Yは、結合である。

20

【0330】

一実施態様において、R³は、非置換-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された1以上の(C₁-C₆)アルキルで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のハロゲンでそれ自体置換された1以上の(C₁-C₆)アルコキシで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のオキソで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のアミノで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のカルボキシルで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のシアノで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のヒドロキシルで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のハロゲンで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上の重水素で置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上の(C₁-C₆)アルキルで任意に置換された1以上の6~10員アリールで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上の(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、又はハロゲンで任意に置換された1以上の6~10員ヘテロアリールで置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上の-CO-NH₂で置換された-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上の-COO-(C₁-C₆)アルキルで置換された-(CH₂)_n-アリールであり、ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい。

30

【0331】

一実施態様において、R³は、非置換-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された1以上の(C₁-C₆)アルキルで置換された-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のハロゲンでそれ自体置換された1以上の(C₁-C₆)アルコキシで置換された-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のオキソで置換された-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のアミノで置換された-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のカルボキシルで置換された-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のシアノで置換された-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のヒドロキシルで置換された-O-(CH₂)_n-アリールである。別の実施態様において、R³は、1以上のハロゲンで置換された-O-(CH₂)_n-アリー

40

50

【 0 3 3 2 】

10

【 0 3 3 3 】

30

【 0 3 3 4 】

50

10

20

30

40

50

れた $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の $-CONH_2$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の $-COO-(C_1-C_6)$ アルキルで置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールであり、ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい。

【0337】

一実施態様において、 R^3 は、非置換 $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された1以上の (C_1-C_6) アルキルで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のハロゲンでそれ自体置換された1以上の (C_1-C_6) アルコキシで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のオキソで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のアミノで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のカルボキシルで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のシアノで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のヒドロキシルで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のハロゲンで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の重水素で置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の (C_1-C_6) アルキルで任意に置換された1以上の6～10員アリールで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、又はハロゲンで任意に置換された1以上の6～10員ヘテロアリールで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の $-CONH_2$ で置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の $-COO-(C_1-C_6)$ アルキルで置換された $-O-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールであり、ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい。

【0338】

一実施態様において、 R^3 は、非置換 $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された1以上の (C_1-C_6) アルキルで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のハロゲンでそれ自体置換された1以上の (C_1-C_6) アルコキシで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のオキソで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のアミノで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のカルボキシルで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のシアノで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のヒドロキシルで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上のハロゲンで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の重水素で置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の (C_1-C_6) アルキルで任意に置換された1以上の6～10員アリールで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、又はハロゲンで任意に置換された1以上の6～10員ヘテロアリールで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の $-CONH_2$ で置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールである。別の実施態様において、 R^3 は、1以上の $-COO-(C_1-C_6)$ アルキルで置換された $-(CH_2)_n-O$ -ヘテロアリールであり、ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい。

【0339】

一実施態様において、 n は0である。別の実施態様において、 n は1である。別の実施態様において、 n は2である。

【0340】

X 、 R^1 、 R^2 、 Y 、 R^3 、及び n についての本明細書に提供される定義から得ることができる全ての特定の組合せが包含される。

【 0 3 4 1 】

－実施態様において、Xは、 CH_2 である。

【 0 3 4 2 】

－実施態様において、Yは、アリールである。別の実施態様において、Yは、フェニルである。

【 0 3 4 3 】

Yがフェニルである別の実施態様において、 R^3 は、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロ環である。－実施態様において、該ヘテロ環は、モルホリニル、ピペリジニル、又はピロリジニルである。

【 0 3 4 4 】

－実施態様において、Yは、ヘテロアリールである。別の実施態様において、Yは、10員ヘテロアリールである。別の実施態様において、Yは、ベンゾ[d]チアゾールである。別の実施態様において、Yは、ベンゾフランである。別の実施態様において、Yは、キノリンである。

10

【 0 3 4 5 】

Yがヘテロアリールである別の実施態様において、 R^3 は、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロ環である。－実施態様において、該ヘテロ環は、モルホリニル、ピペリジニル、又はピロリジニルである。

【 0 3 4 6 】

－実施態様において、Yは、結合である。Yが結合である別の実施態様において、 R^3 は、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロ環又は $-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロアリールである。

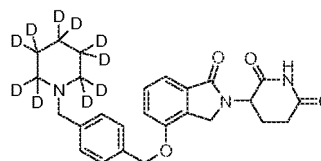
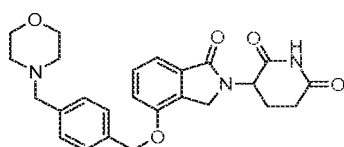
20

【 0 3 4 7 】

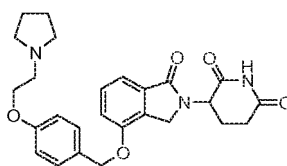
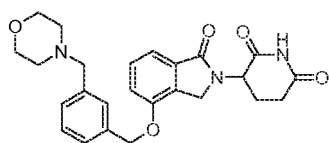
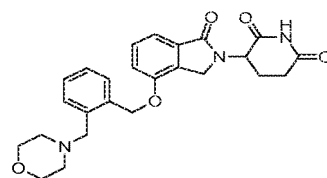
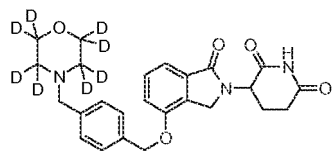
－実施態様において、例としては、下の表Wに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない：

【 化 8 1 】

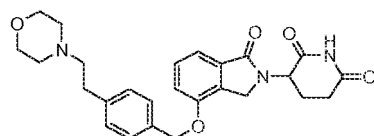
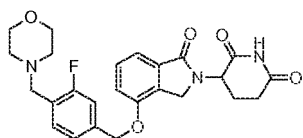
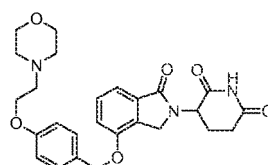
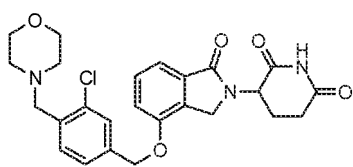
表 W.



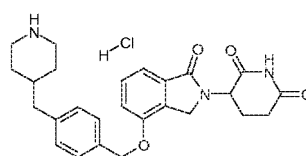
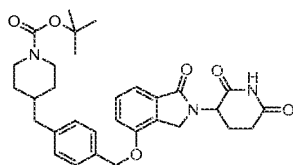
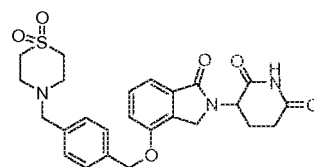
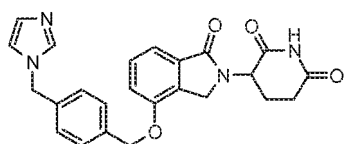
30



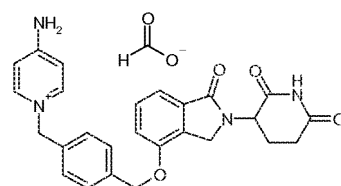
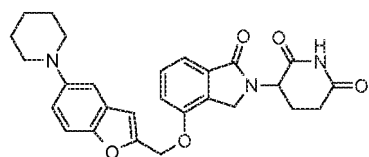
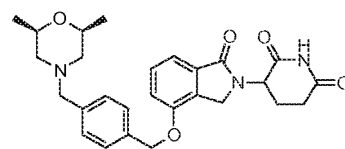
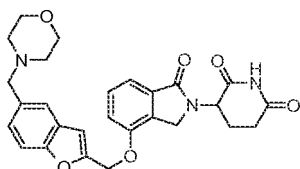
10



20

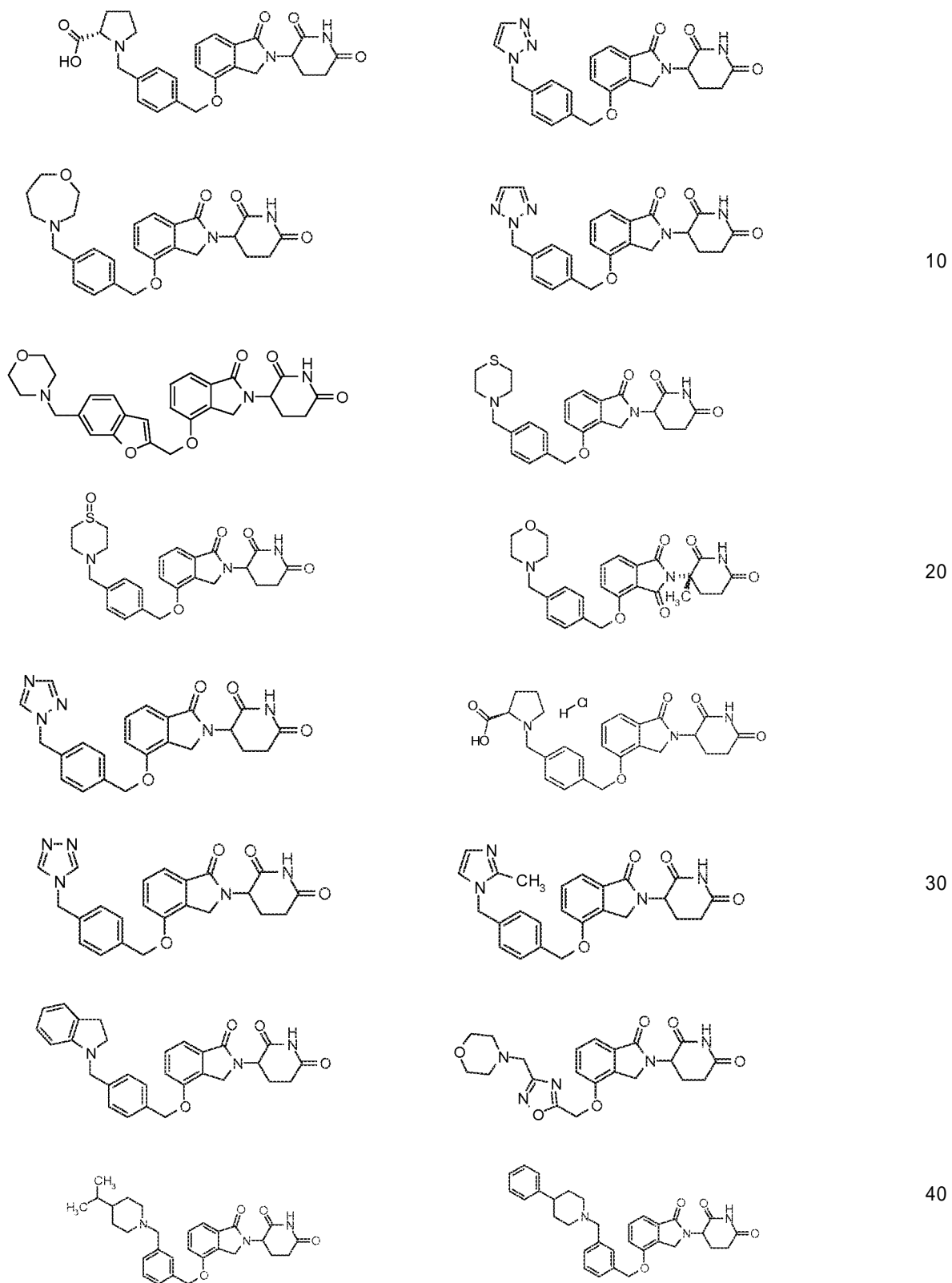


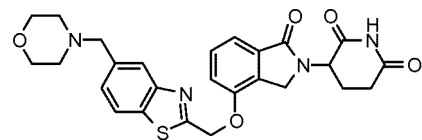
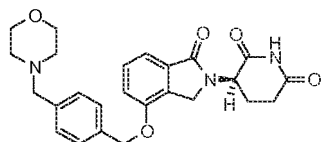
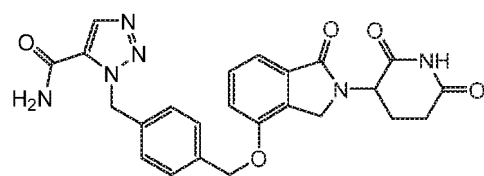
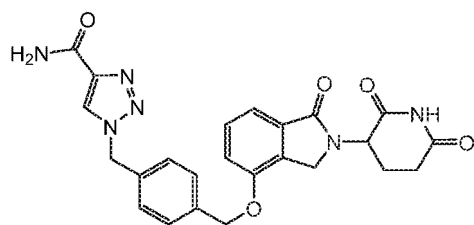
30



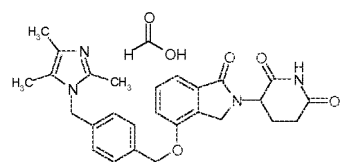
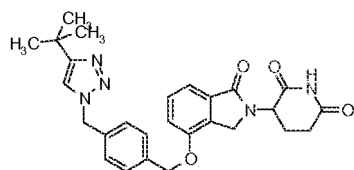
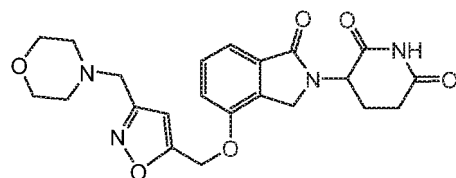
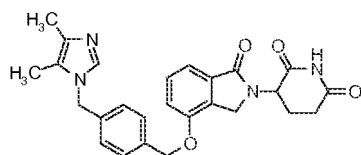
40



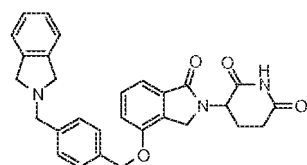
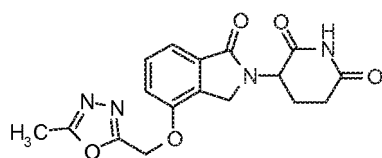




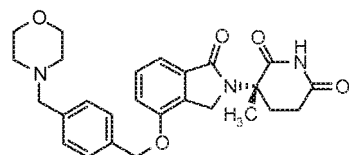
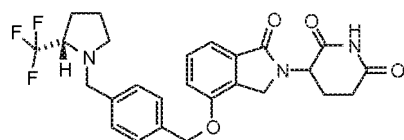
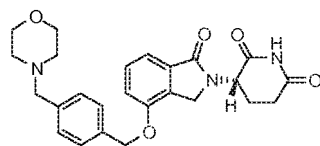
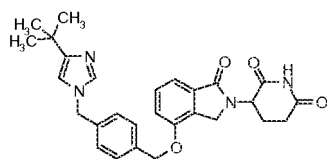
10



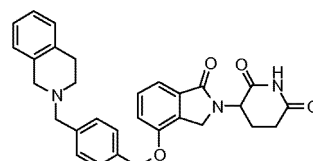
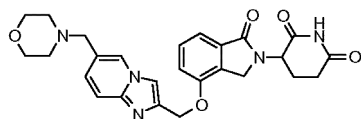
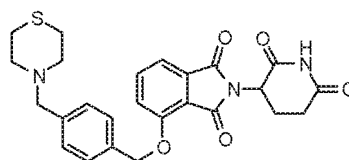
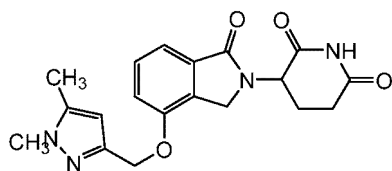
20



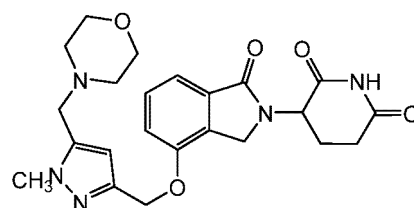
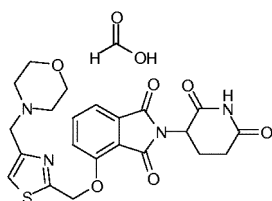
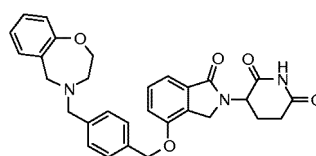
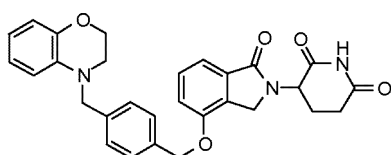
30



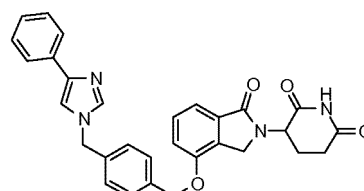
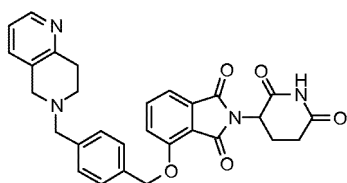
40



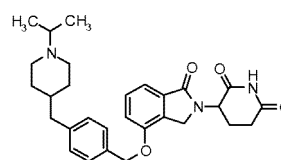
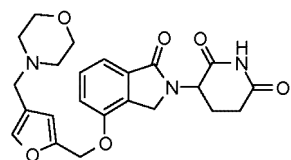
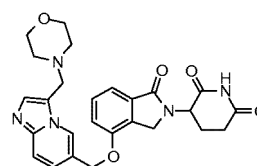
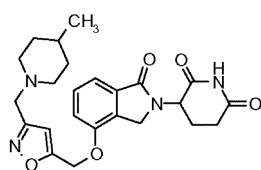
10



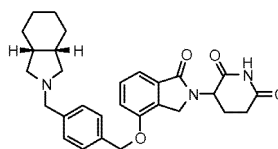
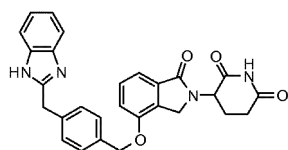
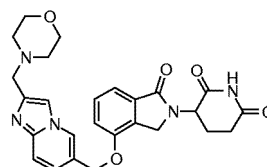
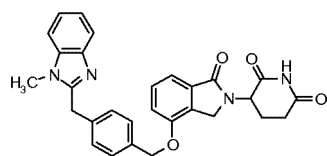
20



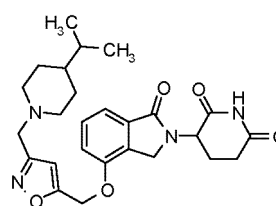
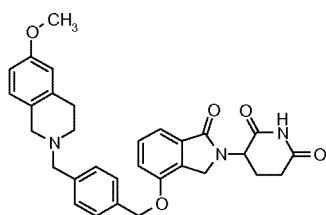
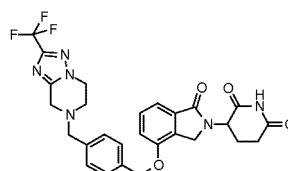
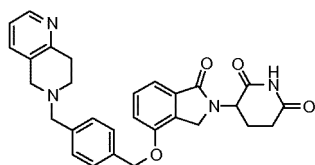
30



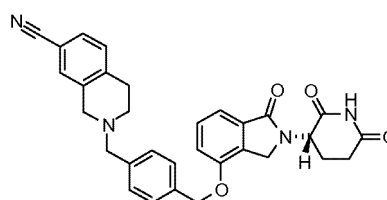
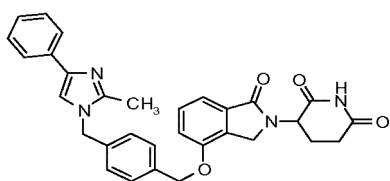
40



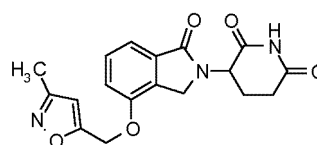
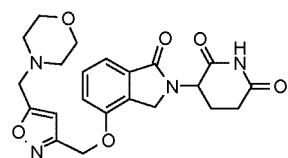
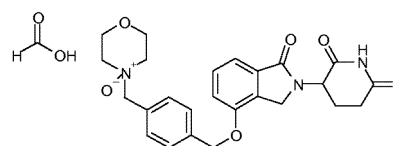
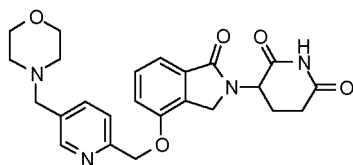
10



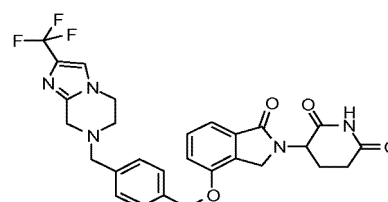
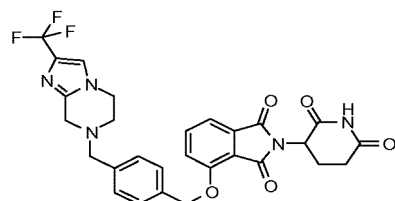
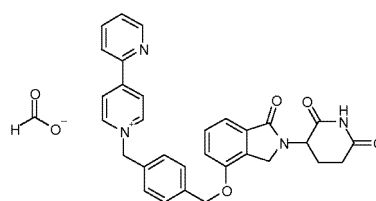
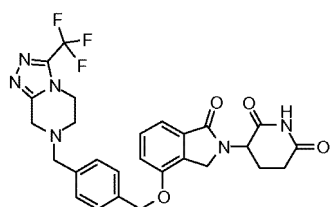
20



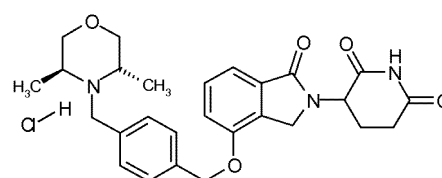
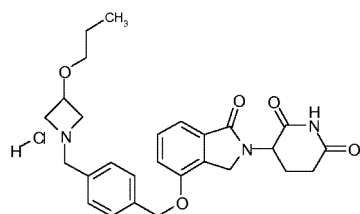
30



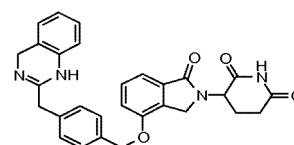
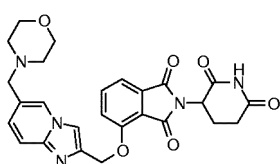
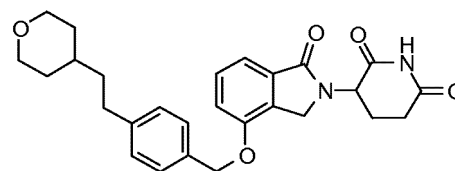
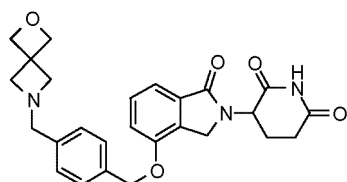
40



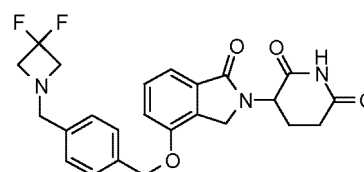
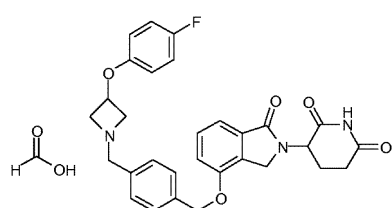
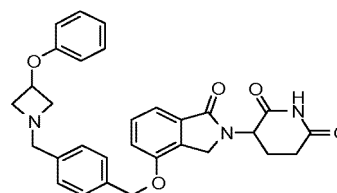
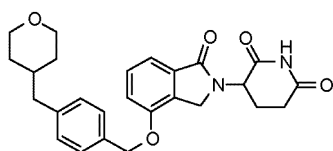
10



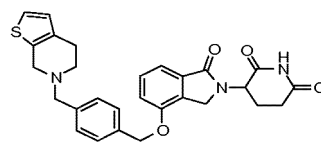
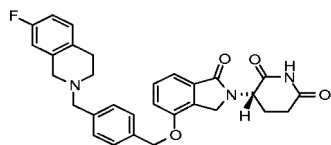
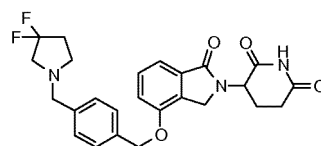
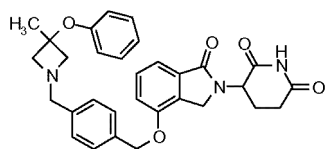
20



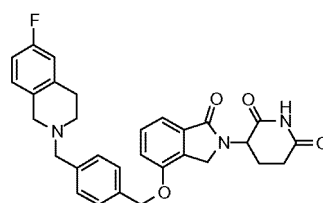
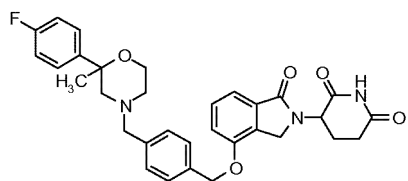
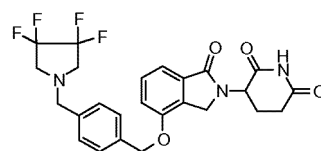
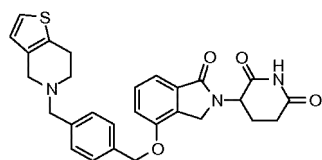
30



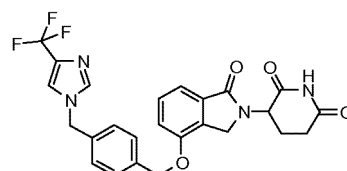
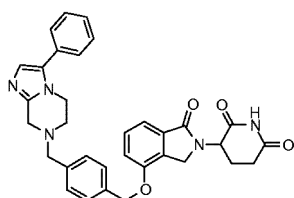
40



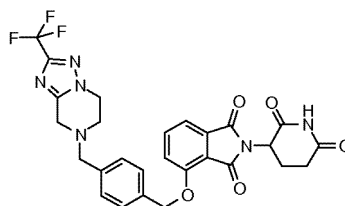
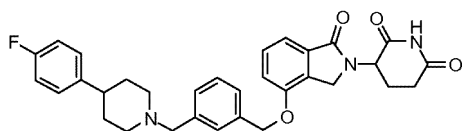
10

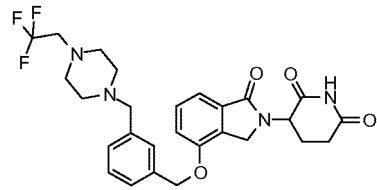
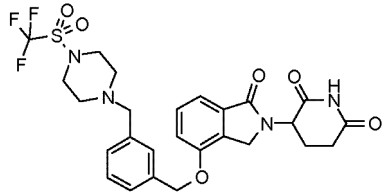
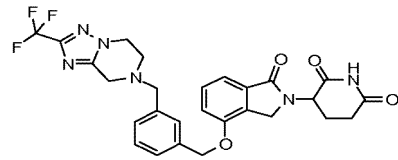
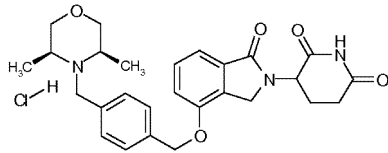


20

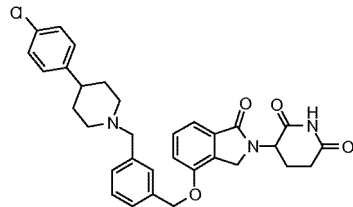
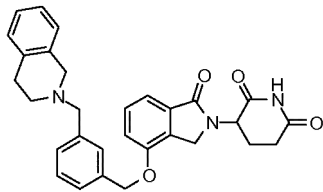


30

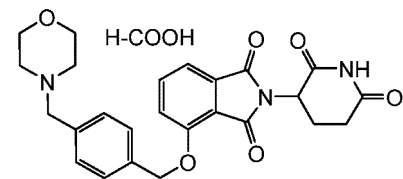
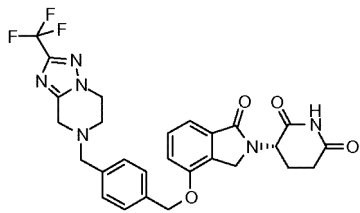
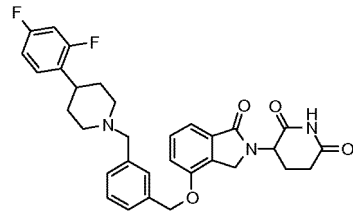
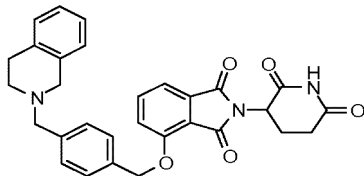




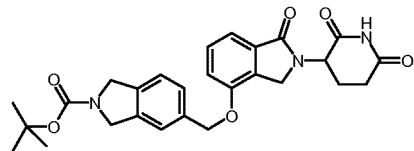
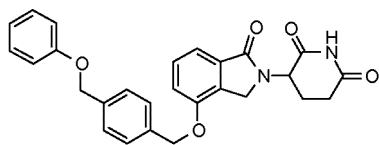
10



20



30



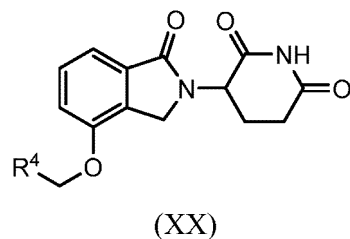
。

【 0 3 4 8 】

40

別の実施態様において、代表的な化合物は、式(XX)のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり：

【化 8 2】



式中：

R⁴は、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、ナフタレン、2,3-ジヒドロ-1H-インデン、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[d]オキサゾールイソインドリン、又はクロマンである非置換9~10員二環式環であり；ただし、該二環式環が、ベンゾフラン又はベンゾチオフェンである場合、該環は、2位を介してイソインドール環に結合されることはない。

【 0 3 4 9 】

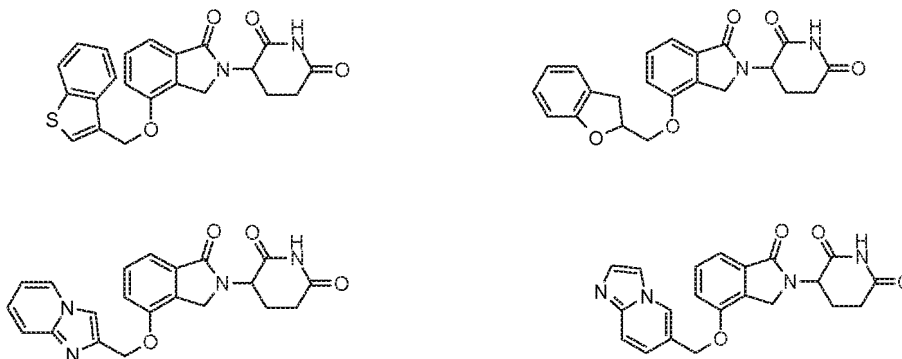
一実施態様において、R⁴は、ベンゾチアゾールである。別の実施態様において、R⁴は、キノリンである。別の実施態様において、R⁴は、イソキノリンである。別の実施態様において、R⁴は、ナフタレンである。別の実施態様において、R⁴は、2,3-ジヒドロ-1H-インデンである。別の実施態様において、R⁴は、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールである。別の実施態様において、R⁴は、イミダゾ[1,2-a]ピリジンである。別の実施態様において、R⁴は、ベンゾフランである。別の実施態様において、R⁴は、2,3-ジヒドロベンゾフランである。別の実施態様において、R⁴は、ベンゾチオフェンである。別の実施態様において、R⁴は、ベンゾ[d]オキサゾールイソインドリンである。別の実施態様において、R⁴は、クロマンである。

【 0 3 5 0 】

一実施態様において、具体的な例としては、下の表Xに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない：

【化 8 3】

表 X.

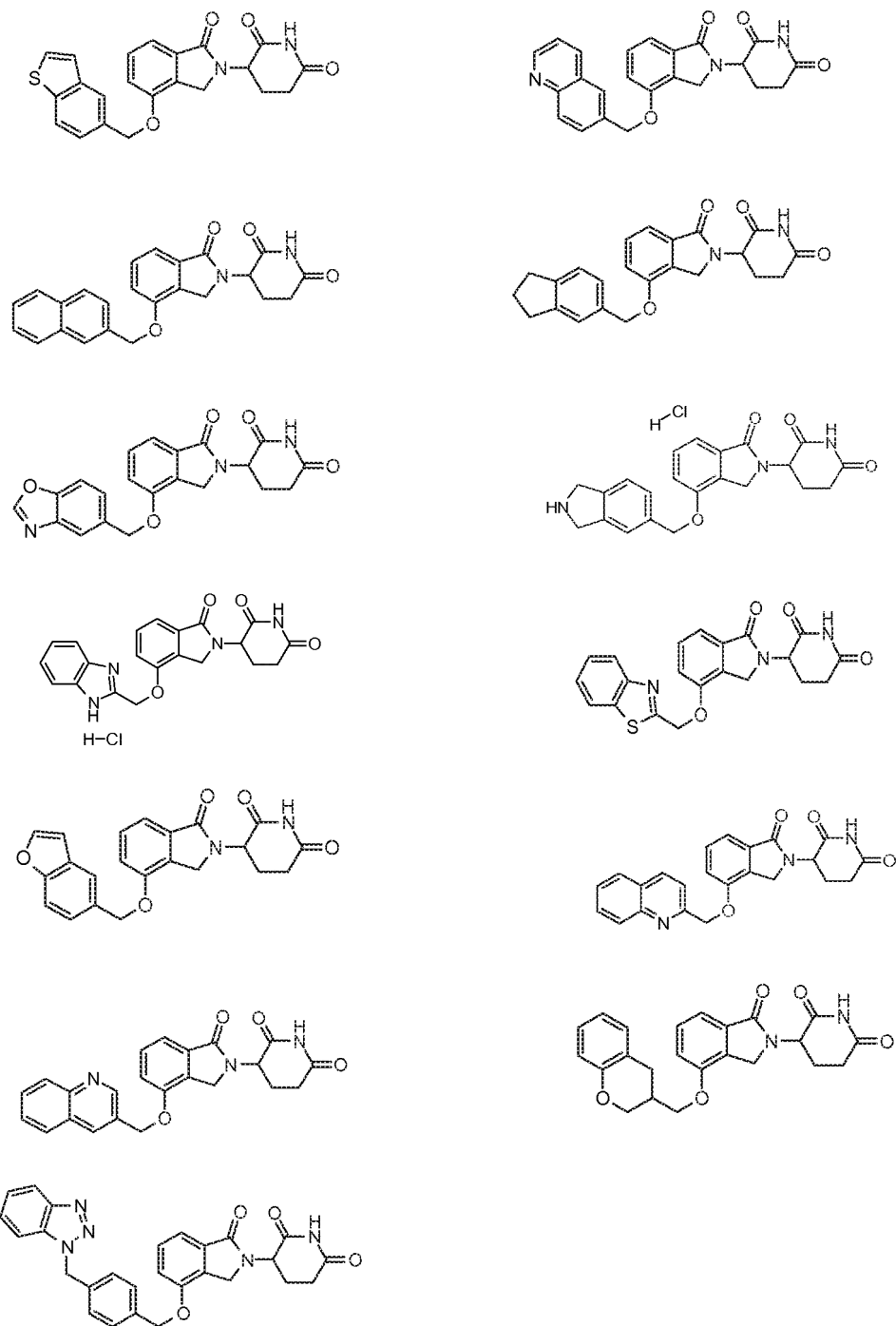


10

20

30

40



10

20

30

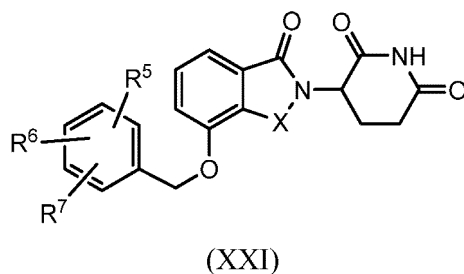
。

【 0 3 5 1 】

40

別の実施態様において、代表的な化合物は、式(XXI)のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり：

【化 8 4】



10

式中：

Xは、CH₂又はC=Oであり；

R⁵、R⁶、及びR⁷は、各々独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、カルバモイル、アミノ、-SO₂R⁸、-CONR⁹R¹⁰、-(C₁-C₆)アルキル、又は-(C₁-C₆)アルコキシであり、該アルキル又はアルコキシは、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、又はNR⁹R¹⁰で任意に置換されていてもよく；

R⁸は：(C₁-C₆)アルキルもしくは(C₆-C₁₀)アリールで任意に置換された(C₁-C₆)アルキル；(C₁-C₆)アルキルもしくは(C₆-C₁₀)アリールで任意に置換されたアミノ；又は(C₁-C₆)アルキルもしくは(C₆-C₁₀)アリールで任意に置換された6～10員ヘテロ環であり；

R⁹及びR¹⁰は、各々独立に、水素、6～10員アリール、-COO-(C₁-C₆)アルキル、-(C₀-C₆)アルキル-CHO、-(C₀-C₆)アルキル-COOH、-(C₀-C₆)アルキル-NR⁹'R¹⁰'、-(C₀-C₆)アルキル-(5～10員ヘテロ環)、-(C₁-C₆)アルキル-OH、-(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル、もしくは(C₃-C₆)シクロアルキルであるか；又は

R⁹及びR¹⁰は一緒に、1以上のヘテロ原子を含有する任意に置換された5～6員環を形成していてもよく；かつ

R⁹'及びR¹⁰'は、各々独立に、水素又は(C₁-C₆)アルキルであり；

ただし、R⁵～R⁷の全てが水素であることはできず；かつ

ただし、R⁵～R⁷のうちの1つが水素であり、R⁵～R⁷のうちの残り2つがどちらもクロリドである場合、これら2つのクロリド原子は、フェニル環の3位及び4位にあることはできない。

30

【 0 3 5 2】

一実施態様において、R⁵は、水素である。別の実施態様において、R⁵は、ハロゲンである。別の実施態様において、R⁵は、ニトロである。別の実施態様において、R⁵は、カルバモイルである。別の実施態様において、R⁵は、アミノである。別の実施態様において、R⁵は、-SO₂R⁸である。別の実施態様において、R⁵は、-CONR⁹R¹⁰である。別の実施態様において、R⁵は、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、又はNR⁹R¹⁰で任意に置換された-(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R⁵は、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、又はNR⁹R¹⁰で任意に置換された-(C₁-C₆)アルコキシである。

【 0 3 5 3】

一実施態様において、R⁶は、水素である。別の実施態様において、R⁶は、ハロゲンである。別の実施態様において、R⁶は、ニトロである。別の実施態様において、R⁶は、カルバモイルである。別の実施態様において、R⁶は、アミノである。別の実施態様において、R⁶は、-SO₂R⁸である。別の実施態様において、R⁶は、-CONR⁹R¹⁰である。別の実施態様において、R⁶は、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、又はNR⁹R¹⁰で任意に置換された-(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R⁶は、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、又はNR⁹R¹⁰で任意に置換された-(C₁-C₆)アルコキシである。

40

【 0 3 5 4】

一実施態様において、R⁷は、水素である。別の実施態様において、R⁷は、ハロゲンである。別の実施態様において、R⁷は、ニトロである。別の実施態様において、R⁷は、カルバモイルである。別の実施態様において、R⁷は、アミノである。別の実施態様において、R⁷

50

は、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ である。別の実施態様において、 R^7 は、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ である。別の実施態様において、 R^7 は、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、又は NR^9R^{10} で任意に置換された $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。別の実施態様において、 R^7 は、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、又は NR^9R^{10} で任意に置換された $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルコキシである。

【0355】

一実施態様において、 R^8 は、 (C_1-C_6) アルキル又は $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリールで任意に置換された (C_1-C_6) アルキルである。別の実施態様において、 R^8 は、 (C_1-C_6) アルキル又は $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリールで任意に置換されたアミノである。別の実施態様において、 R^8 は、 (C_1-C_6) アルキル又は $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリールで任意に置換された6～10員ヘテロ環である。

【0356】

一実施態様において、 R^9 は、水素である。別の実施態様において、 R^9 は、6～10員アリールである。別の実施態様において、 R^9 は、 $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。別の実施態様において、 R^9 は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル-CHOである。別の実施態様において、 R^9 は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル-COOHである。別の実施態様において、 R^9 は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル- $\text{NR}^9'\text{R}^{10'}$ である。別の実施態様において、 R^9 は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル-(5～10員ヘテロ環)である。別の実施態様において、 R^9 は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル-OHである。別の実施態様において、 R^9 は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル-O- (C_1-C_6) アルキルである。別の実施態様において、 R^9 は、 (C_1-C_6) アルキルである。別の実施態様において、 R^9 は、 (C_3-C_6) シクロアルキルである。

【0357】

一実施態様において、 R^{10} は、水素である。別の実施態様において、 R^{10} は、6～10員アリールである。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル-CHOである。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル-COOHである。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル- $\text{NR}^9'\text{R}^{10'}$ である。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル-(5～10員ヘテロ環)である。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル-OHである。別の実施態様において、 R^{10} は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル-O- (C_1-C_6) アルキルである。別の実施態様において、 R^{10} は、 (C_1-C_6) アルキルである。別の実施態様において、 R^{10} は、 (C_3-C_6) シクロアルキルである。

【0358】

一実施態様において、 R^9 及び R^{10} は一緒に、5～6員環を形成する。一実施態様において、該環は、1以上のヘテロ原子を含有する。一実施態様において、該ヘテロ原子は、N、S、及びOからなる群から選択される。

【0359】

一実施態様において、 $\text{R}^{9'}$ は、水素である。別の実施態様において、 $\text{R}^{9'}$ は、 (C_1-C_6) アルキルである。

【0360】

一実施態様において、 $\text{R}^{10'}$ は、水素である。別の実施態様において、 $\text{R}^{10'}$ は、 (C_1-C_6) アルキルである。

【0361】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^{10}$ と $\text{R}^9' \sim \text{R}^{10'}$ の任意の組合せから得られる化合物である。

【0362】

一実施態様において、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの1つは水素であり、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの残り2つはハロゲンである。一実施態様において、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの1つは水素であり、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの残り2つは (C_1-C_6) アルコキシである。一実施態様において、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの1つは水素であり、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの残り2つは (C_1-C_6) アルキルである。一実施態様において、 R^5 は水素であり、 R^6 はハロゲンであり、 R^7 は (C_1-C_6) アルコキシである。

【0363】

一実施態様において、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの2つは水素であり、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの残り1つはハロゲンである。一実施態様において、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの2つは水素であり、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの残り1つは (C_1-C_6) アルコキシである。一実施態様において、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ のうちの2つは水素であ

10

20

30

40

50

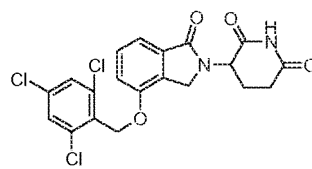
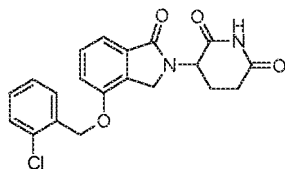
り、 $R^5 \sim R^7$ のうちの残り1つは(C_1-C_6)アルキルである。

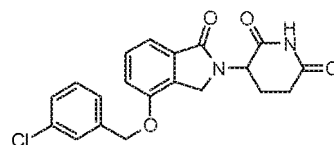
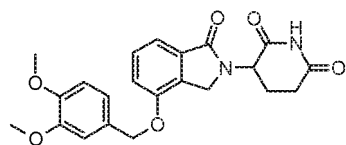
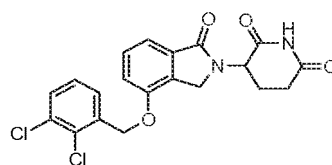
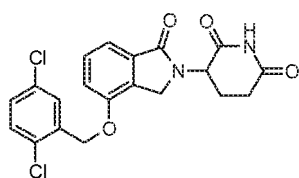
【0364】

一実施態様において、具体的な例としては、下の表Yに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない：

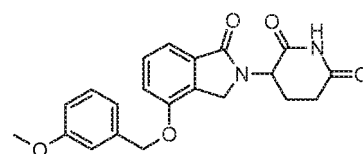
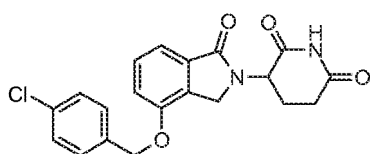
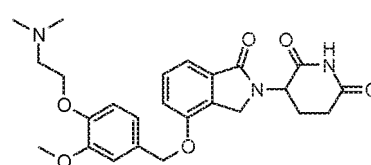
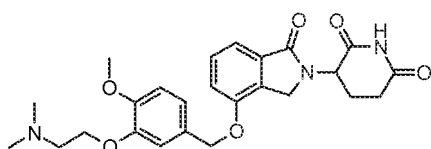
【化85】

表 Y.

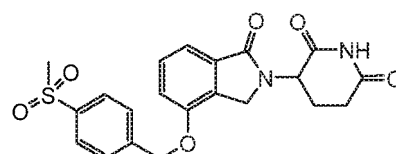
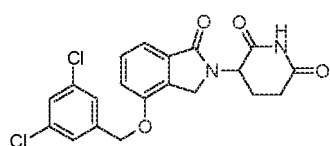
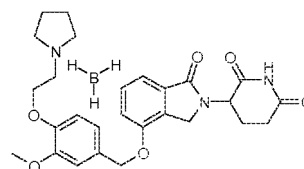
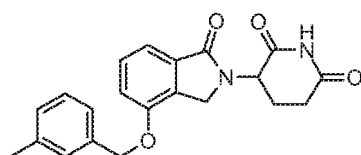




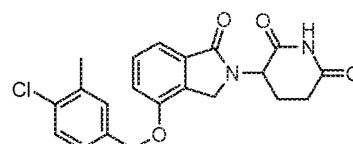
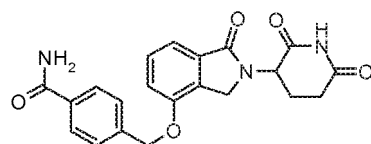
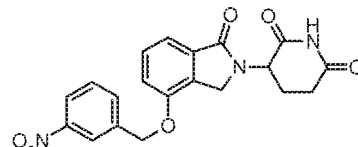
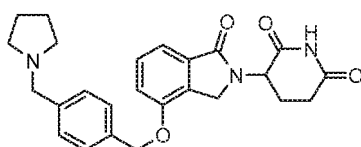
10



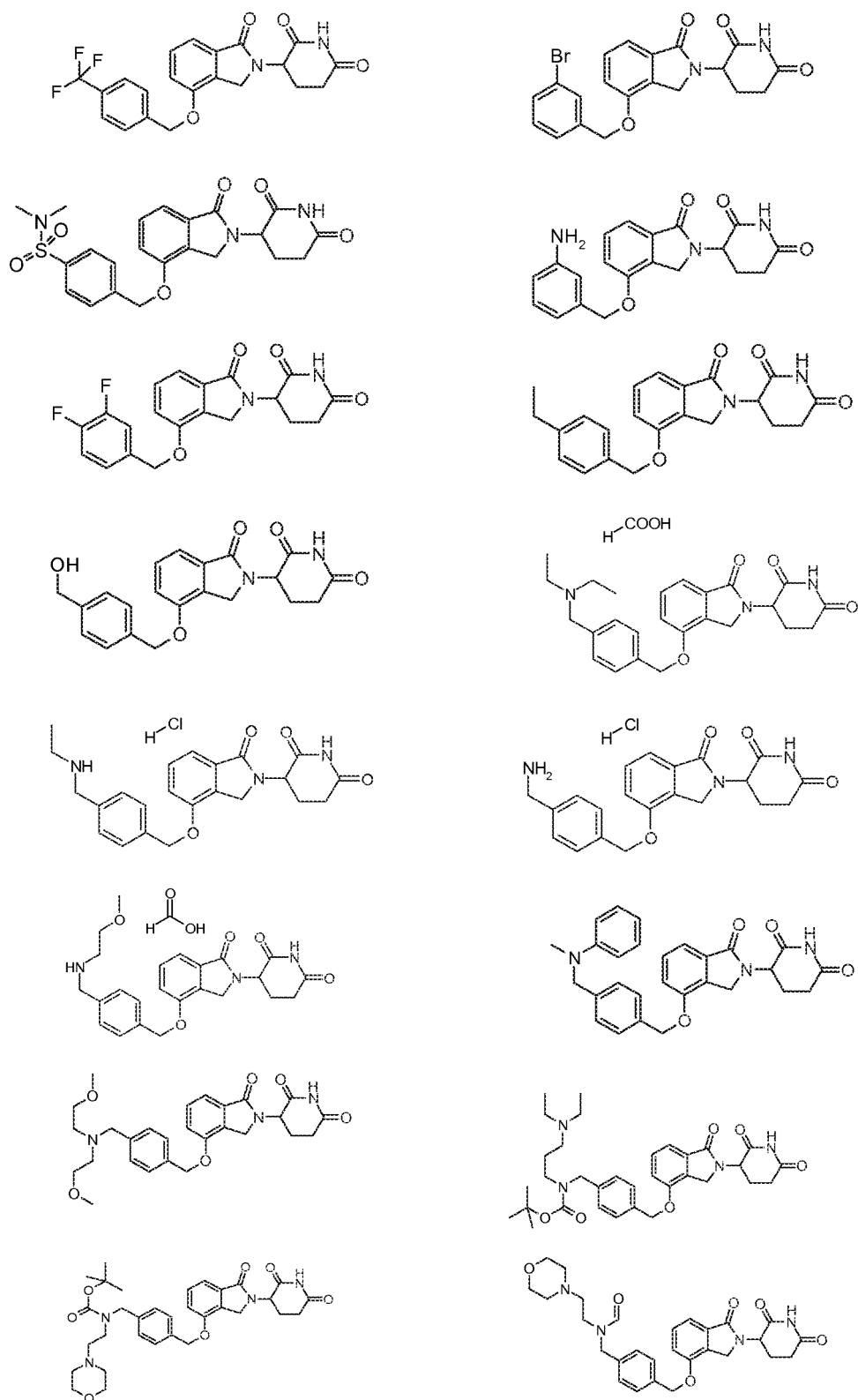
20

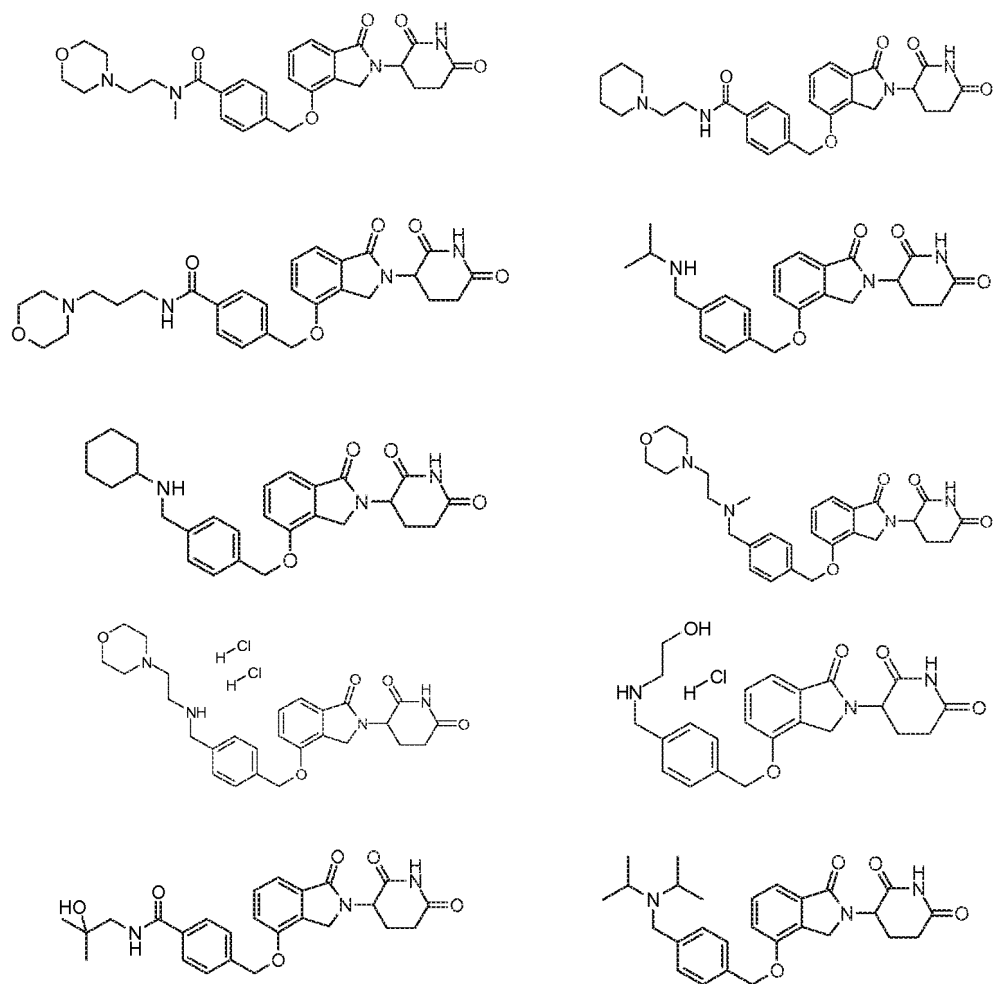


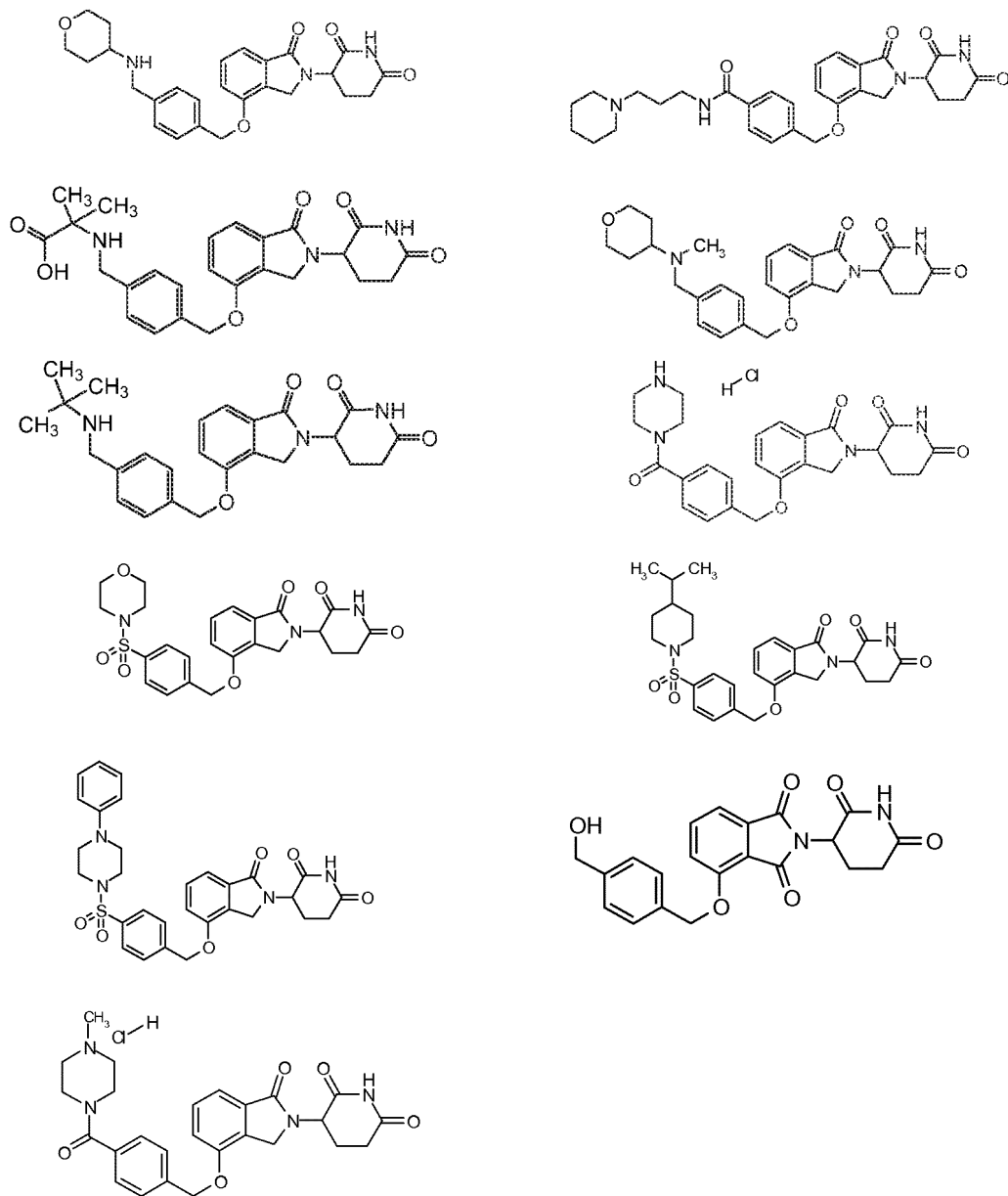
30



40







10

20

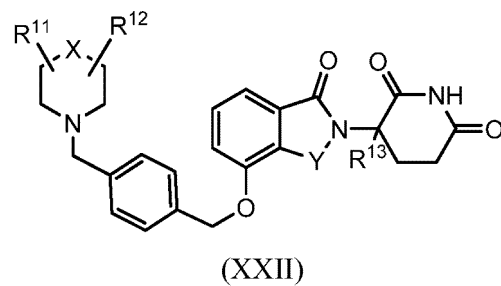
30

。

【 0 3 6 5 】

別の実施態様において、代表的な化合物は、式(XXII)のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であり：

【 化 8 6 】



40

式中：

Xは、N又はCであり；

50

Yは、CH₂又はC=Oであり；

R¹¹及びR¹²は、各々独立に、水素、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルコキシ、-(C₆-C₁₀)アリール、-CO(C₁-C₆)アルキル、-CO(C₃-C₆)シクロアルキル、-CO(C₆-C₁₀)アリール、-COO(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、3～10員ヘテロ環、6～10員ヘテロアリール、-NHCO(C₁-C₆)アルキル、-(CH₂)_n-フェニル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₃-C₆)シクロアルキル、-SO₂(C₆-C₁₀)アリール、又は-NR¹⁴R¹⁵であり、ここで、該基の各々のアルキル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1以上のハロゲン、ヒドロキシル、又は-(C₁-C₆)アルコキシで任意に置換されている；

R¹³は、水素又は-(C₁-C₆)アルキルであり；

R¹⁴及びR¹⁵は、各々独立に、水素又は-(C₁-C₆)アルキルであり；かつ

nは、0、1、2、又は3である。

【0366】

－実施態様において、Xは、Nである。別の実施態様において、Xは、Cである。

【0367】

－実施態様において、Yは、CH₂である。別の実施態様において、Yは、C=Oである。

【0368】

－実施態様において、R¹¹は、水素である。別の実施態様において、R¹¹は、-(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₆)シクロアルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、-(C₁-C₆)アルコキシである。別の実施態様において、R¹¹は、-(C₆-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R¹¹は、-CO(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、-CO(C₃-C₆)シクロアルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、-CO(C₆-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R¹¹は、-COO(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、ハロゲンである。別の実施態様において、R¹¹は、ヒドロキシルである。別の実施態様において、R¹¹は、オキソである。別の実施態様において、R¹¹は、3～10員ヘテロ環である。別の実施態様において、R¹¹は、6～10員ヘテロアリールである。別の実施態様において、R¹¹は、-NHCO(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、-(CH₂)_n-フェニルである。別の実施態様において、R¹¹は、-SO₂(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、-SO₂(C₃-C₆)シクロアルキルである。別の実施態様において、R¹¹は、-SO₂(C₆-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R¹¹は、-NR¹⁴R¹⁵である。別の実施態様において、R¹¹のアルキル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1以上のハロゲン、ヒドロキシル、及び/又は-(C₁-C₆)アルコキシで置換されている。

【0369】

－実施態様において、R¹²は、水素である。別の実施態様において、R¹²は、-(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹²は、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₆)シクロアルキルである。別の実施態様において、R¹²は、-(C₁-C₆)アルコキシである。別の実施態様において、R¹²は、-(C₆-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R¹²は、-CO(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹²は、-CO(C₃-C₆)シクロアルキルである。別の実施態様において、R¹²は、-CO(C₆-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R¹²は、-COO(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹²は、ハロゲンである。別の実施態様において、R¹²は、ヒドロキシルである。別の実施態様において、R¹²は、オキソである。別の実施態様において、R¹²は、3～10員ヘテロ環である。別の実施態様において、R¹²は、6～10員ヘテロアリールである。別の実施態様において、R¹²は、-NHCO(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹²は、-(CH₂)_n-フェニルである。別の実施態様において、R¹²は、-SO₂(C₁-C₆)アルキルである。別の実施態様において、R¹²は、-SO₂(C₃-C₆)シクロアルキルである。別の実施態様において、R¹²は、-SO₂(C₆-C₁₀)アリールである。別の実施態様において、R¹²は、-NR¹⁴R¹⁵である。別の実施態様において、R¹²のアルキル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1以上のハロゲン、ヒドロキシル、及び/又は-(C₁-C₆)アルコキシで置換されている。

10

20

30

40

50

【 0 3 7 0 】

－実施態様において、 R^{13} は、水素である。別の実施態様において、 R^{13} は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【 0 3 7 1 】

－実施態様において、 R^{14} は、水素である。別の実施態様において、 R^{14} は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【 0 3 7 2 】

－実施態様において、 R^{15} は、水素である。別の実施態様において、 R^{15} は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【 0 3 7 3 】

－実施態様において、 n は0である。別の実施態様において、 n は1である。別の実施態様において、 n は2である。別の実施態様において、 n は3である。

【 0 3 7 4 】

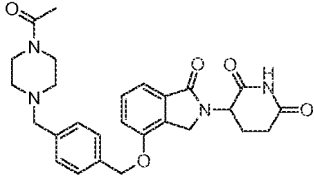
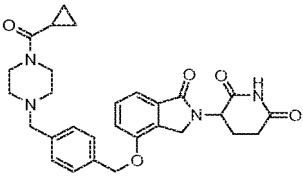
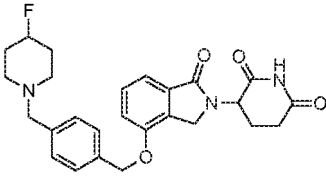
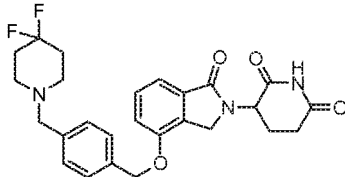
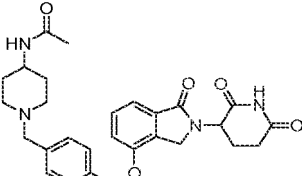
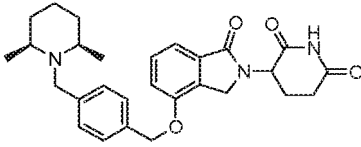
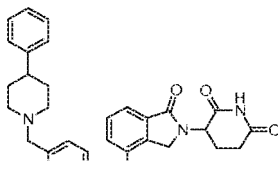
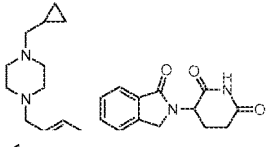
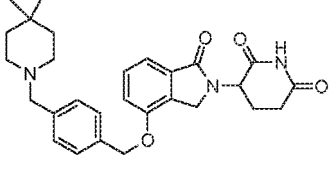
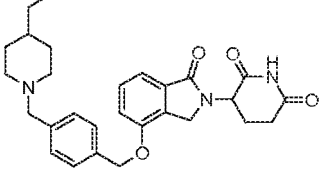
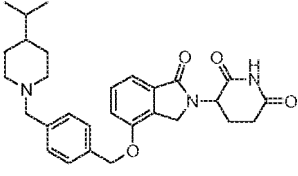
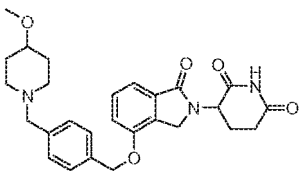
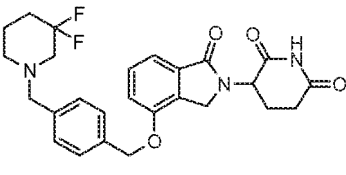
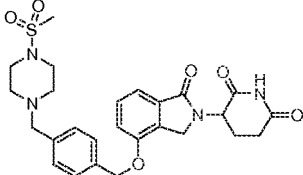
－実施態様において、本明細書に提供されるのは、上で定義されているような X 、 Y 、 $R^{11} \sim R^{15}$ 、及び n の任意の組合せから得られる化合物である。

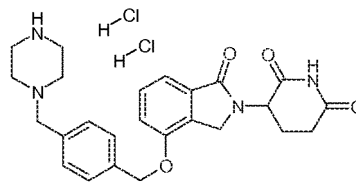
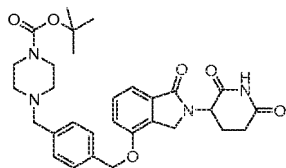
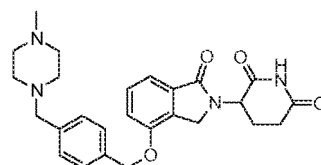
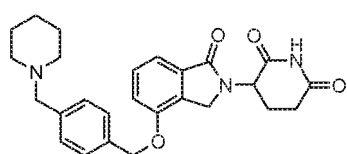
【 0 3 7 5 】

－実施態様において、具体的な例としては、下の表Zに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない：

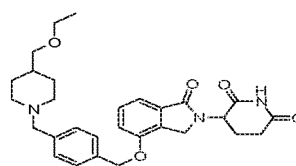
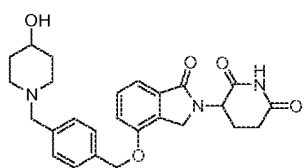
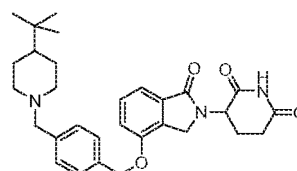
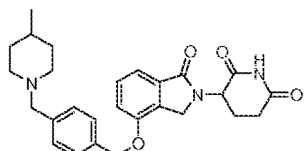
【化 8 7】

表 Z.

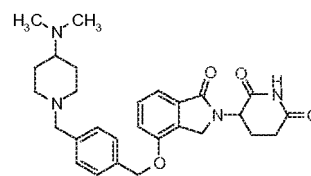
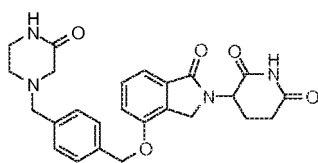
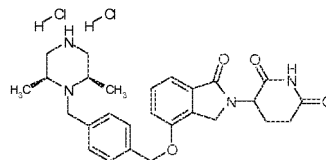
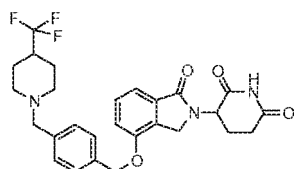
		
		10
		
		20
		
		30
		
		40



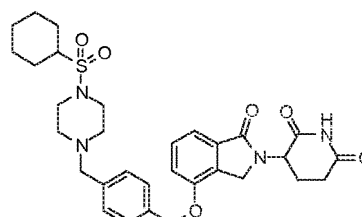
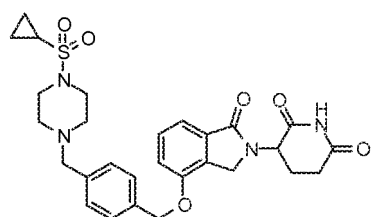
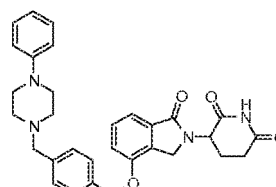
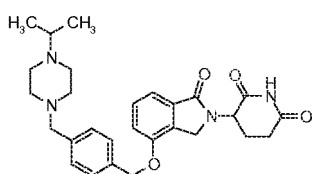
10



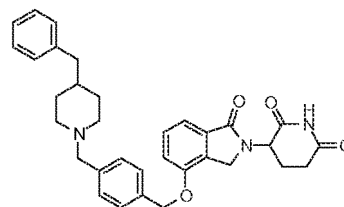
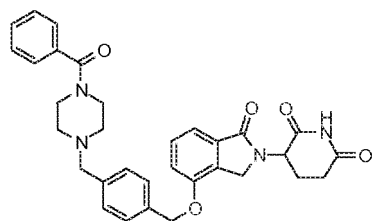
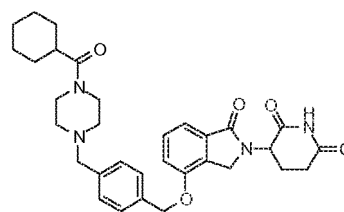
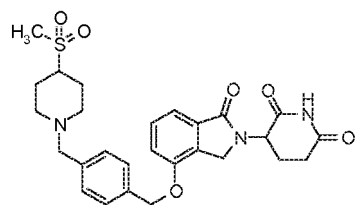
20



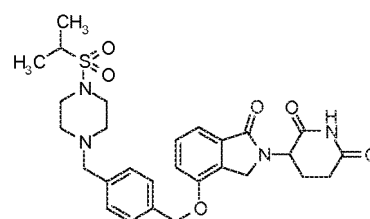
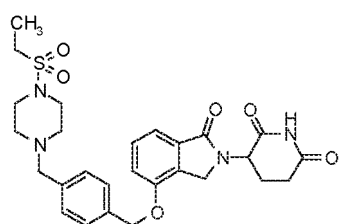
30



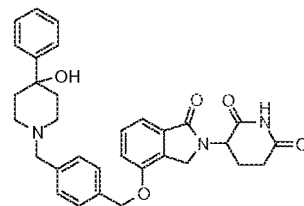
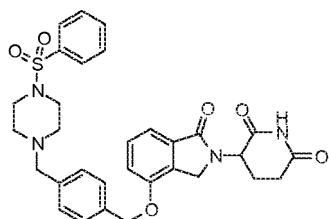
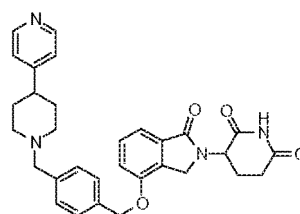
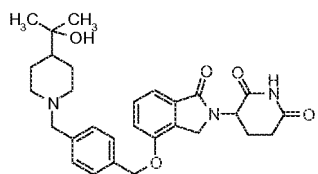
40



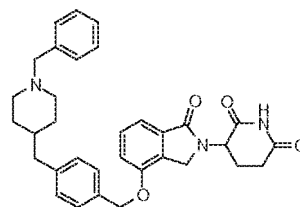
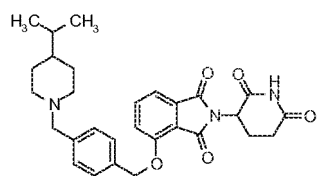
10



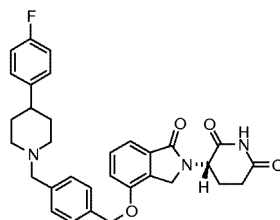
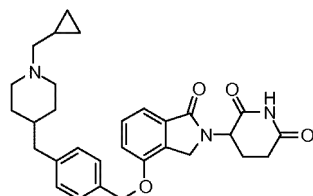
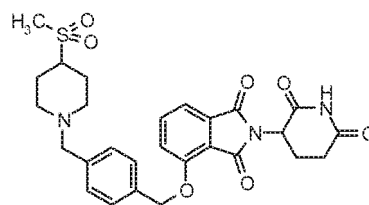
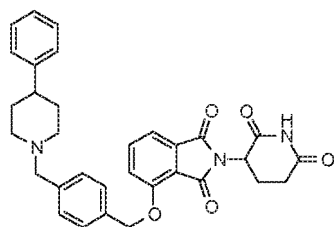
20



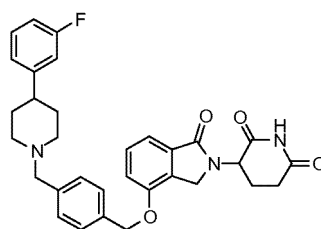
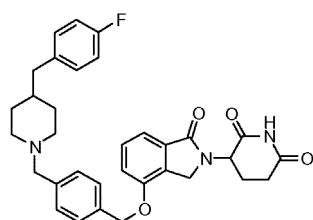
30



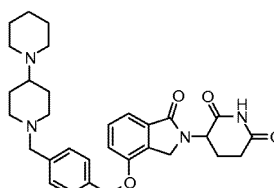
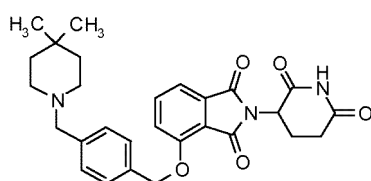
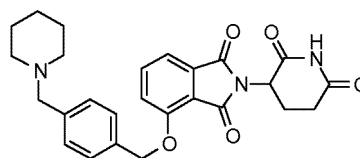
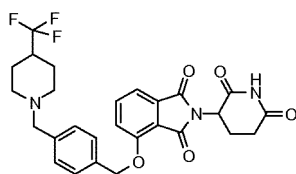
40



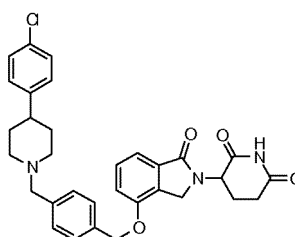
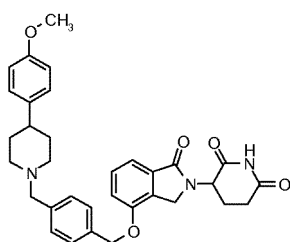
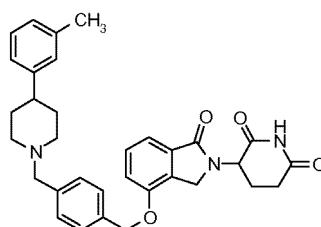
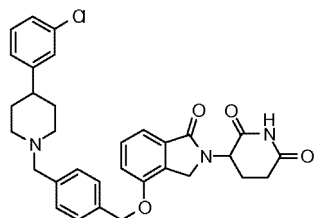
10



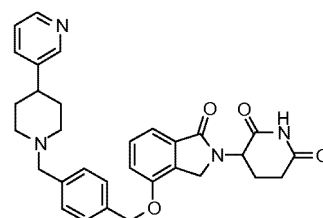
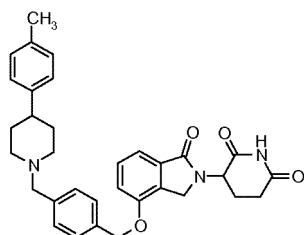
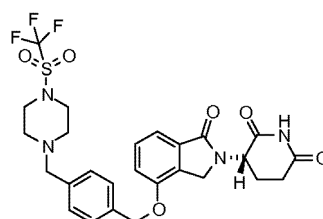
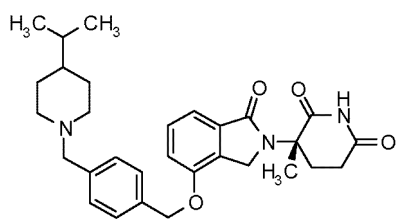
20



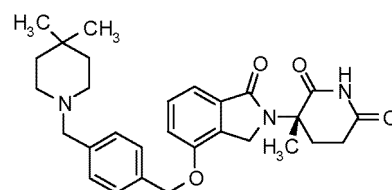
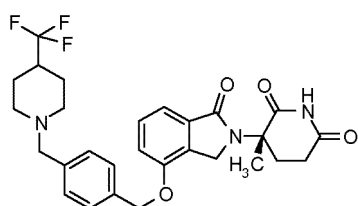
30



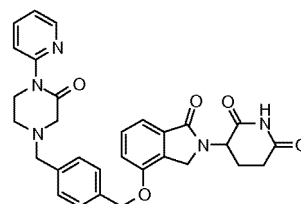
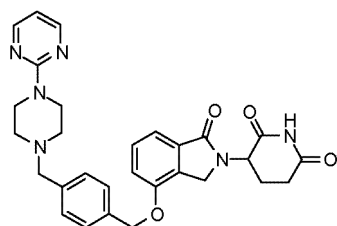
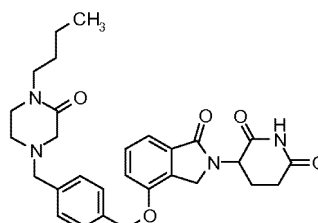
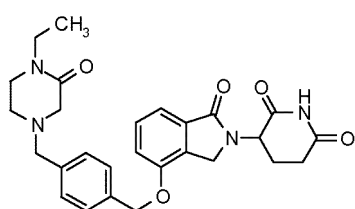
40



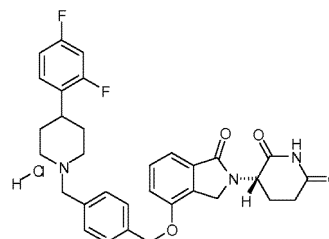
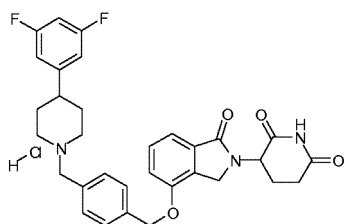
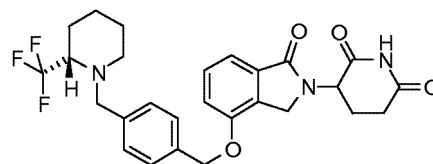
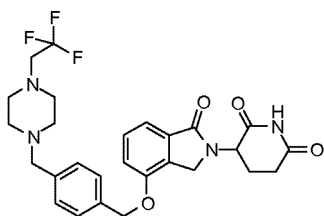
10



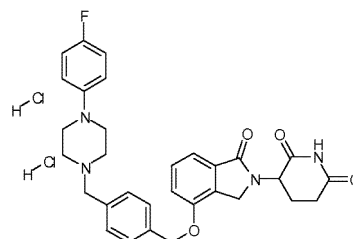
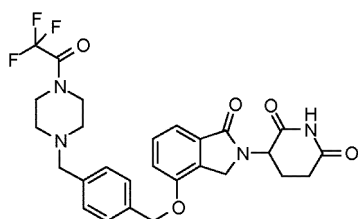
20



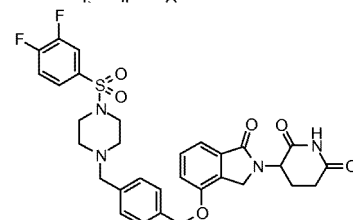
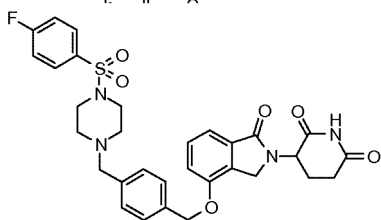
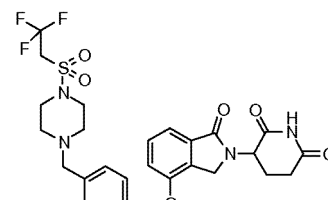
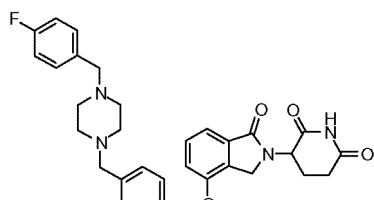
30



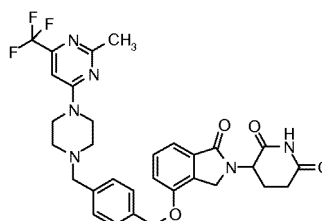
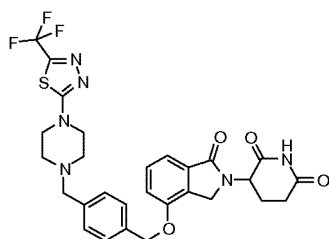
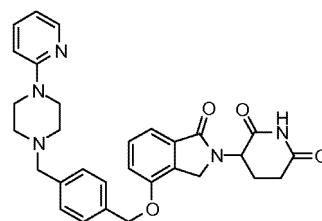
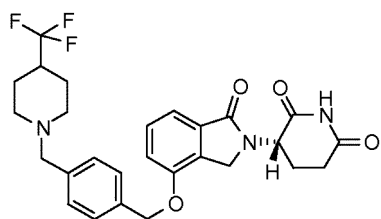
10



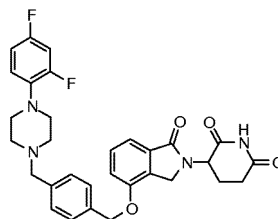
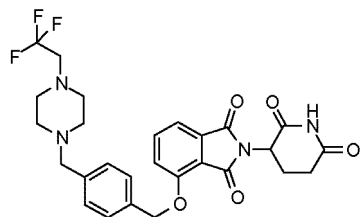
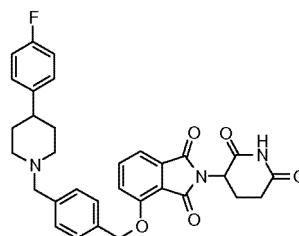
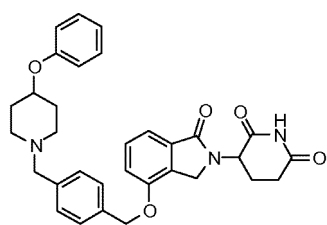
20



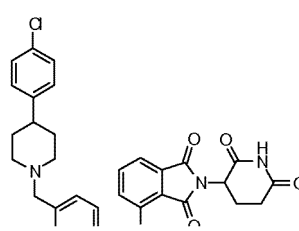
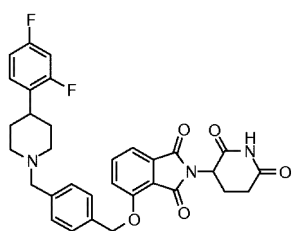
30



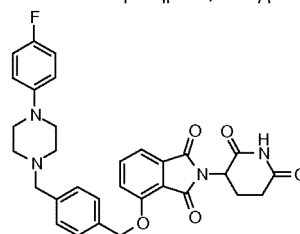
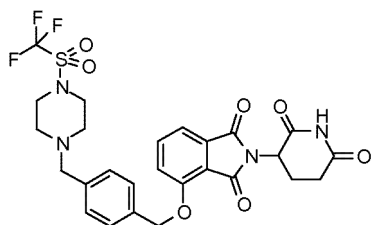
40



10



20



30

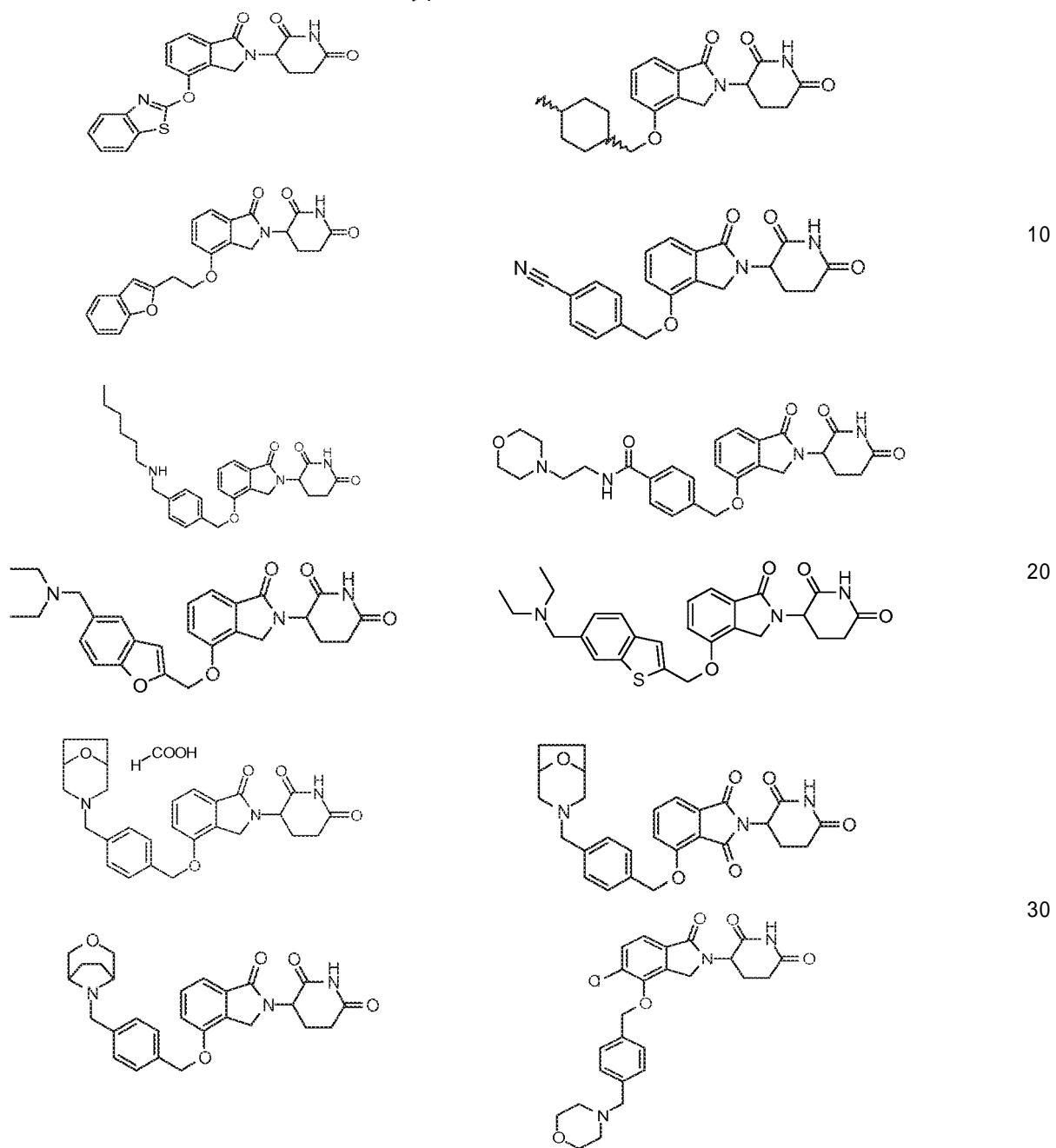
。

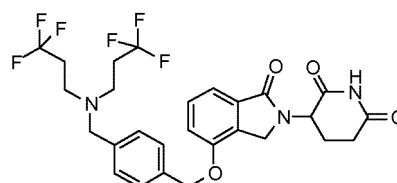
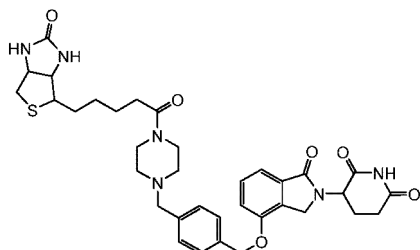
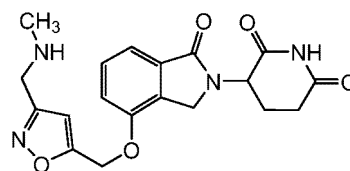
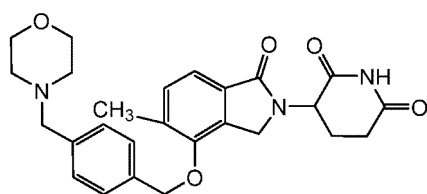
【 0 3 7 6 】

別の実施態様において、代表的な化合物は、下の表AAに記載されているもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である：

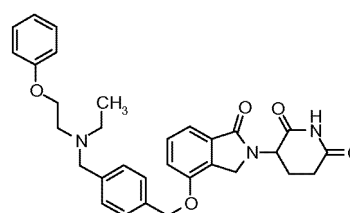
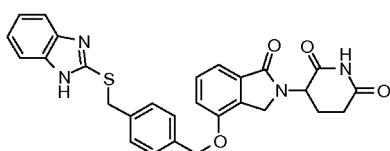
【化 8 8】

表 AA.

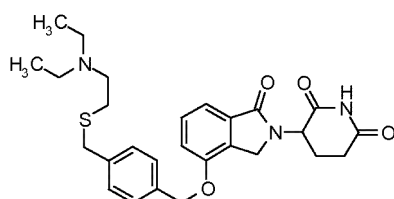




10



20



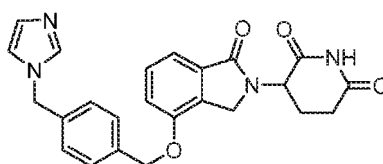
。

【 0 3 7 7 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【 化 8 9 】

30



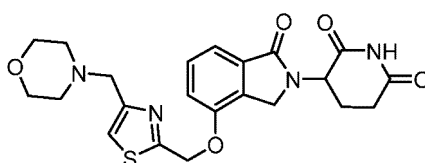
。

【 0 3 7 8 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【 化 9 0 】

40

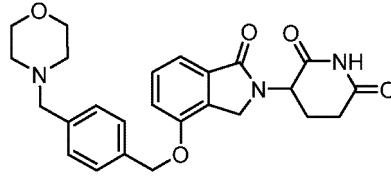


。

【 0 3 7 9 】

一実施態様において、該免疫調節化合物は、下記のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは立体異性体である：

【化 9 1】



。

【 0 3 8 0 】

記載されている化合物は全て、市販で購入するか、又は本明細書に開示される特許もしくは特許公報に記載の方法に従って製造することができる。さらに、光学的に純粋な化合物は、不斉合成するか、又は既知の分割剤もしくはキラルカラム及び他の標準的な合成有機化学技術を用いて分割することができる。

10

【 0 3 8 1 】

図示された構造とその構造に与えられた名前との間に矛盾がある場合、図示された構造がより重視されることになることに留意すべきである。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合、該構造又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものと解釈されるべきである。

【 0 3 8 2 】

例示的なIMiD(登録商標)免疫調節薬としては、レナリドミド(REVLIMID(登録商標))、ボマリドミド(Actimid(商標); POMALYST(登録商標))、(S)-3-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フェニルアミノイソインドール-1,3-ジオン、2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-ウレア、又はN-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 3 8 3 】

(5.5 抗CD20抗体)

モノクローナル抗体トシツモマブによって定義された最初のB細胞特異的抗原であるCD20は、B細胞発生において重要な役割を果たしている。ヒトCD20は、染色体11q12.2に位置する遺伝子MS4A1によってコードされる4つの膜貫通ドメインを有する297アミノ酸(30~35 kDa)のホスホタンパク質である。CD20は、B細胞発生において重要な役割を果たしており、B細胞由来疾患を標的とする免疫療法のバイオマーカーである。CD20は、分化の初期段階のBリンパ球によって、及び大部分のB細胞リンパ腫によって発現されるが、分化した形質細胞によっては発現されない膜内在性タンパク質である。CD20は、抗体結合による解離又は内在化がなければ、B細胞の膜上にあり続ける。CD20は、Srcファミリーのチロシンキナーゼ、例えば、Lyn、Fyn、及びLckへの結合を介して機能し、細胞内タンパク質のリン酸化カスケードに結果として関与すると考えられている。抗CD20抗体は、タイプI及びタイプIIの抗体に広く分類される。両方のタイプの抗CD20抗体は、抗体依存性細胞傷害性(ADCC)及び貪食などのFc-Fc R相互作用を活性化する際に同等の能力を示す。タイプIの抗CD20抗体は、CD20を膜脂質ラフトに再分布させ、補体依存性細胞傷害性(CDC)を強力に活性化する。タイプIIの抗CD20抗体は、CDCを弱く活性化するが、直接的なプログラム細胞死をより強力に誘導する。

30

40

【 0 3 8 4 】

当業者は、本発明において有用なさらなる抗CD20抗体を容易に特定し、選択することができる。例えば、いくつかの実施態様において、そのような抗体は、例えば、米国特許第

50

8,153,125号、第8,147,832号、第8,101,179号、第8,084,582号、第8,057,793、号及び第7,879,984号、並びに米国特許出願第2011/0129412号、第2012/0183545号、第2012/0134990号、及び第2012/0034185に記載されている。

【0385】

いくつかの実施態様において、本発明で使用される抗CD20抗体は、タイプI抗体である。いくつかの実施態様において、本発明で使用される抗CD20抗体は、タイプII抗体である。

【0386】

いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、170ANPS173及び182YCYSI185から選択されるCD20エピトープに結合する抗体である。

10

【0387】

いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、CD20のエピトープに対する12nM未満、11nM未満、10nM未満、9nM未満、8nM未満、7nM未満、6nM未満、5nM未満、4nM未満、3nM未満、2nM未満、又は1nM未満の結合親和性(Kd)を有する。

【0388】

リツキシマブは、抗CD20抗体の一例にすぎない。いくつかの実施態様において、本発明で使用される抗CD20抗体としては、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))、Gazyva(登録商標)(すなわち、オビヌツズマブ)、及びArzerra(登録商標)(オフアツムマブ)が挙げられる。参照しやすいように、本明細書に詳述されている、提供された方法及びレジメンは、例示的な抗CD20抗体(すなわち、リツキシマブ)に言及しているが;そのような言及は、本発明を単一の抗CD20抗体に限定することを意図するものではない。実際、リツキシマブ、又はそのバイオシミラーに対する全ての言及は、当業者によって、抗CD20抗体のクラスを包含するように読み取られるべきである。例えば、抗CD20抗体オフアツムマブ(Arzerra(登録商標))又はオビヌツズマブ(Gazyva(登録商標))を、CD20抗体又はリツキシマブに対する言及がなされている各々の場合において、代わりに投与することができることが理解されるであろう。いくつかのそのような実施態様において、オフアツムマブは、以下のスケジュールに従って、12用量で投与される: 300mgの初回用量、1週間後、毎週2000mgの用量で7用量、4週間後、4週間毎に2000mgで4用量。いくつかのそのような実施態様において、オビヌツズマブは、次のような6回の28日サイクルで投与される: サイクル1の1日目に100mg; サイクル1の2日目に900mg; サイクル1の8日目及び15日目に1000mg; 及びサイクル2~サイクル6の1日目に1000mg。したがって、いくつかの実施態様において、「リツキシマブ」という用語は、米国、欧州、及び日本からなる国の群から選択される国又は地域における同一製品又はバイオシミラー製品としての販売許可を取得するのに必要な要件を満たす全ての対応する抗CD20抗体を包含する。

20

30

【0389】

いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、リツキシマブ、又はそのバイオシミラーと同一又は同様の活性を有する。いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、リツキシマブ又はその断片と同一又は同様の領域又はエピトープに結合する。いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、CD20へのリツキシマブ又はその断片の結合と競合する。いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、リツキシマブ又はその断片と生物学的に同等である。いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、リツキシマブ又はその断片のバイオシミラーである。いくつかの実施態様において、抗CD20抗体は、リツキシマブの変異体又は誘導体であり、これには、機能的断片、誘導体、又は抗体コンジュゲートが含まれる。

40

【0390】

リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))は、正常Bリンパ球及びB細胞CLL並びに大部分の形態の非ホジキンB細胞リンパ腫に存在するCD20細胞表面分子に対する遺伝子改変された細胞溶解性、キメラマウス/ヒトモノクローナルIgG1 抗体である。リツキシマブは、CD20抗原に対する約8.0nMの結合親和性を有する。リツキシマブは、補体依存性細胞傷害性(CDC)及び抗体依存性細胞傷害性(ADCC)を誘導し、リンパ腫細胞に対するその臨床活性をもたらすことができる。リツキシマブは、CD20に結合すると、B細胞

50

のアポトーシスをもたらし、それにより、細胞成長の直接的な阻害をもたらすこともできる。

【0391】

リツキシマブは、抗生物質ゲンタマイシンを含む栄養培地中で哺乳動物細胞(チャイニーズハムスター卵巣)懸濁培養物によって産生される。ゲンタマイシンは、最終生成物中では検出されない。リツキシマブは、防腐剤を含まない滅菌無色透明の静脈内投与用液体濃縮物である。リツキシマブは、100mg/10mL又は500mg/50mLのどちらかの使い捨てバイアルに10mg/mLの濃度で供給される。リツキシマブは、ポリソルベート80(0.7mg/mL)、クエン酸ナトリウム二水和物(7.35mg/mL)、塩化ナトリウム(9mg/mL)、及び注射用水中に処方される。Rituxan(登録商標)(又はMabThera(登録商標))のpHは、6.5である。

10

【0392】

リツキシマブは、臨床研究で検討され、フルダラビン及びシクロホスファミドとの組合せでCLL患者の治療に、並びにメトトレキサートとの組合せで関節リウマチ患者の治療に承認されている。リツキシマブは、非ホジキンリンパ腫、ウェゲナー肉芽腫症、及び顕微鏡的多発性血管炎の治療にも承認されている。

【0393】

(5.6 使用方法)

本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬を、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、該癌は、IMiD(登録商標)免疫調節薬治療に抵抗性である。

20

【0394】

さらに本明細書に提供されるのは、IMiD(登録商標)免疫調節薬治療に抵抗性の癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を(例えば、単独で又はIMiD(登録商標)免疫調節薬の非存在下で)IMiD(登録商標)免疫調節薬治療に抵抗性の癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0395】

さらに本明細書に提供されるのは、癌治療に対する抵抗性を予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬を、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。一実施態様において、該抵抗性は、IMiD(登録商標)免疫調節薬治療に対する抵抗性である。別の実施態様において、該抵抗性は、TORキナーゼ阻害剤治療に対する抵抗性である。

30

【0396】

本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のデキサメタゾンを、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0397】

ある実施態様において、該癌は、血行性腫瘍である。

【0398】

ある実施態様において、該癌は、リンパ腫、白血病、又は多発性骨髄腫である。

40

【0399】

ある実施態様において、該癌は、非ホジキンリンパ腫である。ある実施態様において、該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)、濾胞性リンパ腫(FL)、急性骨髄性白血病(AML)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、又はALK⁺未分化大細胞リンパ腫である。一実施態様において、該非ホジキンリンパ腫は、進行固形非ホジキンリンパ腫である。一実施態様において、該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。

【0400】

ある実施態様において、該癌は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。

【0401】

50

ある実施態様において、該癌は、B細胞リンパ腫である。

【0402】

ある実施態様において、該B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫/白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞性B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫(節外性辺縁帯B細胞リンパ腫及び節性辺縁帯B細胞リンパ腫を含む)、リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症から選択されるB細胞非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施態様において、該B細胞リンパ腫は、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)である。一実施態様において、該B細胞リンパ腫は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。

【0403】

一実施態様において、該B細胞非ホジキンリンパ腫は、不応性B細胞非ホジキンリンパ腫である。一実施態様において、該B細胞非ホジキンリンパ腫は、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫である。

【0404】

ある実施態様において、該癌は、T細胞リンパ腫である。

【0405】

B細胞障害である慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)は、血液/骨髄転移(CLL)対リンパ節転移(SLL)の度合いが異なる多様な同じ疾患過程の両極端を表す。

【0406】

他の実施態様において、該癌は、多発性骨髄腫である。

【0407】

ある実施態様において、該癌は、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、睪丸又は他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、及び脳又は中枢神経系の癌である。

【0408】

他の実施態様において、該癌は、固形腫瘍である。ある実施態様において、該固形腫瘍は、再発性又は不応性固形腫瘍である。

【0409】

一実施態様において、該固形腫瘍は、神経内分泌腫瘍である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、消化管起源の神経内分泌腫瘍である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、非膵臓起源である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、非膵臓消化管起源である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、原発不明である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、症候性の内分泌産生腫瘍又は非機能性腫瘍である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、局所切除不能、軽度転移性、高分化型、低悪性度(グレード1)、又は中悪性度(グレード2)である。

【0410】

一実施態様において、該固形腫瘍は、非小細胞肺癌(NSCLC)である。

【0411】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、多形性膠芽腫(GBM)である。

【0412】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、肝細胞癌(HCC)である。

【0413】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、乳癌である。一実施態様において、該乳癌は、ホルモン受容体陽性である。一実施態様において、該乳癌は、エストロゲン受容体陽性(ER+、ER+/Her2、又はER+/Her2+)である。一実施態様において、該乳癌は、エストロゲン受容体陰性(ER-/Her2+)である。一実施態様において、該乳癌は、トリプルネガティブ(TN)(エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)に対応する遺伝子及び/又はタンパク質を発現せず、かつHer2/neuタンパク質を過剰発現しない乳癌)である。

【0414】

10

20

30

40

50

別の実施態様において、該固形腫瘍は、結腸直腸癌(CRC)である。

【0415】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、唾液腺癌である。

【0416】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、脾癌である。

【0417】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、腺様嚢胞癌である。

【0418】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、副腎癌である。

【0419】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、食道癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、又は傍神経節腫である。

【0420】

一実施態様において、該固形腫瘍は、進行性固形腫瘍である。

【0421】

別の実施態様において、該癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【0422】

別の実施態様において、該癌は、E-トゥエンティシックス(ETS)を過剰発現する去勢抵抗性前立腺癌である。

【0423】

別の実施態様において、該癌は、E-トゥエンティシックス(ETS)を過剰発現するユーイング肉腫である。

【0424】

他の実施態様において、該癌は、進行悪性腫瘍、アミロイド症、神経芽腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫(recurrent malignant glioma)、未分化星細胞腫、未分化希突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスC及びD結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性メラノーマ、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭状癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症(scleroderma)、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増加症、平滑筋肉腫、進行性骨化性異形成症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無症候性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン不応性前立腺癌、化学療法不応性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、及び平滑筋腫である。具体的な実施態様において、該癌は、転移性である。別の実施態様において、該癌は、化学療法又は放射線に対して不応性又は抵抗性であり;特に、サリドマイドに対して不応性である。

【0425】

他の実施態様において、該癌は、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ、及びこれらの突然変異体又はアイソフォームが関係する経路と関連する癌である。本明細書に提供される方法の範囲内の他の癌には、以下のキナーゼ: PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS、及び/又はDNA-PKキナーゼ、並びにこれらの突然変異体又はアイソフォームの経路と関連するものが含まれる。いくつかの実施態様において、mTOR/PI3K/Akt経路と関連する癌には、固形腫瘍及び血行性腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、マンツル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、急性骨髄性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病;並びに固形腫瘍、例えば、乳癌、肺癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、子宮頸癌、及び前立腺癌;膠芽腫;腎臓癌;肝細胞癌;結腸癌;神経内分泌腫瘍;頭頸部腫瘍;並びに肉腫、例えば、ユーイング肉腫が含まれる。

10

20

30

40

50

【0426】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、慢性リンパ球性白血病を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の慢性リンパ球性白血病の国際ワークショップ(IWCLL)応答基準を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、固形腫瘍を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、白血病を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の米国立癌研究所主催慢性リンパ球性白血病ワーキンググループ(NCI-WG CLL)応答定義を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、前立腺癌を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の前立腺癌ワーキンググループ2(PCWG2)基準を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ基準(IWC)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、多発性骨髄腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の多発性骨髄腫の国際統一応答規準(IURC)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、多形性膠芽腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の多形性膠芽腫の神経腫瘍学応答評価(RANO)ワーキンググループを達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

【0427】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を有する患者の腫瘍進行のない生存を増加させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

【0428】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、患者における進行疾患の固形腫瘍応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を予防し又は遅延させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。一実施態様において、進行疾患の予防又は遅延は、治療前と比較した、例えば、-30%~+20%の、標的病変のサイズ全体の変化によって特徴付けられ、又は達成される。別の実施態様において、標的病変のサイズの変化は、治療前と比較した、サイズ全体の30%を超える低下、例えば、標的病変サイズの50%を超える低下である。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、非標的病変のサイズの低下、又は非標的病変の進行の遅延によって特徴付けられ、又は達成される。一実施態様において、該予防は、治療前と比較した、標的病変の数の低下によって達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、非標的病変の数又は質の低下によって達成され、又は特徴付けられる。一実施態様において、該予防は、治療前と比較した、標的病変の不在又は消失によって達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、非標的病変の不在又は消失によって達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、新たな病変の予防によって達成され、又は特徴付けられる。また別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、疾患進行の臨床的兆候又は症状、例えば、癌関連悪液質又は疼痛増大の予防によって達成され、又は特徴付けられる。

【0429】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における標的病変のサイズを減少させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0430】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における非標的病変のサイズを減少させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

10

【0431】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における標的病変の数の低下を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0432】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における非標的病変の数の低下を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

20

【0433】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、患者における全ての標的病変の不在を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0434】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、患者における全ての非標的病変の不在を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0435】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)によって決定される、完全応答、部分応答、又は安定疾患をもたらす。

30

【0436】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、治療前と比較した、標的病変サイズの低下、非標的病変サイズの低下、並びに/又は新たな標的及び/もしくは非標的病変の不在をもたらす。

40

【0437】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、臨床的進行、例えば、癌関連悪液質又は疼痛増大の予防又は遅延をもたらす。

【0438】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、特に、疾患進行の障害、腫瘍成長の障害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子(腫瘍

50

分泌ホルモン、例えば、カルチノイド症候群の一因となるものを含む)の阻害、原発性又は二次性腫瘍の出現の遅延、原発性又は二次性腫瘍の発生の抑制、原発性又は二次性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、並びに腫瘍の退行、無進行期間(TTP)の増加、無進行生存(PFS)の増加、及び/又は全生存(OS)の増加のうちの1つ又は複数をもたらす。

【0439】

本明細書に提供されるのは、Ikaros、Aiolosを、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せの予測又は予後因子として用いる癌の治療又は管理方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、Ikaros、Aiolosを、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せの予測又は予後因子として用いる治療のために、本明細書に記載の癌患者(例えば、多発性骨髄腫、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、及び/又はMDS患者)をスクリーニング又は特定する方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される組合せによる癌治療に対する患者応答を予測する方法であって、生物学的材料を患者から得ること、及びIkaros又はAiolosの有無を測定することを含む、方法である。一実施態様において、mRNA又はタンパク質を腫瘍から精製し、バイオマーカーの有無を遺伝子又はタンパク質発現解析によって測定する。ある実施態様において、バイオマーカーの有無を、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光によって測定する。他の実施態様において、バイオマーカーの有無を、酵素結合免疫吸着アッセイベースの方法(ELISA)又は当技術分野で公知の他の同様の方法によって測定する。非ホジキンリンパ腫と関連するバイオマーカーは、例えば、引用により完全に本明細書中に組み込まれる米国特許出願第2011/0223157号に記載されている。ある実施態様において、該バイオマーカーは、Aiolosである。別の実施態様において、該バイオマーカーは、Ikarosである。ある実施態様において、該バイオマーカーは、IkarosとAiolosの両方である。ある実施態様において、該バイオマーカーは、本明細書に提供されるバイオマーカーの組合せである。ある実施態様において、該バイオマーカー(複数可)は、CRBNをさらに含む。具体的な実施態様において、該癌は、DLBCLである。

【0440】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者の治療に対する患者応答を予測する方法であって、癌細胞を該患者から得ること、該細胞をTORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せの存在下又は非存在下で培養すること、タンパク質又はRNAを該培養細胞から精製すること、及びバイオマーカーの有無を、例えば、タンパク質又は遺伝子発現解析によって測定することを含む、方法である。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であることができる。一実施態様において、該癌患者は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、MDS、又はメラノーマ患者である。ある実施態様において、該バイオマーカーは、Aiolosである。別の実施態様において、該バイオマーカーは、Ikarosである。ある実施態様において、該バイオマーカーは、IkarosとAiolosの両方である。ある実施態様において、該バイオマーカー(複数可)は、CRBNをさらに含む。具体的な実施態様において、該癌は、DLBCLである。

【0441】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者のTORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せ治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法である。該方法は、生体試料を該患者から得ること、該生体試料におけるバイオマーカーの発現を測定すること、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せを該患者に投与すること、その後、第二の生体試料を該患者から得ること、該第二の生体試料におけるバイオマーカー発現を測定すること、及び発現のレベルの比較することを含み、ここで、治療後のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。ある実施態様において、該バイオマーカーは、Aiolosである。別の実施態様において、該バイオ

マーカーは、Ikarosである。ある実施態様において、該バイオマーカーは、IkarosとAiolosの両方である。ある実施態様において、該バイオマーカー(複数可)は、CRBNをさらに含む。具体的な実施態様において、該癌は、DLBCLである。

【0442】

ある実施態様において、CRBNタンパク質レベルは、下方調節されることも、減少することもないが、Ikarosタンパク質レベル及び/又はAiolosタンパク質レベルは、下方調節されるか、又は減少する。いくつかの実施態様において、そのような表現型は、患者が、該化合物に対する獲得された抵抗性を有するか、又は該抵抗性を発症し得ることを示す。ある実施態様において、該バイオマーカーは、c-Mycである。ある実施態様において、c-Mycレベルが減少している。他の実施態様において、該バイオマーカーは、CD44である。ある実施態様において、CD44レベルが増加している。いくつかの実施態様において、そのような表現型は、患者が、該化合物に対する獲得された抵抗性を有するか、又は該抵抗性を発症し得ることを示す。他の実施態様において、Ikaros及び/又はAiolosタンパク質レベルのレベル減少は、該化合物による効果的な治療を示す。

10

【0443】

一実施態様において、治療後のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。モニタリングされるバイオマーカー発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であることができる。ある実施態様において、該バイオマーカーは、Aiolosである。別の実施態様において、該バイオマーカーは、Ikarosである。ある実施態様において、該バイオマーカーは、IkarosとAiolosの両方である。具体的な実施態様において、該腫瘍は、DLBCLである。

20

【0444】

一実施態様において、治療後のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。モニタリングされるバイオマーカー発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であることができる。具体的な実施態様において、該腫瘍は、DLBCLである。

【0445】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌の治療におけるTORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せの有効性を評価する方法であって:(a)該組合せを癌を有する患者に投与すること;(b)第一の試料を該患者から得ること;(c)該第一の試料におけるCRBN関連タンパク質のレベルを決定すること;及び(d)工程(c)のCRBN関連タンパク質レベルを参照試料から得られた同じタンパク質のレベルと比較することを含む、方法であり、ここで、該参照と比較したレベルの変化は、癌の治療における該組合せの有効性を示すものである。ある実施態様において、該CRBN関連タンパク質は、Ikarosである。他の実施態様において、該CRBN関連タンパク質は、Aiolosである。いくつかの実施態様において、該CRBN関連タンパク質は、Ikaros及びAiolosである。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌の治療におけるTORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せの有効性を評価する方法であって:(a)該組合せを癌を有する患者に投与すること;(b)第一の試料を該患者から得ること;(c)該第一の試料におけるIkaros及び/又はAiolosタンパク質のレベルを決定すること;並びに(d)工程(c)のIkaros及び/又はAiolosのレベルを参照試料から得られた同じタンパク質のレベルと比較することを含む、方法であり、ここで、該参照と比較したIkaros及び/又はAiolosタンパク質レベルの減少は、癌の治療における該組合せの有効性を示すものである。

30

40

【0446】

いくつかの実施態様において、該試料は、腫瘍生検、節生検、又は骨髓、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検から得られる。

【0447】

ある実施態様において、工程(c)は:(i)工程(b)の第一の試料中のタンパク質をCRBN関連タンパク質に免疫特異的に結合する第一の抗体と接触させること;(ii)該第一の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第二の抗体と接触させること(ここで、該

50

第二の抗体は、該CRBN関連タンパク質に免疫特異的に結合し、かつ該第二の抗体は、第一の抗体とは異なる該CRBN関連タンパク質上のエピトープに免疫特異的に結合する);(iii)該タンパク質に結合した第二の抗体の存在を検出すること;及び(iv)該第二の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該CRBN関連タンパク質の量を決定することを含む。

【0448】

ある実施態様において、工程(c)は:(i)第一の試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAに相補的な配列を有する第一のDNA分子を生成させること;(ii)該CRBN関連タンパク質をコードする遺伝子の部分に対応するDNAを増幅すること;及び(iii)増幅したDNAの量に基づいて該CRBN関連タンパク質のRNAレベルを決定することを含む。

10

【0449】

ある実施態様において、該組合せは、参照と比較したときの該CRBN関連タンパク質のレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が減少する場合、癌の治療において有効である可能性が高い。ある実施態様において、該組合せは、参照と比較したときの該CRBN関連タンパク質のレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が増加する場合、癌の治療において有効である可能性が高い。一実施態様において、該参照は、対象への該組合せの投与の前に患者から得られる第二の試料を使用することにより調製され;ここで、該第二の試料は、第一の試料と同じ源に由来するものである。別の実施態様において、該参照は、癌を有しない健常対象から得られる第二の試料を使用することにより調製され;ここで、該第二の試料は、第一の試料と同じ源に由来するものである。ある実施態様において、該CRBN

20

関連タンパク質はIkarosであり、Ikarosタンパク質のレベルが参照と比較して減少する。他の実施態様において、該CRBN関連タンパク質はAiolosであり、Aiolosタンパク質のレベルが参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、該CRBN関連タンパク質は、Ikaros及びAiolosであり、Ikarosタンパク質とAiolosタンパク質の両方のレベルが参照と比較して減少する。

【0450】

本明細書に提供される方法の一実施態様において、該CRBN関連タンパク質は、58kDaの分子量を有するIKZF3(Aiolos)である。本明細書に提供される方法の別の実施態様において、該CRBN関連タンパク質は、42kDa分子量を有するIKZF3(Aiolos)である。別の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せは、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。具体的な実施態様において、Aiolosタンパク質レベルが減少する。

30

【0451】

本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せは、Ikaros発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せは、Ikarosタンパク質レベルを減少させる。いくつかの実施態様において、Aiolosタンパク質レベルが減少し、Ikarosタンパク質レベルが減少する。

【0452】

CRBN又はCRBN関連タンパク質(例えば、Ikaros、Aiolos、又はこれらの組合せ)をバイオマーカーとして用いて、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せによる疾患治療の有効性又は前進を示すことができる。したがって、ある実施態様において、本明細書に提供される方法は、対象の疾患又は障害(例えば、癌、例えば、DLBCL)を、該対象がTORキナーゼ阻害剤及び5-置換キナゾリノンによる治療を受ける前に、該治療を受けている間に、又は該治療を受けた後に特徴付けるのに有用である。

40

【0453】

ある実施態様において、DLBCL又はDLBCLを有する患者のTORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬の組合せによる治療に対する感受性は、Aiolos及び/又はIkarosのレベルに関連する。

【0454】

50

本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、該CRBN関連タンパク質は、Ikaros、Aiolos、又はこれらの組合せである。いくつかの実施態様において、これらのCRBN関連タンパク質は、本明細書に提供される他のCRBN関連タンパク質、例えば、Ikaros、Aiolosと組み合わせて評価される。ある実施態様において、Ikaros及びAiolosが評価される。他の実施態様において、Ikaros、Aiolos、及びCRBN、又はこれらの任意の組合せが評価される。

【0455】

Aiolos(IKZF3)は、Ikarosファミリーのジンク-フィンガータンパク質のメンバーである。IKZF3は、リンパ球発生(例えば、Bリンパ球増殖及び分化)の調節に關与する造血特異的転写因子である。IKZF3のDNA結合ドメインは、GGGAというコアモチーフを認識する。IKZF3は、クロマチン再構築に關与し、Bclファミリーメンバーを調節し、T細胞でHDAC、mSin3、Mi-2に結合し、かつ転写リプレッサーとして作用することが示された。Aiolos-Foxp3相互作用は、ヒトT細胞でIL-2発現をサイレンシングすることが示されている。

【0456】

いくつかの実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載の化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、式(1)の化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、表Aの化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物1(分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ を有する本明細書に示されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物2(分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ を有する本明細書に示されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物3(分子式 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ を有する本明細書に示されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、化合物1は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ-[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、別名、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又は7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R*,4R*)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。別の実施態様において、化合物2は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその互変異性体、例えば、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンもしくは1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。別の実施態様において、化合物3は、1-((trans)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、別名、1-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。一実施態様において、化合物3は、化合物1の代謝物である。

【0457】

いくつかの実施態様において、該IMiD(登録商標)免疫調節薬は、本明細書に記載の化合物である。一実施態様において、該IMiD(登録商標)免疫調節薬は、レナリドミドである。別の実施態様において、該IMiD(登録商標)免疫調節薬は、ボマリドミドである。また別の実施態様において、該IMiD(登録商標)免疫調節薬は、(S)-3-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フェニルアミノイソインドール-1,3-ジオン、2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-ウレア、又はN-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミドである。

【 0 4 5 8 】

IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与されるTORキナーゼ阻害剤はさらに、放射線療法又は手術と組み合わせることができる。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、放射線療法を受けているか、放射線療法を以前に受けたことがあるか、又は放射線療法を受ける予定である患者に、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、腫瘍摘出手術などの手術を受けたことがある患者に、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。

【 0 4 5 9 】

さらに本明細書に提供されるのは、癌の治療を以前に受けたことがある患者、及び治療を以前に受けたことがない患者を治療する方法である。さらに本明細書に提供されるのは、癌を治療するために手術を受けたことがある患者、及び手術を受けたことがない患者を治療する方法である。癌患者は、不均一な臨床症状及び様々な臨床転帰を有するので、患者に施される治療は、その人の予後に応じて異なり得る。熟練した臨床医は、過度の実験をすることなく、個々の癌患者を治療するために効果的に使用することができる具体的な第二の薬剤、手術のタイプ、及び非薬物ベースの標準療法のタイプを容易に決定することができるであろう。

【 0 4 6 0 】

一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬及び抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))と組み合わせて投与される。したがって、本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬、及び有効量の抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))を、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。具体的な実施態様において、化合物1は、IMiD(登録商標)免疫調節薬及び抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))と組み合わせて投与される。特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤とIMiD(登録商標)免疫調節薬と抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))の組合せで治療又は予防される癌は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。

【 0 4 6 1 】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、患者に周期的に投与される。周期的療法は、一定期間の活性剤の投与、その後の一定期間の休止、及びこの連続的投与の反復を含む。周期的療法は、抵抗性の発生を低下させ、副作用を回避もしくは軽減し、及び/又は治療の有効性を向上させることができる。TORキナーゼ阻害剤、IMiD(登録商標)免疫調節薬、及び抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))の組合せ投与を、そのような周期で実行することもできる。

【 0 4 6 2 】

いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、1日に1回、すなわち、QDで投与され、IMiD(登録商標)免疫調節薬は、1日に2回、すなわち、BIDで投与され、抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))は、1カ月に1回又は4週間毎に1回投与される。その代わりに及び/又はそれに加えて、1回以上の28日サイクルで、TORキナーゼ阻害剤は、1日に1回投与されてもよく、IMiD(登録商標)免疫調節薬は、1日に1回又は2回投与されてもよく、抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))は、1回投与されてもよい。

【 0 4 6 3 】

一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、毎日、単一又は分割用量で、約3日間、約5日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間(例えば、28日間)、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約10週間、約15週間、又は約20週間投与され、その後、約1日～約10週間休止される。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8

10

20

30

40

50

週間、約10週間、約15週間、又は約20週間の周期的治療を企図している。いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、単一又は分割用量で、約3日間、約5日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間(例えば、28日間)、約5週間、又は約6週間投与され、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29、又は30日の休止期間が設けられる。いくつかの実施態様において、該休止期間は、1日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、3日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、7日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、14日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、28日である。投与サイクルの頻度、回数、及び長さは、増加又は減少させることができる。

【0464】

一実施態様において、本明細書に提供される方法は:i)対象に、第一の日用量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与すること;ii) IMiD(登録商標)免疫調節薬が該対象に投与されない場合、任意に、少なくとも1日間休止すること;iii) 第二の用量のTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて該対象に投与すること;及びiv)工程ii)~iii)を複数回繰り返すことを含む。

【0465】

一実施態様において、本明細書に提供される方法は、1日目に、対象に、ある用量のIMiD(登録商標)免疫調節薬を投与し、その後、2日目及び後日、該対象に、TORキナーゼ阻害剤を、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与することを含む。

【0466】

ある実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、約1週間~約52週間連続的に投与される。ある実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12カ月間連続的に投与される。ある実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、約7、約14、約21、約28、約35、約42、約84、又は約112日間連続的に投与される。

【0467】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は28日間連続的に投与され、一方、IMiD(登録商標)免疫調節薬は21日間連続的に投与され、その後、7日間、IMiD(登録商標)免疫調節薬は投与されない。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、28日間で1日以上投与され、一方、IMiD(登録商標)免疫調節薬は21日間連続的に投与され、その後、7日間、IMiD(登録商標)免疫調節薬は投与されない。一実施態様において、28日サイクルで、IMiD(登録商標)免疫調節薬が1日目に単独で投与され、IMiD(登録商標)免疫調節薬及びTORキナーゼ阻害剤が2~21日目に組み合わせて投与され、TORキナーゼ阻害剤が22~28日目に単独で投与される。いくつかのそのような実施態様において、サイクル2から、IMiD(登録商標)免疫調節薬とTORキナーゼ阻害剤の両方が1日目に投与され、IMiD(登録商標)免疫調節薬が21日目まで継続され、一方、TORキナーゼ阻害剤が28日目まで継続される。上記のような28日サイクルは、必要な限り、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12カ月、又はそれより長い間継続することができる。

【0468】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて28日サイクルで投与される場合、IMiD(登録商標)免疫調節薬は1~7日目に単独で投与され、TORキナーゼ阻害剤は8~28日目に単独で投与される。そのような28日サイクルは、必要な限り、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12カ月、又はそれより長い間継続することができる。

【0469】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約2.5mg~約50mg(例えば、1日当た

10

20

30

40

50

り約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)の量で投与され、IMiD(登録商標)免疫調節薬は、約0.10mg～約150mg/日(例えば、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mg)の量で投与される。ある実施態様において、1日当たり約2.5mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgのIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約10mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgのIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約15mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgのIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約16mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgのIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約20mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgのIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約30mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgのIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約45mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日当たり約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgのIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される。TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬は、各々独立に、1日に1回(QD)、1日に2回(BD)、又は1日に3回(TID)投与することができる。

10

20

【0470】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤:IMiD(登録商標)免疫調節薬比は、約1:1～約1:10である。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤:IMiD(登録商標)免疫調節薬比は、約1:1未満、約1:3未満、又は約1:10未満である。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤:IMiD(登録商標)免疫調節薬比は、約1:1、約1:3、又は約1:10である。

30

【0471】

以下の実施態様は、レナリドミドが、TORキナーゼ阻害剤(及び任意に、デキサメタゾン、プレドニゾン、又は抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))もしくはMa bThera(登録商標)))と組み合わせて投与される場合の、投与されるレナリドミドの量に関する。ある実施態様において、レナリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される場合、1日当たり約1mg～約50mg又は1日当たり約5mg～約25mgのレナリドミドが投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がレナリドミドと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約2.5mg～約25mg(例えば、約25mg)のレナリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて1～21日目に投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がレナリドミドと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約2.5mg～約25mg(例えば、約20mg)のレナリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて2～22日目に投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がレナリドミドと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約5mg～約25mgのレナリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて1～21日目に投与され、一方、レナリドミドの開始用量は、1日当たり約5mgであり、これを、1～21日目の間に、1日当たり約25mgにまで増量することができる。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤が、レナリドミド及びデキサメタゾンと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約5mg～約25mg(例えば、約25mg)のレナリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて1～21日目に投与され、1日

40

50

当たり約40mgのデキサメタゾンが、1～4日目、9～12日目、及び17～20日目に併用される(又は4回目の28日サイクルの後、1日当たり約40mgのデキサメタゾンが1～4日目に投与される)。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がレナリドミドと組み合わせて投与される場合、3日毎、2日毎、又は24時間毎に約5mg～約25mgのレナリドミドが投与され、その場合、レナリドミドの開始用量は、3日毎、2日毎、又は24時間毎に約5mgであり、これを、1日当たり約10mgにまで増量することができる。TORキナーゼ阻害剤がレナリドミドと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、28日サイクルの1日以上投与することができる。具体的な実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、28日サイクルの毎日投与される。

【0472】

以下の実施態様は、ボマリドミドが、TORキナーゼ阻害剤(及び任意に、デキサメタゾン、プレドニゾン、又は抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)もしくはMabThera(登録商標)))と組み合わせて投与される場合の、投与されるボマリドミドの量に関する。ある実施態様において、ボマリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される場合、1日当たり約0.5mg～約5mgの(例えば、1日当たり約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、又は約4mg)のボマリドミドが投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がボマリドミドと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、約4mgのボマリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて1～21日目にP0投与され、ここで、毒性が生じる場合、投与されるボマリドミドの量を1日当たり約1mg P0に低下させることができ、毒性が続く場合、ボマリドミドの投与を中止することができる。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がボマリドミド及びデキサメタゾンと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約0.5mg～約5mg(例えば、1日当たり約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、又は約4mg)のボマリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて1～21日目に投与され、1日当たり約40mgのデキサメタゾンが、1～4日目、9～12日目、及び17～20日目に併用される(又は4回目の28日サイクルの後、1日当たり約40mgのデキサメタゾンが1～4日目に投与される)。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤が、ボマリドミド及びデキサメタゾンと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約0.5mg～約5mg(例えば、1日当たり約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、又は約4mg)のボマリドミドがTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて1～21日目に投与され、週に1回、1日当たり約40mgのデキサメタゾン(又は70歳を超える患者については1週間当たり20mgのデキサメタゾン)が併用される。TORキナーゼ阻害剤がボマリドミドと組み合わせて28日サイクルで投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、28日サイクルの1日以上投与することができる。具体的な実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、28日サイクルの毎日投与される。

【0473】

以下の実施態様は、TORキナーゼ阻害剤(及び任意に、デキサメタゾン、プレドニゾン、又は抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)もしくはMabThera(登録商標)))と組み合わせて投与される場合の、投与される他のIMiD(登録商標)免疫調節薬の量に関する。ある実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬がTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される場合、1日当たり約0.03mg～約25mg(例えば、1日当たり約0.3mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、又は約6mg)のIMiD(登録商標)免疫調節薬が投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約0.03mg～約25mg(例えば、1日当たり約0.3mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、又は約6mg)のIMiD(登録商標)免疫調節薬がTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて1～21日目に投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて28日サイクルで投与される場合、1日当たり約0.03mg～約25mg(例えば、1日当たり約0.3mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、又は約6mg)のIMiD(登録商標)免疫調節薬が、1日に1回、3日に1回、又は1週間に1回投与される。ある実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬は、(S)-3-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

10

20

30

40

50

-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フェニルアミノイソインドール-1,3-ジオン、2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-ウレア、又はN-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミドである。TORキナーゼ阻害剤がIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて28日サイクルで投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、28日サイクルの1日以上投与することができる。具体的な実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、28日サイクルの毎日投与される。

【0474】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法は、TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせた、抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))の投与をさらに含み、ここで、投与される抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))の量は、28日に1回、約250mg/m²～約500mg/m²であり、投与されるTORキナーゼ阻害剤の量は、毎日約10mg～約40mgであり、投与されるIMiD(登録商標)免疫調節薬の量は、毎日約0.5mg～約5mgである。特定の実施態様において、本明細書に提供される方法は、TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせた、抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))の投与をさらに含み、ここで、投与される抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))の量は、28日に1回、約375mg/m²又は約500mg/m²であり、投与されるTORキナーゼ阻害剤の量は、毎日約20mg又は約30mgであり、投与されるIMiD(登録商標)免疫調節薬の量は、毎日約2mg又は約3mgである。いくつかのそのような実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬は、レナリドミドである。他の実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬は、ボマリドミドである。また他の実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬は、(S)-3-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フェニルアミノイソインドール-1,3-ジオン、2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-ウレア、又はN-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミドである。

【0475】

本明細書に提供される方法のいくつかの実施態様において、該方法は、それを必要としている患者に、リツキシマブを含む医薬組成物を投与することを含み、ここで、リツキシマブは、注入液として50mg/時の速度で投与される。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、30分毎に50mg/時で、最大400mg/時まで増加させられる。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、30分毎に100mg/時で、最大400mg/時まで増加させられる。したがって、いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、100mg/時である。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、150mg/時である。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、200mg/時である。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、250mg/時である。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、300mg/時である。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、350mg/時である。いくつかの実施態様において、リツキシマブの注入速度は、400mg/時である。

【0476】

いくつかの実施態様において、375mg/m²のリツキシマブがサイクル1の2日目に投与され、500mg/m²のリツキシマブがサイクル2の1日目に投与される。いくつかの実施態様において、375mg/m²のリツキシマブがサイクル1の2日目に投与され、500mg/m²のリツキシマブが

、サイクル2の1日目及びサイクル3の1日目の各々に投与される。いくつかの実施態様において、375mg/m²のリツキシマブがサイクル1の2日目に投与され、500mg/m²のリツキシマブが、サイクル2の1日目、サイクル3の1日目、及びサイクル4の1日目の各々に投与される。いくつかの実施態様において、375mg/m²のリツキシマブがサイクル1の2日目に投与され、500mg/m²のリツキシマブが、サイクル2の1日目、サイクル3の1日目、サイクル4の1日目、及びサイクル5の1日目の各々に投与される。いくつかの実施態様において、375mg/m²のリツキシマブがサイクル1の2日目に投与され、500mg/m²のリツキシマブが、サイクル2の1日目、サイクル3の1日目、サイクル4の1日目、サイクル5の1日目、及びサイクル6の1日目の各々に投与される。

【0477】

10

ある実施態様において、本明細書に提供される方法の各々は、TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせた、有効量のデキサメタゾンの投与をさらに含む。いくつかのそのような実施態様において、デキサメタゾンは、約10mg～約50mg、例えば、約40mgの用量で投与される。

【0478】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法の各々は、TORキナーゼ阻害剤及びIMiD免疫調節薬と組み合わせた、有効量のプレドニゾン(prednisone)の投与をさらに含む。いくつかのそのような実施態様において、プレドニゾンは、約10mg～約50mg、例えば、約30mgの用量で投与される。

【0479】

20

(5.7 医薬組成物及び投与経路)

本明細書に提供されるのは、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬を含む組成物、並びに有効量のTORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物である。

【0480】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経皮投与、又は局所投与に好適である。

【0481】

該組成物は、患者に、経口又は非経口的に、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、及びシロップ剤などの従来の製剤形態で投与することができる。好適な製剤は、従来の有機又は無機添加物、例えば、賦形剤(例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウム)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、又はデンプン)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、又はクエン酸カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、又はラウリル硫酸ナトリウム)、香味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリシン、又はオレンジパウダー)、防腐剤(例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、又はプロピルパラベン)、安定化剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、又は酢酸)、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリクロン(polyvinyl pyrrolidone)、又はステアリン酸アルミニウム)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、希釈剤(例えば、水)、及びベースワックス(例えば、カカオバター、白色ワセリン、又はポリエチレングリコール)を用いて、一般に利用される方法によって製造することができる。医薬組成物中のTORキナーゼ阻害剤の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベル;例えば、経口投与と非経口投与の両方についての単位投薬量で患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgであることができる。

【0482】

50

患者に投与されるべきTORキナーゼ阻害剤の用量及びIMiD(登録商標)免疫調節薬の用量は、いくぶん広範に変動し、医療関係者の判断に従い得る。一般に、TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬は、1日に1～4回、患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgの用量で患者に投与することができるが、上記の投薬量は、患者の年齢、体重、及び身体疾患、並びに投与のタイプに応じて適切に変化させることができる。一実施態様において、用量は、患者の体重1kg当たり約0.01mgから患者の体重1kg当たり約5mg、患者の体重1kg当たり約0.05mgから患者の体重1kg当たり約1mg、患者の体重1kg当たり約0.1mgから患者の体重1kg当たり約0.75mg、又は患者の体重1kg当たり約0.25mgから患者の体重1kg当たり約0.5mgである。一実施態様において、1日当たり1用量が投与される。いずれの所与の場合においても、投与されるTORキナーゼ阻害剤の量は、活性成分の溶解度、使用される製剤、及び投与経路のような因子によって決まる。

10

【0483】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約1mg～約2000mg、約1mg～約200mg、約35mg～約1400mg、約125mg～約1000mg、約250mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約1mg～約30mg、約1mg～約25mg、又は約2.5mg～約20mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で又はIMiD(登録商標)免疫調節薬との組合せで含む単位投薬製剤である。別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、1mg、2.5mg、5mg、8mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、45mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg、又は1400mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で又はIMiD(登録商標)免疫調節薬との組合せで含む単位投薬製剤である。別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約2.5mg、約8mg、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg、又は約45mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で又はIMiD(登録商標)免疫調節薬との組合せで含む単位投薬製剤である。

20

【0484】

特定の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約10mg、約15mg、約30mg、約45mg、約50mg、約75mg、約100mg、又は約400mgのTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬との組合せで含む単位投薬製剤である。特定の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約5mg、約7.5mg、又は約10mgのTORキナーゼ阻害剤をIMiD(登録商標)免疫調節薬との組合せで含む単位投薬製剤である。

【0485】

30

特定の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約0.10mg～約200mg(例えば、約0.1mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約12.5mg、約15mg、約17.5mg、約20mg、約25mg、約50mg、約100mg、約150mg、又は約200mg)のIMiD(登録商標)免疫調節薬をTORキナーゼ阻害剤との組合せで含む単位投薬製剤である。

【0486】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤:IMiD(登録商標)免疫調節薬比が、約1:1～約1:10である単位投薬製剤である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤:IMiD(登録商標)免疫調節薬比が、約1:1未満、約1:3未満、又は約1:10未満である単位投薬製剤である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤:IMiD(登録商標)免疫調節薬比が、約1:1、約1:3、又は約1:10である単位投薬製剤である。

40

【0487】

TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、1日に1回、2回、3回、4回、又はそれより多くの回数投与することができる。

【0488】

TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、便宜のために経口投与することができる。一実施態様において、経口投与される場合、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、食事及び水とともに投与される。別の実施態様において、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、水又はジュース(例えば、リンゴジュースもしくはオレンジジュース)に分散させられ、懸濁剤と

50

して経口投与される。別の実施態様において、経口投与される場合、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、絶食状態で投与される。

【0489】

TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせて、静脈内投与(例えば、静脈内注入)、又は皮下投与(例えば、皮下注射)することもできる。投与様式は、医療関係者の裁量に任され、一部、身体疾患の部位によって決まり得る。

【0490】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を含み、追加の担体、賦形剤、又はビヒクルを含まないカプセル剤である。

【0491】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のTORキナーゼ阻害剤、有効量のIMiD(登録商標)免疫調節薬、及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物であり、ここで、医薬として許容し得る担体又はビヒクルは、賦形剤、希釈剤、又はこれらの混合物を含むことができる。一実施態様において、該組成物は、医薬組成物である。

【0492】

該組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐剤、及び懸濁剤などの形態とすることができる。組成物は、投薬単位中に、日用量又は日用量の好都合な分画を含むように製剤化することができ、該投薬単位は、単一の錠剤もしくはカプセル剤、又は好都合な容量の液体であることができる。一実施態様において、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩から製造される。一般に、該組成物は全て、医薬品化学の公知の方法に従って製造される。カプセル剤は、TORキナーゼ阻害剤を好適な担体又は希釈剤と混合すること、及び適量の混合物をカプセルに充填することにより製造することができる。通常の担体及び希釈剤としては、不活性粉末状物質、例えば、多くの異なる種類のデンプン、粉末状セルロース、特に、結晶性及び微結晶性セルロース、糖類、例えば、フルクトース、マンニトール、及びスクロース、穀粉、並びに同様の食用粉末が挙げられるが、これらに限定されない。

【0493】

錠剤は、直接圧縮によるか、湿式造粒によるか、又は乾式造粒によって製造することができる。それらの製剤は、通常、希釈剤、結合剤、滑沢剤、及び崩壊剤、並びに該化合物を包含する。典型的な希釈剤としては、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、及び粉砂糖が挙げられる。粉末状セルロース誘導体も有用である。一実施態様において、該医薬組成物は、ラクトースを含まない。典型的な錠剤結合剤は、デンプン、ゼラチン、及びラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖類などの物質である。天然及び合成ゴムも好都合であり、これには、アラビアゴム、アルギネート、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどが含まれる。ポリエチレングリコール、エチルセルロース、及びワックスも結合剤としての役割を果たすことができる。化合物1を含む例示的な錠剤製剤が本明細書に提供される。

【0494】

滑沢剤は、錠剤及びパンチが型に付着するのを防止するために、錠剤製剤に必要となり得る。滑沢剤は、タルクのような滑りやすい固形物、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、並びに硬化植物油から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿潤したときに膨潤して錠剤を崩壊させ、化合物を放出する物質である。これらには、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、及びガムが含まれる。より具体的には、例えば、トウモロコシ及びジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末状天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、及びカルボキシメチルセルロースを、ラウリル硫酸ナトリウムと同様に使用することができる。錠剤を、香料及びシーラントとしての糖で、又は錠剤の溶解

10

20

30

40

50

特性を修飾するためのフィルム形成保護剤でコーティングすることができる。該組成物は、例えば、マンニトールなどの物質を製剤中で使用することにより、咀嚼錠として製剤化することもできる。

【0495】

IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を坐剤として投与することが望ましい場合、典型的な基剤を使用することができる。カカオバターは、従来の坐剤基剤であり、ワックスの追加によって、その融点をわずかに上昇させるように修飾することができる。特に様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性の坐剤基剤が広く使用されている。

【0496】

IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤の効果は、適切な製剤化によって遅延又は持続させることができる。例えば、IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤の徐溶性ペレットを製造し、錠剤もしくはカプセル剤中に、又は徐放性埋め込み型デバイスとして組み込むことができる。この技術は、いくつかの異なる溶解速度のペレットを作製すること、及びカプセルに該ペレットの混合物を充填することを含む。錠剤又はカプセル剤は、予測可能な期間溶解に耐えるフィルムでコーティングすることができる。IMiD(登録商標)免疫調節薬と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を、該TORキナーゼ阻害剤を血清中に徐々に分散させる油性又は乳化ビヒクルに溶解又は懸濁させることにより、非経口製剤でさえも長時間作用性にするすることができる。

【0497】

ある実施態様において、化合物1は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年6月6日に公開された米国特許出願公開第2013-0142873号(特に、段落[0323]～段落[0424]及び段落[0636]～段落[0655]を参照)に示された製剤に入れて投与される。他の実施態様において、化合物1は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年5月29日に公開された米国特許出願第61/828,506号(特に、段落[0246]～段落[0403]及び段落[0571]～段落[0586]を参照)に示された製剤に入れて投与される。

【0498】

ある実施態様において、化合物2は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年4月17日に公開された米国特許出願第61/813,064号(特に、段落[0168]～段落[0189]及び段落[0262]～段落[0294]を参照)に示された製剤に入れて投与される。他の実施態様において、化合物2は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年12月3日に公開された米国特許出願第61/911,201号(特に、段落[0170]～段落[0190]及び段落[0264]～段落[0296]を参照)に示された製剤に入れて投与される。

【0499】

(5.8 キット)

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬を含むキットである。

【0500】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤の1以上の単位剤形、例えば、本明細書に記載されているもの、及びIMiD(登録商標)免疫調節薬の1以上の単位剤形、例えば、本明細書に記載されているものを含むキットである。

【0501】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載のキットは、抗CD-20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標))をさらに含む。他の実施態様において、該キットは、デキサメタゾン又はプレドニゾンをさらに含む。

【0502】

ある実施態様において、本明細書に提供されるキットは、例えば、TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬を投与するための使用説明書をさらに含む。

【実施例】

【0503】

(6. 実施例)

(6.1 生化学アッセイ)

(mTOR HTR-FRETアッセイ)

以下は、試験化合物のTORキナーゼ阻害活性を決定するために使用することができるアッセイの一例である。TORキナーゼ阻害剤を、DMSOに溶解させ、10mMストックとして調製し、実験に合わせて適宜希釈した。試薬は、次のように調製した：

【0504】

「単純TORバッファー」(高グリセロールTOR画分を希釈するために使用)：10mM Tris pH 7.4、100mM NaCl、0.1% Tween-20、1mM DTT、Invitrogen mTOR(cat#PV4753)をこのバッファーに希釈して、0.200 µg/mLのアッセイ濃度にした。

10

【0505】

ATP/基質溶液：0.075mM ATP、12.5mM $MnCl_2$ 、50mM Hepes、pH 7.4、50mM -GOP、250nM Microcystin LR、0.25mM EDTA、5mM DTT、及び3.5 µg/mL GST-p70S6。

【0506】

検出試薬溶液：50mM HEPES、pH 7.4、0.01% Triton X-100、0.01% BSA、0.1mM EDTA、12.7 µg/mL Cy5- GST Amersham(Cat#PA92002V)、9ng/mL -ホスホp70S6(Thr389)(Cell Signalingマウスモノクローナル#9206L)、627ng/mL -マウスLance Eu(Perkin Elmer Cat#AD0077)。

【0507】

20 µLの単純TORバッファーに、DMSO中の0.5 µLの試験化合物を添加する。反応を開始させるために、5 µLのATP/基質溶液を、20 µLの単純TORバッファー溶液(対照)及び上で調製された化合物溶液に添加した。アッセイを、60分後に、5 µLの60mM EDTA溶液を添加することにより停止させ；その後、10 µLの検出試薬溶液を添加し、混合物を少なくとも2時間静置した後、LANCE Eu TR-FRETを検出するように設定された(320nmでの励起及び495/520nmでの放出)、Perkin-Elmer Envisionマイクロプレートリーダーで読み取った。

20

【0508】

TORキナーゼ阻害剤をTOR HTR-FRETアッセイで試験すると、その中に活性を有することが分かり、ある化合物は、このアッセイで10 µM未満の IC_{50} を有し、ある化合物は、0.005 nM ~ 250nMの IC_{50} を有し、あるものは、250nM及び500nMの IC_{50} を有し、あるものは、500nM ~ 1 µMの IC_{50} を有し、また、あるものは、1 µM ~ 10 µMの IC_{50} を有していた。

30

【0509】

(DNA-PKアッセイ)

DNA-PKアッセイは、Promega DNA-PKアッセイキット(カタログ# V7870)に供給されている手順を用いて実施される。DNA-PK酵素は、Promega(Promega cat#V5811)から購入することができる。

【0510】

本明細書に記載の選択されたTORキナーゼ阻害剤は、このアッセイで10 µM未満の IC_{50} を有するか、又は該 IC_{50} を有することが予想され、本明細書に記載のあるTORキナーゼ阻害剤は、1 µM未満の IC_{50} を有し、また、あるものは、0.10 µM未満の IC_{50} を有する。

40

【0511】

(6.2 細胞ベースのアッセイ)

(6.2.1 hPMBCにおけるTNF 阻害アッセイ)

正常ドナー由来のヒト末梢血単核細胞(hPMBC)を、Ficoll Hypaque(Pharmacia, Piscataway, N.J., USA)密度遠心分離によって得る。細胞を、10% AB + ヒト血清(Gemini Bio-products, Woodland, Calif., USA)、2mM L-グルタミン、100U/mLペニシリン、及び100 µg/mLストレプトマイシン(Life Technologies)が補充されたRPMI 1640(Life Technologies, Grand Island, N.Y., USA)中で培養する。

【0512】

PBMC($2 \cdot 10^5$ 個の細胞)を、96ウェル平底Costar組織培養プレート(Corning, N.Y., USA)に、3連でプレーティングする。細胞を、化合物の非存在下又は存在下、1ng/mLの最終濃

50

度のLPS(サルモネラ・アボルトゥス・エクイ(*Salmonella abortus equi*)由来のもの、Sigmaカタログ番号L-1887, St. Louis, MO., USA)で刺激する。本明細書に提供される化合物をDMSO(Sigma)に溶解させ、使用直前に培養培地にさらに希釈する。全てのアッセイにおける最終DMSO濃度を約0.25%とすることができる。LPS刺激の1時間前に、化合物を細胞に添加する。その後、細胞を、37℃、5%CO₂で18~20時間インキュベートし、その後、上清を回収し、培養培地で希釈し、TNF α レベルについて、ELISA(Endogen, Boston, Mass., USA)によりアッセイする。最高値を100%に制限し、最低値を0%に制限し、可変勾配を許容する、非線形回帰シグモイド用量応答(GraphPad Prism v3.02)を用いて、IC₅₀を計算する。

【0513】

(6.2.2 腫瘍細胞アッセイ)

(材料及び方法)

細胞株及び細胞培養:細胞株をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(American Type Culture Collection)(ATCC)から購入し、ATCCによって推奨される培養培地中で維持した。使用された又は使用し得る卵巣癌細胞株としては、以下のものが挙げられる: Ovar-3、Ovar-4、Ovar-5、Oncar-8、及びCaov-3。使用された又は使用し得る多発性骨髄腫(MM)細胞株としては、以下のものが挙げられる: NCI-H929、LP-1、MM1.s、U266B1、DF-15、及びRPMI-8226ヒトMM由来細胞株。H929親細胞(H929)を、増加濃度のREVLIMID(登録商標)に、最低5カ月間連続して暴露させることにより、REVLIMID(登録商標)抵抗性細胞株H929/R1、H929/R2、H929/R3、及びH929/R4を樹立した。H929親細胞を0.1%DMSOに連続して暴露させることにより、対照細胞株H929/Dを樹立した。樹立されたH929/R1、H929/R2、H929/R3、及びH929/R4に、3日に1回、10 μ MのREVLIMIDを添加したのに対し、H929/Dに、3日に1回、0.1%DMSOを添加した。肝細胞癌、乳癌、肺癌、及びメラノーマ細胞株を、商業的供給源(ATCC、DSMZ、HSRRB)から購入し、10%胎仔ウシ血清を含むRPMI1640又はDMEM中、37℃、5%CO₂で通常通り維持した。使用された又は使用し得る肝細胞癌(HCC)細胞株としては、以下のものが挙げられる: Hep3B、HepG2、HuH-7、PLC-PRF-5、SK-HEP-1、SNU-182、SNU-387、SNU-398、SNU-423、SNU-449、及びSNU-387。

【0514】

(TORキナーゼ阻害剤を第二の活性剤と組み合わせて用いた細胞増殖阻害の相乗効果の測定)

細胞生存アッセイを、最初に、TORキナーゼ阻害剤及び個々の第二の活性剤を用いて行い、後の組合せ研究のための用量範囲を決定した。TORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤の同様の効力を維持するために、最大の組合せ用量を、希釈時に1:1又は1:10の定比として、各々の化合物のおおよそのIC₅₀から始めた。TORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤を各々、最終濃度0.2%のDMSOを含む1つのウェルに(3連で)添加した。3連の同じプレートにおいて、該細胞を、TORキナーゼ阻害剤及び各々の第二の活性剤で同時に又は順次処理した(0.2%DMSOを含む)。化合物処理によって影響を受けた細胞の数をDMSO対照(100%生存率)に対して標準化し、データをCalcuSynソフトウェア(V2.1, Biosoft)にインポートした。Chou-TalalayのCI法によるCalcuSynを数学的なモデリング及びシミュレーションとともに用いる組合せ指数(CI)により、相乗効果を定量した。CI値は、この値が0.1~0.3の場合、強い相乗効果を示し、0.3~0.7の場合、相乗効果を示し、0.7~0.85の場合、中程度の相乗効果を示し、0.85~0.90の場合、わずかな相乗効果を示し、0.90~1.10の場合、ほぼ相加的であることを示す(Trends Pharmacol. Sci. 4, 450-454, 1983)。ED₅₀は、50%成長阻害が達成される中央値有効用量である。

【0515】

(MM細胞株のための代替の細胞生存アッセイ)

細胞密度及び生存率を、Vi-セルXR細胞生存アナライザー(Beckman Coulter)を用いてモニタリングした。いったん、細胞生存率が>90%になり、細胞密度が~5 \times 10⁵細胞/mL(対数期)になれば、細胞を、TORキナーゼ阻害剤及び/又は第二の活性剤の表示された濃度で、ビヒクル(DMSO)の最終濃度0.1%でインキュベートした。組合せ研究のために、TORキナ

10

20

30

40

50

ーゼ阻害剤及び第二の活性剤を3連の細胞に同時に添加した。細胞増殖を、処理の5日後に、固定されていない細胞に対するフローサイトメトリーにより、及び生存評価のための7-アミノアクチノマイシンD(7AAD)(Molecular Probes, Carlsbad, CA, USA) 排出(0.25%の最終色素濃度)を用いて決定した。フローサイトメトリーを用いて、標的細胞にゲートを掛け、7AAD陰性細胞及び7AAD陽性細胞を測定した。染色された細胞を、標準的なBD FACS Array Systemソフトウェア(BDBiosciences, Palo Alto, CA)を用いて、FACS Arrayフローサイトメーターで解析した。生存細胞(7AAD陰性)のパーセンテージを、ビヒクル(DMSO)対照で処理した細胞と比べて計算した。単一の化合物処理(別々のTORキナーゼ阻害剤と第二の活性剤)について、3連の平均値をプロットし、IDBS製のソフトウェアXLfitを用いて、 IC_{50} 値を得た。XLfitで IC_{50} を決定するのに使用された式は、モデル番号205であった。これは、4パラメータロジスティックモデル又はシグモイド用量応答モデルを用いて、 IC_{50} 値を計算するものである。結果を、表2、3、4、5、及び6に示す。

【0516】

表1. 使用されたヒトMM細胞株

【表13】

細胞株	感受性	分類
LP-1	dexに抵抗性	cMyc, MMSET, p53mut, p18mut
DF15	感受性	cMAF/MAB
U266	感受性	CD-1, cMyc, p53mut, RBdel
RPMI8266	レナリドミドに抵抗性	cMyc, cMAP/MAB, K-RAS, p53Mut, CD-2
H929	感受性	cMyc, MMSET, N-RAS, p18mut
H929/D	感受性	cMyc, MMSET, N-RAS, p18mut
H929/R1	レナリドミドに抵抗性	cMyc, MMSET, N-RAS, p18mut
H929/R2	レナリドミドに抵抗性	cMyc, MMSET, N-RAS, p18mut
H929/R3	レナリドミドに抵抗性	cMyc, MMSET, N-RAS, p18mut
H929/R4	レナリドミドに抵抗性	cMyc, MMSET, N-RAS, p18mut
MM1.s	感受性	cMAF/MAB

【0517】

表2. 選択されたMM細胞株における化合物1とデキサメタゾンの組合せ研究

【表14】

細胞株	組合せ (1:1) IC_{50} (μ M)	CI @ ED_{50}	相乗効果
LP-1	0.38	0.6	相乗効果
DF15	0.0073	0.52	相乗効果
U266	0.083	0.52	相乗効果
RPMI8226	0.0003	0.053	非常に強い
H929	0.044	0.29	強い相乗効果
H929D	0.0986	0.50	相乗効果
H929/R1	0.2	0.47	相乗効果
H929/R4	0.066	0.25	強い相乗効果
MM1S	0.00017	0.069	非常に強い

【0518】

表3. 選択されたMM細胞株における化合物1とレナリドミドの組合せ研究

【表 1 5】

細胞株	組合せ (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	相乗効果
RPMI8226	0.144	0.69	中程度の相乗効果
H929	0.148	0.54	相乗効果
MM1S	0.094	0.83	中程度の相乗効果
LP-1	0.410	0.56	相乗効果
DF15	0.074	0.68	相乗効果
U266	0.210	0.72	適度の相乗効果
H929/D1	0.130	0.58	相乗効果
H929/R1	0.420	1.19	わずかな拮抗効果
H929/R4	0.430	0.45	相乗効果

10

【 0 5 1 9 】

表4. 選択されたMM細胞株における化合物1とボマリドミドの組合せ研究

20

【表 1 6】

細胞株	組合せ (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	相乗効果
H929	0.04	0.74	相乗効果
H929/D1	0.04	0.49	相乗効果
H929/R1	0.14	0.52	相乗効果
H929/R2	0.09	0.65	相乗効果
H929/R3	0.14	0.35	相乗効果
H929/R4	0.17	0.42	相乗効果

30

【 0 5 2 0 】

表5. 選択されたMM細胞株における化合物2とレナリドミドの組合せ研究

【表 1 7】

細胞株	組合せ (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	相乗効果
H929	0.06	0.58	相乗効果
H929/D1	0.08	0.59	相乗効果
H929/R1	0.12	0.83	相乗効果
H929/R2	0.17	0.77	相乗効果
H929/R3	0.23	N/A	相乗効果なし
H929/R4	0.22	N/A	相乗効果なし

40

N/A = 不適用、レナリドミドの増殖曲線が負の勾配を有していたので、CIが計算されなか

50

った。

【 0 5 2 1 】

表6. 選択されたMM細胞株における化合物2とボマリドミドの組合せ研究

【 表 1 8 】

細胞株	組合せ (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	相乗効果
H929	0.02	0.30	相乗効果
H929/D1	0.03	0.35	相乗効果
H929/R1	0.11	0.60	相乗効果
H929/R2	0.12	0.71	相乗効果
H929/R3	0.94	0.53	相乗効果
H929/R4	0.18	0.64	相乗効果

【 0 5 2 2 】

(多発性骨髄腫細胞における抵抗性の獲得に対する化合物1及びレナリドミド処理の効果)

応答性骨髄腫細胞株の連続的なレナリドミド処理は、レナリドミド抵抗性骨髄腫細胞株の発生をもたらす(Lopez-Girona Aらの文献、Leukemia 26(11):2326-2335, 2012を参照されたい)。ここでは、抵抗性の獲得に対するレナリドミドと組み合わせた化合物1の効果をインビトロで評価した。H929細胞を、10mLの十分な培地中に、フラスコ1mL当たり300,000細胞の密度で、3連でプレーティングした。レナリドミド、化合物1、又はレナリドミドと化合物1との組合せを表示された濃度(図1A参照)で培養培地に添加した。3~4日毎に、細胞を計数し、生存をヨウ化プロピジウム染色及びフローサイトメトリーによって評価し、古い培地を除去し、細胞を培地で2回洗浄し、その後、同じ新しい薬物処理を含む、新しい十分な培地中に、フラスコ1mL当たり300,000細胞の密度で再びプレーティングした。化合物1とレナリドミドとの共処理は、単剤処理と比較して、どちらかの薬剤に対する抵抗性H929細胞の出現を効果的に阻止した(図1A)。

【 0 5 2 3 】

セレブロンタンパク質が~50%低下しているレナリドミド抵抗性H929細胞株(H929 R10-1~4)を作製した(Lopez-Girona Aらの文献、Leukemia 26(11):2326-2335, 2012を参照されたい)。単剤の化合物1は、セレブロンレベルとは無関係に、これらの抵抗性細胞株に対する強力な抗増殖効果を示した。さらに、レナリドミド、デキサメタゾン、又はボマリドミドと組み合わせると、化合物1は、レナリドミド感受性骨髄腫細胞株とレナリドミド抵抗性骨髄腫細胞株の両方において相乗効果を示した(表5~6)。これは、インビトロでの多発性骨髄腫細胞株における化合物2の活性が、セレブロンタンパク質レベルとは無関係であることを示している。

【 0 5 2 4 】

(多発性骨髄腫細胞における抵抗性の獲得に対する化合物2及びレナリドミド(lenolidomide)処理の効果)

連続的なレナリドミド処理は、応答性骨髄腫細胞株における獲得された抵抗性の出現を引き起こす。抵抗性の獲得に対する化合物2の効果をインビトロで評価した。H929細胞を、10mLの十分な培地中に、フラスコ1mL当たり300,000細胞の密度で、2連でプレーティングした。レナリドミド、化合物2、又はレナリドミドと化合物2との組合せを表示された濃度(図1B参照)で培養培地に添加した。3~4日毎に、細胞を計数し、生存をヨウ化プロピジウム染色及びフローサイトメトリーによって評価し、古い培地を除去し、細胞を培地で2回洗浄し、その後、同じ新しい薬物処理を含む、新しい十分な培地中に、フラスコ1mL当たり300,000細胞の密度で再びプレーティングした。化合物2とレナリドミドとの共処理は

、どちらかの薬剤に対する抵抗性の出現を効果的に阻止した(図1B)。

【0525】

セレブロンタンパク質が～50%低下しているレナリドミド抵抗性H929細胞株(H929 R10-1～4)を作製した(Lopez-Girona Aらの文献、Leukemia 26(11):2326-2335, 2012を参照されたい)。単剤の化合物2は、セレブロンレベルとは無関係に、これらの抵抗性細胞株に対する強力な抗増殖効果を示した。さらに、レナリドミド又はボマリドミドと組み合わせると、化合物2は、レナリドミド感受性骨髄腫細胞株とレナリドミド抵抗性骨髄腫細胞株の両方において相乗効果を示した(表2～4)。これは、インビトロでの多発性骨髄腫細胞株における化合物1の活性が、セレブロンタンパク質レベルとは無関係であることを示している。

10

【0526】

(肝細胞細胞株のための細胞生存アッセイ)

TORキナーゼ阻害剤及び第二の薬剤を、音響ディスペンサー(EDC Biosystems)を介して、空の384ウェル透明平底黒色ポリスチレンTC処理プレート(Cat#3712, Corning, MA)に添加した。TORキナーゼ阻害剤を、9つの濃度になるよう、プレートの横方向に連続3倍希釈し、第二の薬剤を、7つの濃度になるよう、プレートの下方向に連続3倍希釈した。該2剤の直交滴定を行って、化合物の63の異なる組合せを作出した。両方の化合物を単独でも添加し、単剤としてのその影響を決定した。DMSO(化合物なし)を100%生存及びバックグラウンド(細胞なし)用の対照として用いた。最終的なアッセイDMSO濃度は0.2%(v/v)とした。細胞成長が、培養4日後に、アッセイの線形検出範囲内にあることを保証するために、細胞を、化合物の上に最適化された密度で直接添加した。その時点で、製造者の標準的な操作手順を用いてPromega製のCellTiter-Glo発光細胞生存アッセイ(Cat#G7573, Promega, WI)を用いて、細胞生存を決定した。バックグラウンド減算発光カウントを、DMSO処理対照細胞に対する細胞生存のパーセンテージに変換した。4パラメータロジスティックモデル/シグモイド用量応答モデル[$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$]を用いて、各々の濃度での対照データのパーセンテージをフィッティングすることにより、用量応答曲線をXLFit4(IDBS, UK)を用いて作成した。細胞株に対する該2剤の組合せ効果を評価するために、その組合せ応答を該2剤単独の理論上の相加応答と比較することにより、データを解析した。2剤(A及びB)の予想される相加効果を、部分積法(fractional product method)(Webb 1961): $(fu)A, B = (fu)A \times (fu)B$ (式中、fu = 処理によって影響されない部分)を用いて計算した。組合せの相乗効果は、組合せで影響を受けない観察された部分が(fu)A, B未満である場合に決定され、一方、相加効果は、組合せで影響を受けない観察された部分 = (fu)A, Bである場合に決定される。結果を表7に示す。

20

30

【0527】

表7. 選択されたHCC細胞株におけるTORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤とレナリドミドとの組合せ

【表19】

HCC 細胞株	組合せ	相乗効果
HepG2	化合物1+レナリドミド	弱い相乗効果

40

【0528】

(ヒト肝細胞癌足場非依存性成長アッセイにおける化合物1のレナリドミドとの組合せ効果)

【0529】

(概要)

足場非依存性成長(AIG)に対する化合物1の効果を、2つのヒト肝細胞癌細胞株HepG2及びSK-Hep-1におけるコロニー形成アッセイによって評価した。化合物1は、0.1～100 μMの濃度で、両方の細胞株における用量依存的かつ有意な抗コロニー形成活性を示した。化合物1は、両方の細胞株におけるコロニー形成をレナリドミドと相乗的に阻害した。

【0530】

50

(研究目的)

本研究の目的は、2つのヒト肝細胞癌細胞株における腫瘍細胞足場非依存性成長に対する化合物1及び化合物1とレナリドミドとの組合せの直接的な効果を評価することであった。この評価は、コロニー形成アッセイで行われた。

【0531】

(材料及び方法)

細胞株/細胞。ヒト細胞株HepG2及びSK-Hep-1細胞は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC; Manassas, VA)から入手した。細胞を、10%Premium FBS(Lonza, Walkersville, MD)を含むDMEM(ダルベッコの改変イーグル培地)(Mediatech; Manassas, VA)中で培養した。

10

【0532】

(実験手順)

(1)単剤コロニー形成アッセイ。ノーベル寒天(1.2グラム; BD; Franklin Lakes, NJ)を100-mL滅菌ボトル中に入れた。滅菌水(100mL)を添加し、寒天が沸騰するまでマイクロ波照射した。等量の寒天及び2×RPMI培地(ECE Scientific; Doylestown, PA)を混合し、300 µLを24ウェル平底プレート(BD; Franklin Lakes, NJ)の各々のウェルに移した。寒天が固化するまで、プレートを4 で保持した。HepG2細胞及びSK-Hep-1細胞の培養物を回収し、培養培地に 3.6×10^3 細胞/mLで再懸濁させた。等量の寒天、2×RPMI、及び細胞懸濁物(1:1:1)を滅菌チューブ中で混合し、500 µL/ウェルをすぐに24ウェルプレートに移した。寒天が固化するまで、プレートを4 で保持した。化合物又はDMSOを含む培養培地(500 µL)を各々のウェルに添加した(各々の処理についての最終DMSO濃度を0.2%とした)。化合物1を、0.1、0.3、1、3、10、及び30 µMの最終濃度で試験した。細胞の処理は、3連で設定した。細胞を、37 °C、5%CO₂雰囲気中で、8~10日間インキュベートした。各々のウェルの写真(倍率2倍)を、Nikon DXM1200デジタルカメラ及びNikon ACT1ソフトウェアを用いて撮影し、TIFFファイルとして保存した。ImageQuant TL(GE Healthcare; Piscataway, NJ)コロニーカウントソフトウェアを用いて、コロニーを計数した。(2)組合せ研究コロニー形成アッセイ。ノーベル寒天(1.2グラム; BD; Franklin Lakes, NJ)を100-mL滅菌ボトル中に入れた。滅菌水(100mL)を添加し、寒天が沸騰するまでマイクロ波照射した。等量の寒天及び2×RPMI培地(ECE Scientific; Doylestown, PA)を混合し、300 µLを24ウェル平底プレート(BD; Franklin Lakes, NJ)の各々のウェルに移した。寒天が固化するまで、プレートを4 で保持した。HepG2細胞及びSK-Hep-1細胞の培養物を回収し、培養培地に 3.6×10^3 細胞/mLで再懸濁させた。等量の寒天、2×RPMI、及び細胞懸濁物(1:1:1)を滅菌チューブ中で混合し、500 µL/ウェルをすぐに24ウェルプレートに移した。寒天が固化するまで、プレートを4 で保持した。化合物又はDMSOを含む培養培地(500 µL)を各々のウェルに添加した(各々の処理についての最終DMSO濃度を0.2%とした)。細胞を、次の通りに、単一の処理で処理した:化合物1を、0.1及び0.3 µMの最終濃度で試験した。細胞の処理は、3連で設定した。細胞を、37 °C、5%CO₂雰囲気中で、8~10日間インキュベートした。各々のウェルの写真(倍率2倍)を、Nikon DXM1200デジタルカメラ及びNikon ACT1ソフトウェアを用いて撮影し、TIFFファイルとして保存した。ImageQuant TL(GE Healthcare; Piscataway, NJ)コロニーカウントソフトウェアを用いて、コロニーを計数した。

20

30

40

【0533】

(データ解析)

コロニー形成の阻害率を、DMSO対照(100%対照)に対して標準化することにより計算した。DMSO対照に対する有意性を、一元配置ANOVA及びダネットの事後検定又は対応のないt検定を用いて、GraphPad Prism v5.01を用いて計算した。組合せ効果を評価するために、組合せ応答を該2剤の理論上の相加応答と比較することにより、3回の独立した実験のデータを解析した。2剤の予想される相加効果(A及びB)を、部分積法(Webb): $(f_u)A, B = (f_u)A \times (f_u)B$ (式中、 f_u = 処理によって影響されない部分)を用いて計算した。組合せの相乗効果は、組合せで影響を受けない観察された部分が $(f_u)A, B$ よりも有意に小さい場合に決定されるが、相加効果は、組合せで影響を受けない観察された部分が $(f_u)A, B$ と等しい場合に

50

決定される。部分的相加効果は、影響を受けない観察された部分が(fu)A,Bよりも有意に大きい場合に生じる。

【 0 5 3 4 】

(結果)

HepG2細胞での単剤処理によるコロニー形成アッセイの結果を図2に示す。0.1、0.3、1、3、10、及び30 μ Mの化合物1で処理されたHepG2細胞は、それぞれ、対照の74、57、33、24、16、及び11%でのコロニー形成の有意な阻害を示した(p値<0.001)。

【 0 5 3 5 】

SK-Hep-1細胞での単剤処理によるコロニー形成アッセイの結果を図3に示す。0.3~30 μ Mの化合物1で処理した後、コロニー形成の有意な阻害(対照の0~45%)がSK-Hep-1細胞で観察された(p値<0.001)。

10

【 0 5 3 6 】

HepG2細胞での化合物1組合せコロニー形成アッセイの結果を図4及び表8に示す。図4は、化合物1とレナリドミドとの全ての組合せで相乗効果があったことを示している(p値0.01~0.001)。

【 0 5 3 7 】

SK-Hep-1細胞での化合物1組合せコロニー形成アッセイの結果を図5及び表9に示す。図5は、0.1 μ Mの化合物1と10 μ Mのレナリドミドとの組合せが、部分相加的であったことを示している(有意ではない)。50 μ Mのレナリドミドを0.1 μ Mの化合物1と組み合わせた場合、相加効果があった。0.3 μ Mの化合物1と10 μ Mのレナリドミドとの組合せは、相加的であったが、0.3 μ MのCCと50 μ Mのレナリドミドとの組合せは、コロニー形成を相乗的に低下させた(p値<0.05)。

20

【 0 5 3 8 】

(結論)

足場非依存性成長に対するレナリドミドと組み合わせた化合物1の効果を、HepG2及びSK-Hep-1細胞におけるコロニー形成アッセイによって評価した。化合物1は、0.1~100 μ Mの濃度で、両方の細胞株における用量依存的かつ有意な抗コロニー形成を示した。

【 0 5 3 9 】

HepG2細胞において、レナリドミドと組み合わせた化合物1は、相乗効果を有していた。

【 0 5 4 0 】

SK-HEP-1細胞において、レナリドミドと組み合わせた化合物1は、部分相加的~相乗的な効果を有していた。

30

【 0 5 4 1 】

表8. 化合物1のHepG2コロニー形成アッセイの結果

【表 2 0】

化合物	コロニー形成 (対照の%)	組合せ効果	理論上の%対照と 比べた実際のp値
0.1 μ Mの化合物1+ 10 μ Mのレナリドミド	46	相乗効果	**
0.1 μ Mの化合物1+ 50 μ Mのレナリドミド	53	相乗効果	**
0.3 μ Mの化合物1+ 10 μ Mのレナリドミド	72	相乗効果	**
0.3 μ Mの化合物1+ 50 μ Mのレナリドミド	74	相乗効果	***

10

【 0 5 4 2 】

HepG2細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データを、DMSOのみで処理した細胞 = 0% 阻害と比べた阻害率として計算した。結果は、n = 3回の3連の実験の平均を表す。部分積法を用いて、化合物組合せの組合せ効果を計算した。対応のないt検定により、理論上の相加性と比べて、***
p < 0.001、** p < 0.01。ns = 有意ではない。

20

【 0 5 4 3 】

表9. 化合物1のSK-Hep-1コロニー形成アッセイの結果

【表 2 1】

化合物	コロニー形成 (対照の%)	組合せ効果	理論上の%対照と 比べた実際のp値
0.1 μ Mの化合物1+ 10 μ Mのレナリドミド	21	部分相加的	ns
0.1 μ Mの化合物1+ 50 μ Mのレナリドミド	34	相加的	ns
0.3 μ Mの化合物1+ 10 μ Mのレナリドミド	39	相加的	ns
0.3 μ Mの化合物1+ 50 μ Mのレナリドミド	50	相乗効果	*

30

40

【 0 5 4 4 】

SK-Hep-1細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データを、DMSOのみで処理した細胞 = 0% 阻害と比べた阻害率として計算した。結果は、n = 3回の3連の実験の平均を表す。部分積法を用いて、化合物組合せの組合せ効果を計算した。対応のないt検定により、理論上の相加性と比べて、* p < 0.05。ns = 有意ではない。

【 0 5 4 5 】

50

(TORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤の活性)

【0546】

例えば、卵巣癌細胞株を用いて、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、細胞生存アッセイで使用する事ができる第二の活性剤の他の例は、例えば、他のIMiD(登録商標)免疫調節薬である。

【0547】

例えば、多発性骨髄腫細胞株を用いて、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、細胞生存アッセイで使用する事ができる第二の活性剤の他の例は、例えば、デキサメタゾン及びIMiD(登録商標)免疫調節薬のうちの1つ又は複数である。

【0548】

例えば、肝細胞癌細胞株を用いて、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、細胞生存アッセイで使用する事ができる第二の活性剤の他の例は、例えば、他のIMiD(登録商標)免疫調節薬である。

【0549】

いくつかの実施例において、第三の活性剤を、上記の細胞生存アッセイで試験したか、又は試験する事ができ、これには、例えば、抗CD-20抗体、例えば、リツキシマブがある。

【0550】

(6.3 インビボアッセイ)

(DLBCL異種移植モデル)

ヒトDLBCL(WSU-DLCL2)癌細胞株をSCID(重症複合免疫不全)マウスに注射する。癌細胞株をインビトロでの培養で増殖させる。 1×10^6 個の細胞をマウスに注射することにより、腫瘍担持動物を作製する。動物への接種の後、腫瘍を特定のサイズにまで成長させておき、その後、無作為に割り付ける。 $100 \sim 400\text{mm}^3$ の範囲の異種移植腫瘍を担持するマウスを1つに集め、様々な処置群に無作為に割り付ける。TORキナーゼ阻害剤及びIMiD(登録商標)免疫調節薬(及び任意に、抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)又はMabThera(登録商標)))を様々な用量レベルで腫瘍担持マウスに投与する。さらに、参照化学療法剤、例えば、CHOP療法(シクロホスファミドとドキシソルピシンとビンクリスチンとプレドニゾンの組合せ)及び陰性対照を研究に含める。投与経路には、皮下(SC)、腹腔内(IP)、静脈内(IV)、筋肉内(IM)、及び経口(PO)が含まれ得る。腫瘍測定値及び体重を研究期間にわたって取得し、罹患及び死亡を記録する。腫瘍を、カリパスを用いて週に2回測定し、腫瘍体積を $W^2 \times L/2$ という式を用いて計算する。

【0551】

(OCI-Ly10 DLBCL異種移植モデル)

OCI-Ly10細胞は、非ホジキンリンパ腫の一種である、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に由来するものである。簡潔に述べると、雌CB.17 SCIDマウスに、 5×10^6 個のOCI-Ly10細胞を皮下接種し、腫瘍を約 $50 \sim 300\text{mm}^3$ にまで成長させておく。よく似た大きさの腫瘍を有する異種移植片を担持するマウスを1つに集め、様々な処置群に無作為に割り付ける。典型的な有効性研究設計は、1以上の化合物を、事前の単剤研究に基づいて、様々な用量レベル及びスケジュールで、腫瘍担持マウスに投与することを含む。腫瘍体積を、カリパスを用いて、約28日の処置の間、週に2回測定し、腫瘍体積を、標準的な方法、例えば、 $W^2 \times L/2$ という式を用いて計算する。腫瘍体積を、任意に、処置後にさらに測定することができる。統計解析を、標準的な統計法を用いて実施する。

【0552】

(6.4 DLBCL臨床プロトコルA)

(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫における新規の組合せ及びリツキシマブの第1B相多施設非盲検研究)

本研究は、組み合わせて、及びリツキシマブと組み合わせて投与したときの、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を有する対象における、TORキナーゼ阻害剤の化合物1、化合物A(3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン)

、及び化合物AA(N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)の第1B相多施設非盲検研究である。

【0553】

本研究の主要な目的は、2剤(doublet)として及びリツキシマブと組み合わせて経口投与したときの、化合物A、化合物1、及び化合物AAの安全性及び忍容性を決定すること、並びに各々の組合せの非忍容用量(NTD)及び最大忍容用量(MTD)を規定することである。本研究の副次的な目的は、各々の薬物組合せの予備的な有効性に関する情報を提供すること、並びに単剤として経口投与した後の及び組み合わせて処置した後の化合物A、化合物1(及びM1代謝物)、及び化合物AAの薬物動態(PK)を特徴付けて、薬物-薬物相互作用を評価することである。

10

【0554】

(研究設計)

本研究は、少なくとも1つの系統の標準療法に失敗した再発性/不応性DLBCLを有する対象において、2剤として、及びリツキシマブと組み合わせた3剤(triplet)として経口投与される、化合物A、化合物1、及び化合物AAの第1B相用量漸増臨床研究である。本研究は、標準的な3+3用量漸増設計を、固定用量のリツキシマブの追加を含むより高用量のコホートとともに用いて、各々の新規薬剤の2つの薬物用量を探索する。治療群には:化合物A+リツキシマブ(A群)、化合物A+化合物1+/リツキシマブ(B群)、化合物A+化合物AA+/リツキシマブ(C群)、及び化合物AA+化合物1+/リツキシマブ(D群)が含まれる。

【0555】

20

治療は全て、28日サイクルで投与される。化合物A、化合物1、及び化合物AAは、連続投与スケジュールで、1日に1回(QD)又は1日に2回(BID)、各々の28日サイクルの1~28日目に経口投与される。リツキシマブは、レジメンに含まれる場合、各々の28日サイクルの1日目にのみ静脈内(IV)投与される標準的な固定用量(375mg/m²)を利用する。3つの化合物は全て、以下を含む2つの用量レベルで探索される:化合物A(2.0及び3.0mg QD)、化合物1(20及び30mg QD)、並びに化合物AA(375及び500mg BID)。B群、C群、及びD群についての最も高い2つの2剤用量レベルは、リツキシマブあり及びリツキシマブなしの2剤を探索するものである。

【0556】

標準的な「3+3」用量漸増設計を用いて、各々の組合せの初回毒性を特定する。対象は、治療責任医師の選択に基づく研究治療群とオープンシロットとに割り当てられる。3人の対象のコホートは、規定の用量増分で研究薬を服用し、3人の評価可能な対象のうちの1人で用量制限毒性(DLT)が見られた場合、コホートを6人の対象にまで拡大する。

30

【0557】

DLT用の評価可能な対象は、化合物A、化合物1、又は化合物AAの計画用量の少なくとも80%をサイクル1で受容し;リツキシマブの計画用量の少なくとも80%をサイクル1で受容し(リツキシマブを含むコホートに限る);かつ少なくとも1用量の任意の研究薬を受容した後に研究薬関連DLTを経験した対象として定義される。DLTのせいではない評価不能な対象は、取り替えられる。任意の用量コホート中の追加の対象は、安全性審査委員会(SRC)の裁量で登録することができる。

40

【0558】

用量は、コホート中の6人の評価可能な対象のうちの2人がサイクル1で薬物関連DLTを経験する場合、非忍容用量(NTD)とみなされる。最大忍容用量(MTD)は、6人の評価可能な対象のうちの0又は1人がサイクル1でDLTを経験するNTD未満の最後の用量レベルと定義される。6例のDLTのうちの2例が、いずれかの組合せによって最初の用量レベルで観察される場合、より低用量の組合せをSRCの裁量で探索することができる。化合物1の中間用量(NTDとNTD前の最後の用量レベルの間の用量)を評価して、組合せのMTDを正確に決定することができる。

【0559】

用量漸増の終了後、選択された組合せ治療群を、1群当たり最大約20人の対象にまで拡

50

大することができる。拡大は、用量漸増フェーズで確定されたMTDで、又は研究データの再検討に基づいて別の忍容可能な組合せ用量レベルで行うことができる。

【 0 5 6 0 】

遺伝的異常、遺伝子発現、及び治療活性のバイオマーカーの解析用のペアの腫瘍生検は、用量漸増フェーズでは任意であるが、用量拡大フェーズでは必須である。

【 0 5 6 1 】

研究集団は、少なくとも1つの標準的な第一選択治療レジメンの後に疾患が進行した、再発性又は不応性DLBCLを有する18歳以上の男女からなる。事前の自己幹細胞移植(登録の3カ月前よりも前)が認められる。

【 0 5 6 2 】

登録には、約24カ月(用量漸増に18カ月、拡大に6カ月)かかると予想される。積極的治療及び治療後の経過観察の終了には、さらに6～12カ月かかると予想される。研究全体は、約3年続くと予想される。

【 0 5 6 3 】

この第1b相研究で探索されることになる用量レベルを以下に示す：

【表 2 2】

用量 レベル	A群		B群			C群			D群		
	化合物A (mg/ 1日1回)	Ritux (mg/m ² D1q28)	化合物A (mg 1日1回)	化合物1 (mg 1日1回)	Ritux (mg/m ² D1q28)	化合物A (mg/ 1日2回)	化合物AA (mg 1日1回)	Ritux (mg/m ² D1q28)	化合物1 (mg 1日1回)	化合物AA (mg 1日2回)	Ritux (mg/m ² D1q28)
1	2	375	2	20		2	375		20	375	
2a			2	30		2	500		20	500	
2b			2	30	375	2	500	375	20	500	375
3a			3	30		3	500		30	500	
3b	3	375	3	30	375	3	500	375	30	500	375

【 0 5 6 4 】

非許容毒性が用量レベル1で生じた場合、化合物A(1mg QD)及び化合物1(15mg QD)の開始用量の1段階の低下が認められる。化合物AAの開始用量の低下は計画されない。

【 0 5 6 5 】

A群及びC群については、化合物Aの用量を低下させ；D群については、化合物1の用量を低下させる。B群については、安全性審査委員会(SRC)が、2剤中の2つの薬物のうちのどちらの用量を低下させるべきかを決定する。

【 0 5 6 6 】

A群(化合物A + リツキシマブ)では、化合物Aだけが漸増するので、用量漸増は、用量レベル1から3bにまで進む。B群、C群、及びD群では、いったん用量レベル2a(2剤)をクリアすれば、用量レベル2b(2剤 + リツキシマブ)及び3a(リツキシマブなしの2剤の用量漸増)を同時に登録することができる。用量レベル3bに移行するためには、用量レベル2bと3aの両方をクリアしなければならない。

【 0 5 6 7 】

化合物A、化合物1、及び化合物AAを毎日投与し、リツキシマブを各々の28日サイクルの1日目に投与する。用量漸増フェーズと用量拡大フェーズの両方について、単独及び組合せの各々の薬物のPK及びPD評価を容易にするために、投与スケジュールの若干の変更をサイクル1で行う。サイクル2から始めて、それ以後、全ての経口薬を1日目に開始して28日目まで継続し、リツキシマブを1日目に投与する。

【 0 5 6 8 】

サイクル1での研究薬の投与を以下に記載する：

【0569】

B群では:化合物1をサイクル1の1日目に開始し、その後、PK及びPDサンプリングを行い、28日目まで継続する。化合物Aをサイクル1の2日目に開始して28日目まで継続する。リツキシマブをサイクル1の8日目に投与する。

【0570】

C群では:化合物Aをサイクル1の1日目に開始し、その後、PK及びPDサンプリングを行い、28日目まで継続する。化合物AAをサイクル1の2日目に開始して28日目まで継続する。リツキシマブをサイクル1の8日目に投与する。

【0571】

D群では:化合物1をサイクル1の1日目に開始し、その後、PK及びPDサンプリングを行い、28日目まで継続する。化合物AAをサイクル1の2日目に開始して28日目まで継続する。リツキシマブをサイクル1の8日目に投与する。

10

【0572】

第一の用量を1日目に任意のコホートで投与した後、対象を少なくとも28日間観察し、その後、次のより大きなプロトコル規定用量コホートを開始することができる。研究薬の対象内用量漸増は、サイクル1では許可されないが、SRCによって承認された場合、サイクル1以降のサイクルでは許可され得る。毒性による一方又は両方の薬物の用量低下及び一時的中断は認められるが、サイクル1での用量低下はDLTに相当する。

【0573】

疾患進行の兆候、非許容毒性、又は対象/医師による脱落の決定がある場合、研究治療を中止することができる。対象は、疾患進行以降、治験責任医師の裁量で研究薬を受容し続けることができる。

20

【0574】

用量漸増時に登録されることになる対象の推定総数は、コホートサイズに応じて、約50~100人である。約30~60人の追加の対象(選択されるレジメン当たり10~20人)を、安全性、PK、PD、及び予備的な抗腫瘍効果について、拡大フェーズで評価する。

【0575】

対象を、サイクル6までの各2サイクルの後ごとに、サイクル12までの各3サイクルの後ごとに、及びその後、6カ月毎に、有効性について評価する。治療を受けた全ての対象が有効性解析に含まれる。主要な有効性変数は、腫瘍応答率である。腫瘍応答は、NHL/DLBCLの国際ワークショップ基準(IWC)に基づいて、治験責任医師によって決定される。

30

【0576】

本研究の安全性変数には、有害事象(AE)、安全性臨床検査変数、12誘導心電図(ECG)、左室駆出率(LVEF)評価、身体検査、バイタルサイン、研究治療への暴露、併用薬の評価、及び妊娠の可能性がある女性に対する妊娠検査(FCBP)が含まれる。

【0577】

用量漸増時に、より高い用量レベルを評価するか、又はMTDを宣言するかのいずれかの決定が、所与の用量コホートについての全ての入手可能な臨床的及び実験的安全性データの審査に基づいて、SRCによって決定される。

【0578】

SRCは、コホート拡大用の対象となる治療レジメンの用量及びスケジュールも選択する。1以上のレジメンをコホート拡大用に選択することができる。SRCは、研究の全体を通して、定期的に、安全性データを審査し続け、適切な場合、研究継続及び用量変更についての勧告を行う。

40

【0579】

化合物A、化合物1、及び化合物AAの濃度-時間プロファイルを、単剤としての研究薬の投与後に及び組合せ治療後に回収される連続血液試料から決定する。

【0580】

化合物AのPKに対する化合物AAの効果と同様、化合物1及びM1のPKに対する化合物A及び化合物AAの効果を評価する。化合物A、化合物1、及びM1代謝物、並びに化合物AAの全身暴

50

露を、安全性、PD、及び活性の結果と相互に関連付ける。

【0581】

(6.5 臨床プロトコルB)

(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫における新規の組合せ及びリツキシマブの第1B相多施設非盲検研究)

本研究は、組み合わせて、及びリツキシマブと組み合わせて投与したときの、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を有する対象における、TORキナーゼ阻害剤の化合物1、化合物A(3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン)、及び化合物AA(N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)の第1B相多施設非盲検研究である。

10

【0582】

本研究の主要な目的は、2剤として及びリツキシマブと組み合わせて3剤として経口投与したときの、化合物A、化合物1、及び化合物AAの安全性及び忍容性を決定すること、リツキシマブと組み合わせて投与したときの化合物Aの安全性及び忍容性を決定すること、並びに各々の組合せの非忍容用量(NTD)及び最大忍容用量(MTD)並びに/又は推奨される第2相用量(RP2D)を規定することである。本研究の副次的な目的は、各々の薬物組合せの予備的な有効性に関する情報を提供すること、並びに単剤として組合せ経口投与した後の化合物A、化合物1、及び化合物AAの定常状態薬物動態(PK)を特徴付けることである。

【0583】

(研究設計)

20

本研究は、少なくとも1つの系統の標準療法に失敗した再発性/不応性DLBCLを有する対象において、2剤として、及びリツキシマブと組み合わせた3剤、並びに化合物A+リツキシマブの2剤として経口投与される、化合物A、化合物1、及び化合物AAの第1b相用量漸増及び用量拡大臨床研究である。本研究の用量漸増フェーズは、標準的な3+3用量漸増設計を、固定用量のリツキシマブの追加を含むより高用量のコホートとともに用いて、各々の新規薬剤の1以上の薬物用量を探索し、その後、選択された対象となるコホートを拡大する。より高い用量レベルに到達しない場合、リツキシマブの追加を2剤 MTDで評価することもできる。治療群には:化合物A+化合物1+/リツキシマブ(A群)、化合物A+化合物AA+/リツキシマブ(B群)、化合物AA+化合物1+/リツキシマブ(C群)、及び化合物A+リツキシマブ(D群)が含まれる。

30

【0584】

治療は全て、最初、28日サイクルで投与される。化合物A、化合物1、及び化合物AAは、最初、連続投与スケジュールで、1日に1回(QD)又は1日に2回(BID)のいずれかで、各々の28日サイクルの1~28日目に経口投与される。リツキシマブは、レジメンに含まれる場合、各々のサイクルで1回だけ、375mg/m²の標準的な固定静脈内(IV)用量として、サイクル1の8日目及び各々の後続のサイクルの1日目に投与される。3つの化合物は全て、以下を含む1つ又は2つの用量レベルで探索される:化合物A(2.0及び3.0mg QD)、化合物1(20及び30mg QD)、並びに化合物AA(500mg BID)。最も高い2つの2剤用量レベル(又はより低い用量レベルの場合、MTD)は、リツキシマブとの組合せを探索するものである。

【0585】

40

標準的な「3+3」用量漸増設計を用いて、各々の組合せの初回毒性を特定する。対象は、治療責任医師の選択に基づく研究治療群とオープンスロットとに割り当てられる。3人の対象のコホートは、規定の用量増分で研究薬を服用し、3人の評価可能な対象のうちの1人で用量制限毒性(DLT)が見られた場合、コホートを6人の対象にまで拡大する。

【0586】

DLT用の評価可能な対象は、化合物A、化合物1、もしくは化合物AAの計画用量の少なくとも80%を、DLTを経験することなく、サイクル1で受容し、かつリツキシマブの計画用量の少なくとも80%を; DLTを経験することなく、サイクル1で受容した(リツキシマブを含むコホートに限る)か、又は少なくとも1用量の任意の研究薬を受容した後にDLTを経験した対象として定義される。評価不能な対象は、取り替えられる。任意の用量コホート中の

50

追加の対象は、安全性審査委員会(SRC)の裁量で登録することができる。

【0587】

用量は、コホート中の6人の評価可能な対象のうちの2人がサイクル1で薬物関連DLTを経験する場合、NTDとみなされる。MTDは、6人の評価可能な対象のうちの0又は1人がサイクル1でDLTを経験するNTD未満の最後の用量レベルと定義される。6例のDLTのうちの2例が、いずれかの組合せによって最初の用量レベルで観察される場合、より低用量の組合せをSRCの裁量で探索することができる。研究薬の中間用量(NTDとNTD前の最後の用量レベルの間の用量)を評価して、組合せのMTDを正確に決定することができる。サイクル中の研究薬の全体の暴露を低下させる別のスケジュールも忍容性について評価することができる。

【0588】

用量漸増の終了後、選択された組合せ治療群を、1群当たり最大約20人の対象にまで拡大することができる。拡大は、用量漸増フェーズで確定されたMTDで、又は研究データの再検討に基づいて別の忍容可能な組合せ用量レベルで行うことができる。

【0589】

遺伝的異常、RNA及びタンパク質発現、並びに治療活性のバイオマーカーの解析用のペアの腫瘍生検は、用量漸増フェーズでは任意であるが、用量拡大フェーズでは必須である。

【0590】

研究集団は、18歳以上の男女からなり、化学療法感受性患者において、少なくとも2つの事前の標準的な治療レジメン及び自己幹細胞移植(ASCT)の後に疾患が進行した、再発性又は不応性DLBCLを有する者が適格である。登録には、ASCT前の選択された高リスク対象及び別の理由でASCTに適格ではない対象も含まれる。

【0591】

(組み入れ基準:)

本研究に登録されるために、対象は、以下の基準を全て満たさなければならない:(1)研究に関連する評価又は手順を行う前に、インフォームドコンセントの文書を理解し、それに自発的に署名する;(2)解析のための保存用腫瘍組織を回収することに同意する(万一、保存用組織が入手可能でない場合、スポンサーによって特例が認められてもよい);(3)遺伝子解析及びバイオマーカー評価(拡大コホートのみ)用のペアの腫瘍生検(スクリーニング及び治療時)を受けることに同意する(特別な状況下では、この要件の免除が与えられてもよい);(4)化学療法感受性患者における少なくとも2つの事前の標準的な治療レジメン(例えば、R-CHOP又は同様の第一選択レジメン及び少なくとも1つの第二選択救済レジメン)並びにASCTの後に、組織学的に又は細胞学的に確認された、再発性又は不応性DLBCL(形質転換した低悪性度リンパ腫を含む)を有する18歳以上の男女。ただし、以下を除く:(i)原発性不応性疾患、第一選択の治療後12カ月以内の再発、Bcl-2/Myc遺伝子再構成もしくは過剰発現を有する「ダブルヒット」リンパ腫、又は再発時の高いIPIスコア(2,3)と定義される、予後不良のASCT前の状況の対象;(ii)ASCTを拒否しているか、又は治験責任医師の判断により、別の理由でASCTに適切ではない、65歳を超える対象;(5)少なくとも1つの測定可能な疾患の部位(長軸で $>1.5\text{cm}$ 又は長軸と短軸の両方で $>1.0\text{cm}$);(6)0又は1のECOG P S;(7)対象は、以下の検査値を有していなければならない:(i)7日間、成長因子のサポートなしで、 1.5×10^9 個/L以上の絶対好中球数(ANC);(ii)8g/dL以上のヘモグロビン(Hgb);(iii)7日間(ペグフィルグラスチムを受容した場合、14日間)、輸血なしで、 50×10^9 個/L以上の血小板(plt);(iv)正常範囲内の又はサプリメントで修正可能なカリウム;(v)正常の上限(ULN)の2.5倍以下、又は肝腫瘍が存在する場合、ULNの5.0倍以下のAST/SGOT及びALT/SGPT;(vi)ULNの1.5倍以下の血清ビリルビン;(vii)コッククロフト・ゴールト式を用いて、50mL/分以上の推定血清クレアチニンクリアランス;(8)妊娠の可能性のある女性(FCBP)(妊娠の可能性のある女性は、1)子宮摘出術(子宮の外科的摘出)も、両側卵巢摘出術(両方の卵巢の外科的摘出)も受けていないか、又は2)少なくとも連続24カ月の間に自然に月経が閉止していない(すなわち、それまでの連続24カ月の間の任意の時点で月経があった)性的に成熟した女性であり:(i)研究の全体を通して、及び研究薬の最後の投与から最大28日間、

10

20

30

40

50

少なくとも2つの効果的な避妊方法(経口型、注射型、又は埋め込み型ホルモン避妊薬;卵管結紮術;子宮内器具;殺精子剤入りのバリア型避妊具;又は精管切除術を受けたパートナー)(このうちの1つはバリアでなければならない)を使用することに同意し;(ii)スクリーニング時に血清妊娠検査が陰性(少なくとも25mIU/mLの感度)であり;(iii)研究治療のサイクル1の-1日目に先立つ72時間以内に血清又は尿妊娠検査(治験責任医師の裁量)が陰性であり(スクリーニング血清妊娠検査は、それに先立つ72時間以内に実施される場合、-1日目の研究治療に先立つ検査として使用することができることに留意されたい);(iv)研究薬の最後の投与から28日間妊娠を回避し;(v)研究期間中の妊娠検査の継続に同意しなければならない;(9)男性は完全な禁欲を順守するか、又は妊婦もしくは妊娠の可能性がある女性との性的接触時にコンドーム(ラテックス製コンドームが推奨される)を使用することに同意しなければならない;精管切除に成功している場合でも、本研究への参加中、投与中断時、及び研究薬の中止後、少なくとも28日間、妊娠を避ける;(10)化合物Aを受容する治療群に登録される全ての対象は:(i)(研究薬)IPに催奇形性リスクの可能性があり得ることを理解し;(ii)IPの服用中、及びIPの中止後、少なくとも28日間、血液又は精子の提供を控えることに同意し;(iii)IPを他人と共有しないことに同意し;(iv)妊娠予防及び胎児暴露のリスクについての助言を受け、PPRMPの要求に同意しなければならない;(11)研究診察スケジュール及び他のプロトコル要件を忠実に守ることができる。

【0592】

(除外基準:)

以下のいずれかが存在すると、対象は登録から除外される:(1)症候性の中樞神経系関与;(2)既知の症候性の急性又は慢性膵炎;(3)医学的管理にもかかわらず持続するNCI CTCAEグレード2以上の下痢又は吸収不良;(4)NCI CTCAEグレード2以上の末梢神経障害;(5)以下のいずれかを含む、心臓機能の障害又は臨床的に有意な心臓疾患:(i)MUGA又はECHOにより決定したとき、45%を下回るLVEF;(ii)完全左脚ブロック又は2束ブロック(iii)先天性QT延長症候群;(iv)持続的な又は臨床的に意義のある心室性不整脈;(v)スクリーニングECGで460ミリ秒を上回るQTcF(3回の記録の平均);(vi)研究薬開始前の3カ月以内の不安定狭心症又は心筋梗塞;(vii)0.4ng/mlを上回るトロポニン-T値又は300pg/mLを上回るBNP(ULNを上回るベースライントロポニン-T又は100pg/mLを上回るBNPを有する対象は適格であるが、心臓保護療法のベースライン評価及び最適化のために試験への登録の前に心臓専門医の評価を受けなければならない);(6)積極的治療を受けている糖尿病の対象、又は以下のいずれかを有する対象(化合物1を含む群で治療を受ける対象に限る):(i)126mg/dL(7.0mmol/L)以上の空腹時血糖(FBG);(ii)6.5%以上のHbA1c;(7)最初の投与の前3カ月以内の事前のASCT;(8)標準強度又は軽減強度の前処置を伴う事前の同種異系幹細胞移植;(9)研究薬開始前の5半減期以内もしくは4週間以内のどちらかより短い方の、癌に対する事前の全身治療又は治験モダリティ;(10)デュアル型mTORC1/mTORC2阻害剤(化合物1のみ)又はBTK阻害剤(化合物AA群のみ)による前治療(ラパマイシン類似体、PI3K、又はAKT阻害剤、レナリドミド、及びリツキシマブによる前治療が認められる);(11)研究薬開始前の2週間以内に大きい手術を受けた対象(対象は、研究薬の安全性評価を混乱させる可能性がある少し前の手術又は治療の影響から回復していなければならない;放射線療法については、特定のウォッシュアウトは必要ない);(12)妊娠中又は授乳中の女性(2種類の妊娠調節を利用していない、生殖能力のある成人);(13)HIV感染を有することが分かっている対象;(14)慢性活動性B型肝炎又はC型肝炎(HBV/HCV)感染を有することが分かっている対象;(15)治療関連骨髄異形成症候群を有する対象;(16)化合物AA含有群(B及びC)で治療を受ける対象に対するプロトンポンプ阻害剤もしくはH2アンタゴニストの慢性使用又は最初の投与から7日以内のその使用。慢性胃食道逆流症、消化不良、及び消化性潰瘍疾患を有する対象は、この治療に対する適性について、本研究への登録前に慎重に評価されるべきである(これらの薬物は、研究の全体を通して、禁止併用薬である);(17)対象を許容しがたいリスクに曝すか、又は対象が研究に従うのを妨げる、任意の他の重大な身体疾患、検査所見の異常、又は精神疾患;(18)積極的な継続的全身治療を必要とする併存する第二の癌の病歴。

【0593】

登録は、終了するまでに約24カ月(用量漸増に18カ月、拡大に6カ月)かかると予想される。積極的治療及び治療後の経過観察の終了には、さらに6～12カ月かかると予想される。研究全体は、約3年続くと予想される。

【0594】

治験の最後は、プロトコル及び/又は統計解析計画に予め規定されている、研究を終了すべき最後の対象の最後の診察日、又は一次的、二次的、及び/もしくは探索的解析に必要とされる最後の対象の最後のデータ点の受取日のどちらかより遅い方の日付として定義される。

【0595】

この第1b相研究で探索されることになる用量レベルを以下に示す：

10

【表23】

用量 レベル	A群		B群		C群		D群	A群、B群、 C群、D群
	化合物A (mg QD)	化合物1 (mg QD)	化合物A (mg QD)	化合物AA (mg BID)	化合物1 (mg QD)	化合物AA (mg BID)	化合物A (mg QD)	Ritux (mg/m ²) (q 28)
1	2	20	--	--	--	--		--
2	2	30	2	500	20	500		--
3	2	30	2	500	20	500	2	375
4	3	30	3	500	30	500	3	375

20

BID = 1日に2回；QD = 1日に1回；q 28 = 28日毎に1回(サイクル1の8日目；後続のサイクルの1日目)；Ritux = リツキシマブ

【0596】

治療サイクルは全て28日の長さである。投与は、A群については用量レベル1、B及びC群については用量レベル2、D群については用量レベル3から始める。各々の用量レベルは、次のより高い用量レベルを開始する前にクリアしなければならない。非許容毒性が初回用量レベルで生じた場合、化合物A(1.5mg QD及び1mg QD)並びに化合物1(15mg QD)についての用量低下が認められる。さらに、化合物Aの代替スケジュール(7日間のうちの5日間、毎日)の探索が、SRC審査に基づいて認められる。化合物AAの開始用量低下は計画されない。

30

【0597】

B群及びD群については、化合物Aの用量を低下させ；C群については、化合物1の用量を低下させる。A群については、SRCが、2剤中の2つの薬物のうちのどちらの用量を低下させるべきかを決定する。

【0598】

化合物A、化合物1、及び化合物AAを28日サイクルで連続的に毎日投与する。化合物A投与は、SRCの審査に基づいて、7日のうちの5日に変更することができる(サイクルの長さは、28日のままである)。腫瘍溶解症候群のリスクを最小限に抑えるために、リツキシマブは、投与される場合、サイクル1の8日目に投与され、その後、各々の後続のサイクルの1日目に投与される。

40

【0599】

第一の用量を1日目に任意のコホートで投与した後、対象を少なくとも28日間観察し、その後、次のより大きなプロトコル規定用量コホートを開始することができる。研究薬の対象内用量漸増は、サイクル1では許可されないが、SRCによって承認された場合、後のサイクルでは許可され得る。毒性による一方又は両方の薬物の用量低下及び一時的中断は認められるが、サイクル1での用量低下はDLTに相当する。

【0600】

50

疾患進行の兆候、非許容毒性、又は対象/医師による脱落の決定がある場合、研究治療を中止することができる。対象は、疾患進行以降、治験責任医師の裁量で研究薬を受容し続けることができる。

【0601】

用量漸増時に登録されることになる対象の推定総数は、コホートサイズに応じて、約36～72人である。約40～80人の追加の対象(選択されるレジメン当たり10～20人)を、安全性、PK、PD、及び予備的な抗腫瘍効果について、拡大フェーズで評価する。

【0602】

対象を、サイクル6までの各2サイクルの後ごとに、サイクル12までの各3サイクルの後ごとに、及びその後、6カ月毎に、有効性について評価する。治療を受けた全ての対象が有効性解析に含まれる。主要な有効性変数は、腫瘍応答率及び持続期間である。腫瘍応答は、悪性リンパ腫の国際ワークショップ基準(IWC)(Chesonらの文献、J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586)に基づいて、治験責任医師によって決定される。

【0603】

二次的及び探索的エンドポイントには、血液中及び/又は腫瘍内の化合物A、化合物1、及び化合物AAの薬力学的及び予測的バイオマーカーの評価、並びにPK、PD、毒性、及び活性の関係の探索が含まれる。

【0604】

本研究の安全性変数には、有害事象(AE)、安全性臨床検査変数、12誘導心電図(ECG)、東部共同腫瘍学グループのパフォーマンスステータス(ECOG-PS)、左室駆出率(LVEF)評価、身体検査、バイタルサイン、研究治療への暴露、併用薬の評価、及び妊娠の可能性がある女性に対する妊娠検査(FCBP)が含まれる。

【0605】

用量漸増時に、より高い用量レベルを評価するか、又はMTDを宣言するかはいずれかの決定が、所与の用量コホートについての全ての入手可能な臨床的及び実験的安全性データの審査に基づいて、SRCによって決定される。

【0606】

SRCは、コホート拡大用の対象となる用量及びスケジュール及び治療レジメンも選択する。1以上のレジメンをコホート拡大用に選択することができる。SRCは、研究の全体を通して、定期的に、安全性データを審査し続け、適切な場合、研究継続及び用量変更についての勧告を行う。

【0607】

化合物A、化合物1、化合物1のM1代謝物、及び化合物AAの定常状態の血漿薬物動態をC群で決定する。化合物A、化合物1、及び化合物AAの疎な血漿濃度を、全ての群(定常状態で集中的なPKモニタリングを受けるC群の用量レベル2を除く)において、薬物組合せの単一用量投与後に及び定常状態で評価する。薬物暴露と、安全性、PD、及び臨床的エンドポイントとの相関を、探索的エンドポイントとして探索することもできる。

【0608】

ベースライン時及び研究治療時の各々の新規薬剤の薬力学的バイオマーカーを探索し、これには、以下のものが含まれる:1)化合物A、B及びT細胞におけるCRBN基質の調節;2)化合物1、mTORシグナル伝達経路バイオマーカー(p4E-BP1、pAKT、及び場合により、その他のもの);3)化合物AA、B細胞受容体シグナル伝達経路バイオマーカー(pBTK、pERK、及び場合により、その他のもの)。

【0609】

(統計法の概略)

必要な場合又は適用可能な場合、試験フェーズ、治療群、及び用量レベル別に、統計解析を行う。解析は全て、記述的な性質のものとする。主に対象となる有効性変数は、腫瘍応答及び持続期間である。(FDG)-PET結果を含む、他の予備的な有効性変数は、カテゴリ変数に頻度表を又は連続変数に記述統計を用いてまとめる。有効性解析を、登録され、治療を受け、かつ有効性評価可能な集団について繰り返し、治療を受けた集団を用いる結

10

20

30

40

50

果を主要なものとみなす。安全性データの全てのまとめを、少なくとも1用量の研究薬を受容する対象(安全性集団)を用いて実施する。

【 0 6 1 0 】

別途規定されない限り、バイオマーカー関連データ表示は全て、少なくとも1つのベースライン評価及び少なくとも1つの治療時(on-study)評価を有する治療を受けた対象(バイオマーカー評価可能集団)に基づく。記述統計は、治療群別及び全体の、ベースライン、及び連続的バイオマーカーエンドポイントのベースラインからの変化について提示される。

【 0 6 1 1 】

用量漸増フェーズで、約36～72人の対象が登録される。その後、用量拡大フェーズで、最大20人の対象を、選択されたコホートの各々で登録することができる。本研究の主な目的は安全性/忍容性及びMTD/RP2Dを決定することであるので、どちらかのフェーズの正確な試料サイズが、前もって明記されることはない。

【 0 6 1 2 】

(6.6 化合物製剤)

本明細書に提供される方法において有用な化合物1の例示的な製剤を下の表10～13に示す。

【 0 6 1 3 】

表10

【表 2 4 】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物1	20.0	15.38
ラクトース一水和物、NF(Fast Flo 316)	63.98	49.22
微結晶性セルロース、NF(Avicel pH 102)	40.30	31.00
クロスカルメロースナトリウム、NF(Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
ステアリン酸、NF	0.52	0.40
ステアリン酸マグネシウム、NF	1.30	1.00
合計	130.0	100
Opadry yellow 03K12429	5.2	4.0

【 0 6 1 4 】

表11

【表 2 5】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物1	5.0	3.80
ラクトース一水和物、NF(Fast Flo 316)	78.98	60.70
微結晶性セルロース、NF(Avicel pH 102)	40.30	31.00
クロスカルメロースナトリウム、NF(Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
ステアリン酸、NF	0.52	0.40
ステアリン酸マグネシウム、NF	1.30	1.00
合計	130.0	100
Opadry II pink 85F94211	5.2	4% 増量

10

【 0 6 1 5 】

表12

【表 2 6】

20

成分	量			
	mg			% w/w
化合物1	15.0	20.0	30.0	15.38
ラクトース一水和物、 NF(Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
微結晶性セルロース、 NF(Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
クロスカルメロースナトリウム、 NF(Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
ステアリン酸マグネシウム、NF	0.975	1.30	1.95	1.00
合計	97.50	130.0	195.00	100
Opadry yellow 03K12429	3.9			4.0
Opadry II Pink 85F94211		5.2		4.0
Opadry Pink 03K140004			7.8	4.0

30

40

【 0 6 1 6 】

表13

【表 2 7】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物1	45.00	15.38
ラクトース一水和物、NF(Fast Flo 316)	143.955	49.22
微結晶性セルロース、NF(Avicel pH 102)	90.675	31.00
クロスカルメロースナトリウム、NF(Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
ステアリン酸、NF	1.170	0.40
ステアリン酸マグネシウム、NF	2.925	1.00
合計	292.50	100
Opadry pink 03K140004	11.70	4.0

10

【 0 6 1 7 】

本明細書に提供される方法において有用な化合物2の例示的な製剤を下の表14に示す。

【 0 6 1 8 】

20

表14: 例示的な錠剤製剤

【表 2 8】

パッチ #	% w/w (mg)			
	1	2	3	4
成分				
化合物2(活性成分)	10	10	10	10
マンニトール(Mannogem EZ)	qs	qs	qs	qs
微結晶性セルロース (PH 112)	25	25	25	25
グリコール酸ナトリウムデンプン	3	3	3	3
シリコンジオキシド	1	1	1	1
ステアリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA二ナトリウム			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
ステアリン酸マグネシウム	0.65	0.65	0.65	0.65
合計	100	100	100	100
色	黄色	黄色	黄色	黄色

30

40

【 0 6 1 9 】

その開示が引用により完全に本明細書中に組み込まれる多くの文献が引用されている。本明細書に開示される実施態様は、開示された実施態様のいくつかの態様の例示であることが意図される実施例に開示される具体的な実施態様によってその範囲が限定されるべきではなく、機能的に等価である任意の実施態様が本開示によって包含される。実際、本明細書に示され、記載されているものに追加される、本明細書に開示される実施態様の様々な変更が当業者には明らかであり、かつ添付の特許請求の範囲の範囲に含まれることが意図される。

【図 1 A】

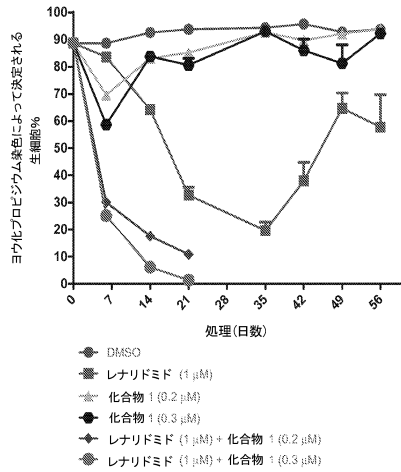


図 1A

【図 1 B】

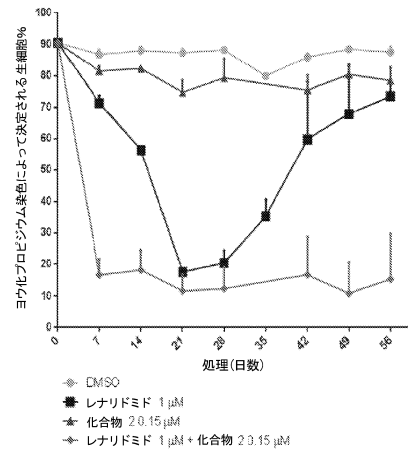


図 1B

【図 2】

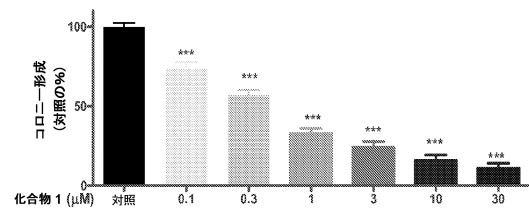


図 2

【図 3】

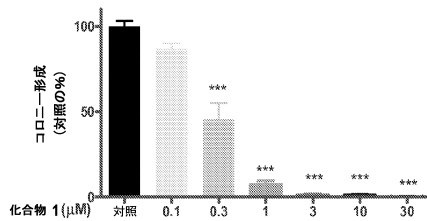


図 3

【図 5】

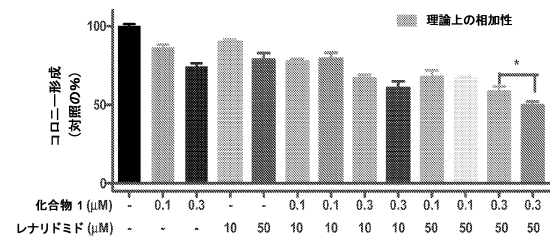


図 5

【図 4】

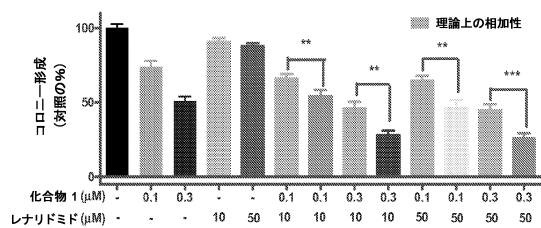


図 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 39/395 (2006.01) A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 K 31/5377 (2006.01) A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 K 31/5377

(72)発明者 クリステン マエ ヘゲ
アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州 バーリンガム ハワード アベニュー 6 1 6

(72)発明者 ラジェシュ チョブラ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 0 1 サミット エッゲルス コート 5 4

審査官 中村 浩

(56)参考文献 特表2012-506875(JP,A)
国際公開第2011/112933(WO,A1)
特表2006-528973(JP,A)
特表2016-516821(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4
A 6 1 P 3 5 / 0 0 - 3 5 / 0 4
A 6 1 P 4 3 / 0 0
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)