

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-517116

(P2021-517116A)

(43) 公表日 令和3年7月15日(2021.7.15)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 160 頁)

(21) 出願番号	特願2020-545770 (P2020-545770)	(71) 出願人	518374697
(86) (22) 出願日	平成31年3月20日 (2019. 3. 20)		エムイーアイ ファーマ, インク.
(85) 翻訳文提出日	令和2年10月27日 (2020. 10. 27)		アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/023172		ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ
(87) 国際公開番号	W02019/183226		アル 1 1 4 5 5 スイート 2 5 0
(87) 国際公開日	令和1年9月26日 (2019. 9. 26)	(74) 代理人	100082072
(31) 優先権主張番号	62/646, 314		弁理士 清原 義博
(32) 優先日	平成30年3月21日 (2018. 3. 21)	(72) 発明者	ゴールド, ダニエル ピー.
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
			ニア州 サンディエゴ バレー・センター
			・ドライブ 3 6 1 1 スイート 5 0 0
		F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 CB06
			NA05 NA14 NA15 ZB26 ZB27
			ZC20 ZC41 ZC75
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 併用療法

(57) 【要約】

本明細書には、併用療法を用いて癌などの疾患を処置する方法が提供される。ある実施形態において、前記方法は、有効な量のホスホイノシチドー３－キナーゼ（P I 3 K）阻害剤、および有効な量のブルトン型チロシンキナーゼ（B T K）阻害剤を患者に投与する工程を含む。

【選択図】 なし

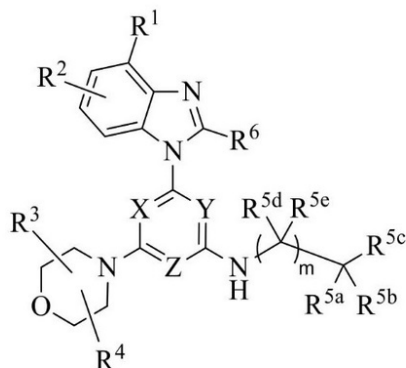
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を処置または予防するための方法であって、該方法は、被験体に以下の (i) および (ii) を投与する工程を含み：

(i) 約 30 mg、約 45 mg、または約 60 mg の式 (I) の化合物：

【化 1】



式 (I),

10

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

20

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

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

30

40

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

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

50

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

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

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

R^{5d} と R^{5e} は各々独立して、(a) 水素またはハロ；

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

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

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

10

20

30

40

50

mは0または1であり；および

nは0、1、2、3、または4であり；

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

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

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

(iii) 約160mgまたは約320mgのBGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式(I)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に1日1回投与される、方法。

【請求項2】

R^{5b} は、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、また

はヘテロアリール；あるいは(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項3】

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

20

【請求項4】

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

【請求項5】

n が1である、請求項1から4のいずれか1つに記載の方法。

【請求項6】

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

30

【請求項7】

n が0である、請求項1から4のいずれか1つに記載の方法。

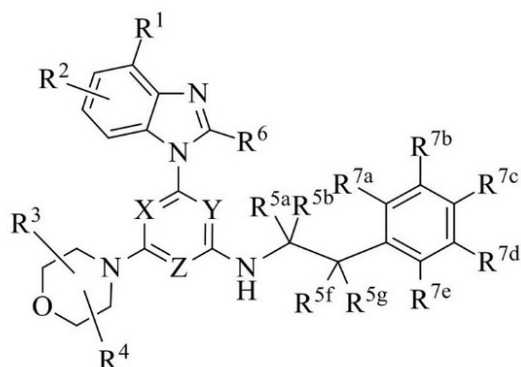
【請求項8】

m が0である、請求項1から7のいずれか1つに記載の方法。

【請求項9】

式(I)の化合物は、式(XI)の化合物：

【化2】



40

式(XI),

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

50

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

式中、

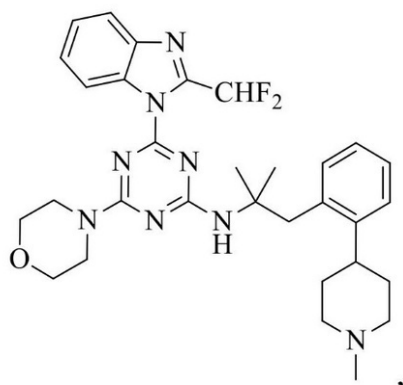
R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、またはニトロ；(b) 各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)$ 10
 $_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)$ 20
 $_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、または $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；または

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

【請求項10】

式(I)の化合物は、化合物I：

【化3】



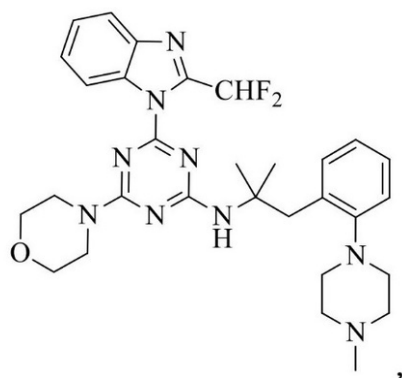
化合物I

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

【請求項11】

式(I)の化合物は、化合物II：

【化 4】



10

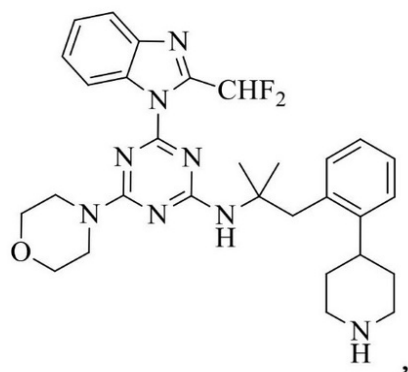
化合物 II

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

【請求項 1 2】

式 (I) の化合物は、化合物 I I I :

【化 5】



20

化合物 III

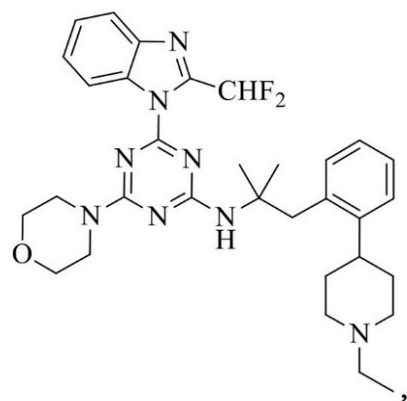
30

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

【請求項 1 3】

式 (I) の化合物は、化合物 I V :

【化 6】



40

化合物 IV

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

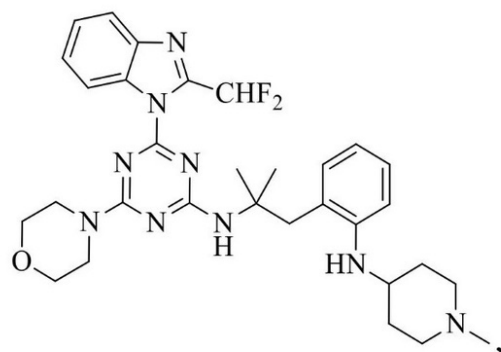
50

る、請求項 1 から 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 1 4】

式 (I) の化合物は、化合物 V :

【化 7】



10

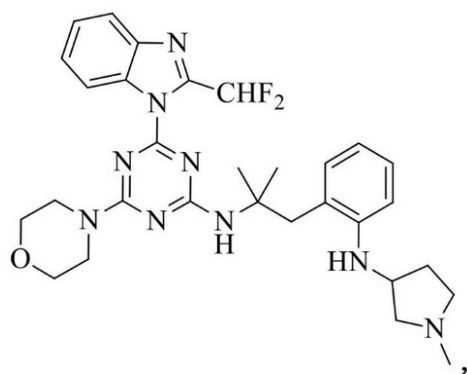
化合物 V

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

【請求項 1 5】

式 (I) の化合物は、化合物 V I :

【化 8】



30

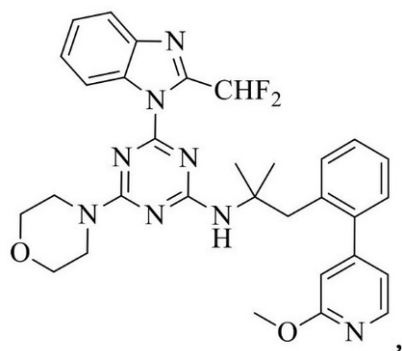
化合物 VI

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

【請求項 1 6】

式 (I) の化合物は、化合物 V I I :

【化 9】



40

化合物 VII

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

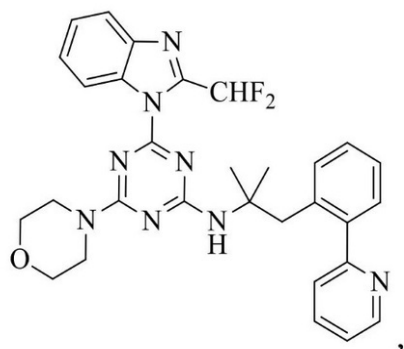
50

る、請求項 1 から 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 17】

式 (I) の化合物は、化合物 V I I I :

【化 10】



10

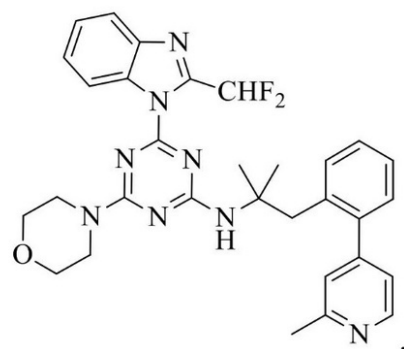
化合物 VIII

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

【請求項 18】

式 (I) の化合物は、化合物 I X :

【化 11】



20

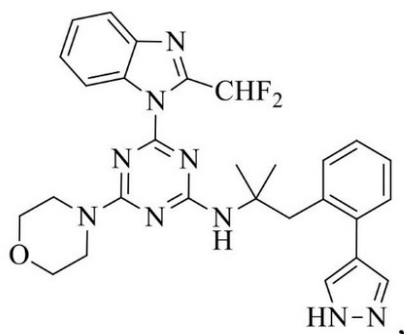
化合物 IX

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

【請求項 19】

式 (I) の化合物は、化合物 X :

【化 12】



40

化合物 X

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

50

【請求項 20】

前記癌は血液悪性腫瘍である、請求項 1 から 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 21】

前記癌は B 細胞悪性腫瘍である、請求項 1 から 20 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 22】

前記癌は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性単球性白血病 (AMoL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、高リスク慢性リンパ性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、高リスク小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (PMBL)、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、形質細胞腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症である、請求項 1 から 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【請求項 23】

前記癌は慢性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫である、請求項 1 から 22 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【請求項 24】

前記癌は、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) である、請求項 1 から 23 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 25】

前記癌は、再発性一難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (r/r DLBCL) である、請求項 1 から 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 26】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、活性化 B 細胞 (ABC DLBCL) または胚中心 B 細胞 (GCB DLBCL) のものである、請求項 24 または 25 に記載の方法。

【請求項 27】

約 30 mg の式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に投与される、請求項 1 から 26 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【請求項 28】

約 45 mg の式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に投与される、請求項 1 から 26 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 29】

約 60 mg の式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に投与される、請求項 1 から 26 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【請求項 30】

約 160 mg の BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に投与される、請求項 1 から 29 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 31】

約 320 mg の BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に投与される、請求項 1 から 29 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【請求項 3 2】

B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に 1 日 1 回または 1 日 2 回投与される、請求項 1 から 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 3 3】

B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に 1 日 1 回投与される、請求項 1 から 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 3 4】

B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に 1 日 2 回投与される、請求項 1 から 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 3 5】

約 1 6 0 m g の B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に 1 日 2 回投与される、請求項 1 から 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 3 6】

約 3 2 0 m g の B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に 1 日 1 回投与される、請求項 1 から 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 3 7】

式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、同時に、ほぼ同時に、または任意の順序で連続して投与される、請求項 1 から 3 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 3 8】

式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、同時に、またはほぼ同時に投与される、請求項 1 から 3 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 3 9】

式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、連続して投与される、請求項 1 から 3 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 4 0】

式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩の前に投与される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩の後に投与される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】

式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、錠剤またはカプセル剤として製剤される、請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 4 3】

B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤またはカプセル剤として

10

20

30

40

50

製剤される、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

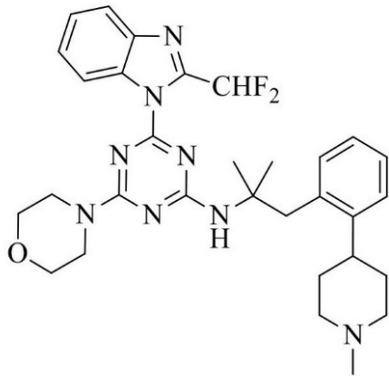
【請求項 4 4】

式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩と共に製剤される、請求項 1 から 3 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 4 5】

医薬組成物であって、化合物 I：

【化 1 3】



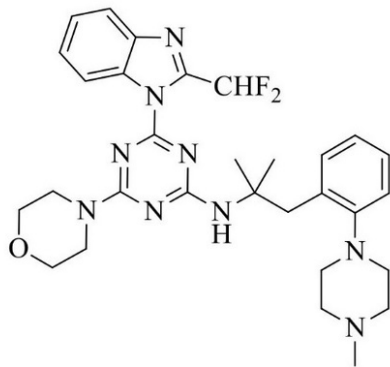
化合物 I,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4 6】

医薬組成物であって、化合物 I I：

【化 1 4】



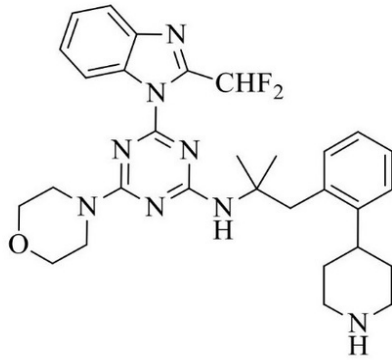
化合物 II,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4 7】

医薬組成物であって、化合物 I I I：

【化 1 5】



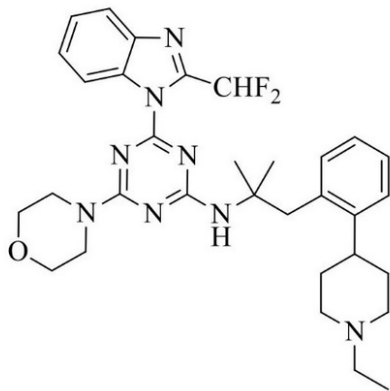
化合物 III,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4 8】

医薬組成物であって、化合物 I V：

【化 1 6】



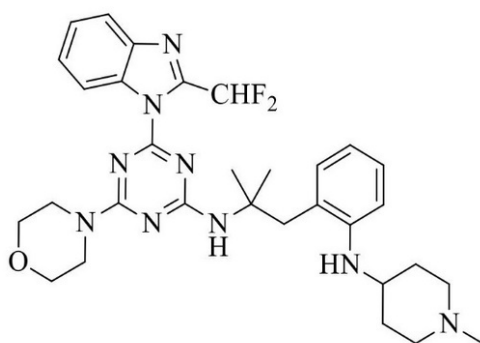
化合物 IV,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4 9】

医薬組成物であって、化合物 V：

【化 1 7】



化合物 V,

10

20

30

40

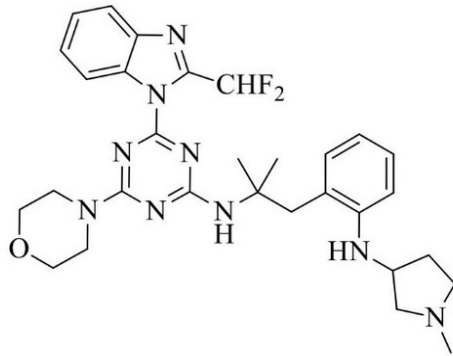
50

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5 0】

医薬組成物であって、化合物 V I：

【化 1 8】



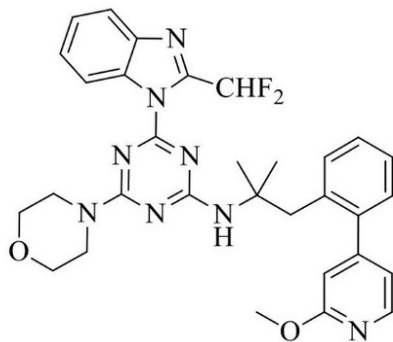
化合物 VI,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5 1】

医薬組成物であって、化合物 V I I：

【化 1 9】



化合物 VII,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B－3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5 2】

医薬組成物であって、化合物 V I I I：

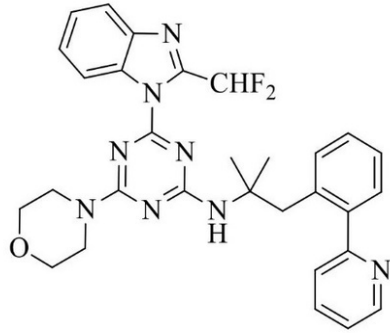
10

20

30

40

【化 2 0】



10

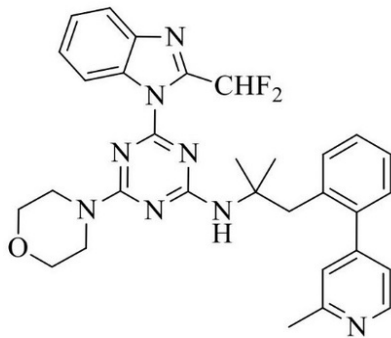
化合物 VIII,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5 3】

医薬組成物であって、化合物 I X：

【化 2 1】



20

化合物 IX,

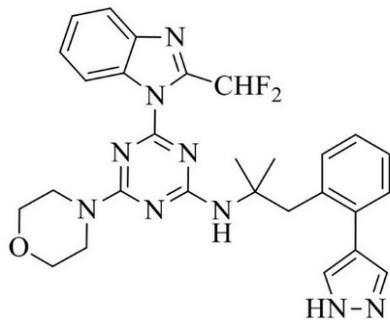
またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

30

【請求項 5 4】

医薬組成物であって、化合物 X：

【化 2 2】



40

化合物 X,

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5 5】

50

癌を処置または予防するための方法であって、有効な量の請求項 45 から 54 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

【請求項 56】

前記癌は血液悪性腫瘍である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記癌は B 細胞悪性腫瘍である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 58】

前記癌は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性単球性白血病 (AMoL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、高リスク慢性リンパ性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、高リスク小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (PMBL)、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、形質細胞腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症である、請求項 55 に記載の方法。

10

【請求項 59】

前記癌は慢性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫である、請求項 55 に記載の方法。

20

【請求項 60】

前記癌は、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 61】

前記癌は、再発性一難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (r/r DLBCL) である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 62】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、活性化 B 細胞 (ABC DLBCL) または胚中心 B 細胞 (GCB DLBCL) のものである、請求項 60 または 61 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2018 年 3 月 21 日出願の米国仮特許出願第 62/646,314 号に基づく利益を主張するものであり、この出願は、本出願の開示において引用により本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

技術分野

40

本明細書には、癌、自己免疫疾患、および炎症性疾患を含む増殖性疾患の処置のために併用療法を用いて疾患を処置する方法が提供される。ある実施形態において、前記方法は、有効な量のホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤、および有効な量のブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤を患者に投与する工程を含む。

【背景技術】

【0003】

ホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) は、正常組織の生理機能において様々な役割を果たすものであり、p110α は癌の増殖において特異的な役割があり、p110β はインテグリン αIIβ3 が媒介する血栓形成において特異的な役割があり、p110γ は炎症や関節リウマチなどの慢性炎症状態において特異的な役割がある。PI3K の阻

50

害剤には、癌を含む様々な増殖性疾患の処置において治療能がある。

【0004】

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

【0005】

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

【発明の概要】

10

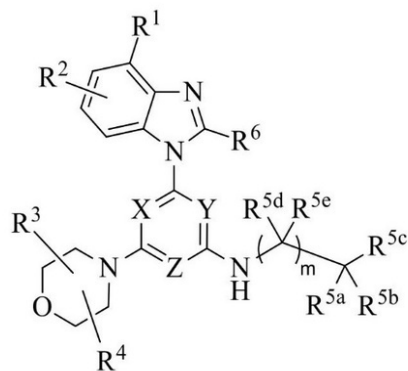
【0006】

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

(i) 約30mg、約45mg、または約60mgの式(I)の化合物：

【0007】

【化1】



20

式(I),

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

30

式中、

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

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

40

50

(i i i) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^{1b} および R^{1c} であり；

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

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

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

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

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

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

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

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

mは0または1であり；および

nは0、1、2、3、または4であり；

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

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

ここで、互いに隣接する2つの置換基Qは、各々が1、2、3、または4つの置換基

10

20

30

40

50

Q^aで随意に置換される、C₃₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルを随意に形成し；および

(ii) 約160mgまたは約320mgのBGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式(I)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に1日1回投与される。

【0008】

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

10

20

【0009】

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

30

【0010】

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

【0011】

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

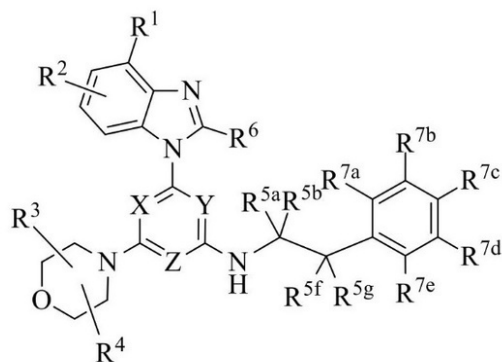
40

【0012】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(XI)：

【0013】

【化 2】



式 (XI)

10

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

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

互いに隣接する R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち2つは、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルを形成する。

20

30

【0014】

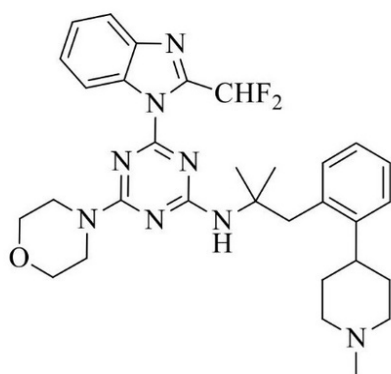
式(XI)の化合物の合成は、開示のために参照により引用される米国特許第9,056,852B2号に記載されている。

【0015】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物I：

【0016】

【化 3】



40

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

50

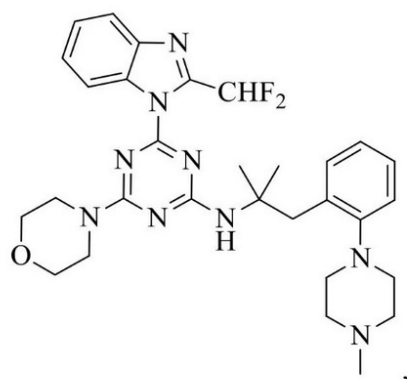
る。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、式（ I ）の化合物は、化合物 I I I :

【 0 0 1 8 】

【化 4】



10

化合物 II

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

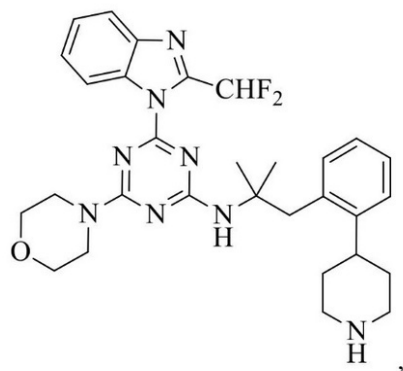
【 0 0 1 9 】

20

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

【 0 0 2 0 】

【化 5】



30

化合物 III

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

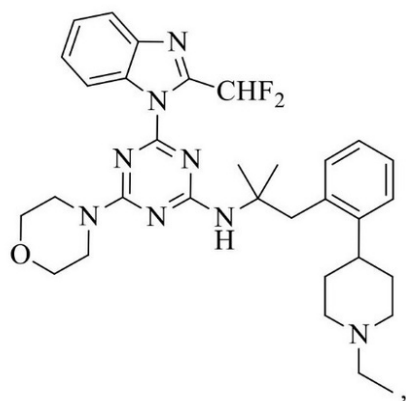
【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態において、式（ I ）の化合物は、化合物 I V :

【 0 0 2 2 】

40

【化 6】



化合物 IV

10

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

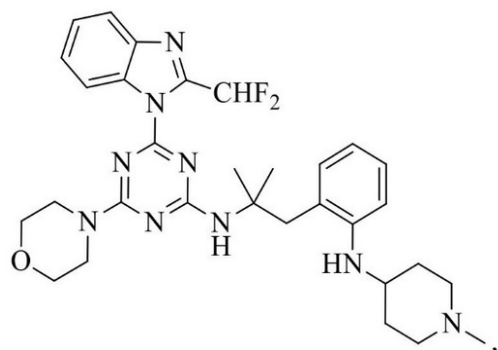
【0023】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V：

【0024】

【化 7】

20



化合物 V

30

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

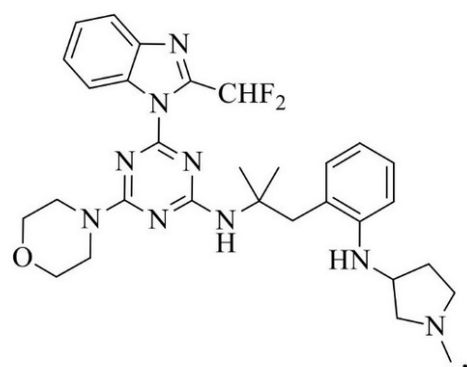
【0025】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 VI：

【0026】

【化 8】

40



化合物 VI

50

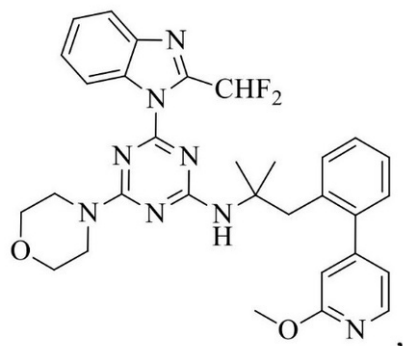
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【 0 0 2 7 】

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

【 0 0 2 8 】

【 化 9 】



10

化合物 VII

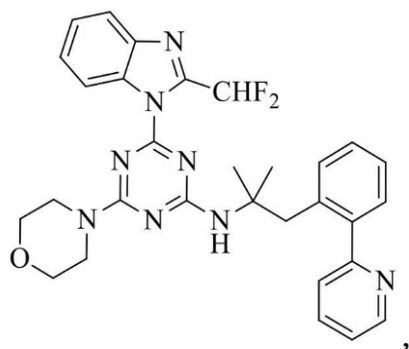
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【 0 0 2 9 】

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

【 0 0 3 0 】

【 化 1 0 】



30

化合物 VIII

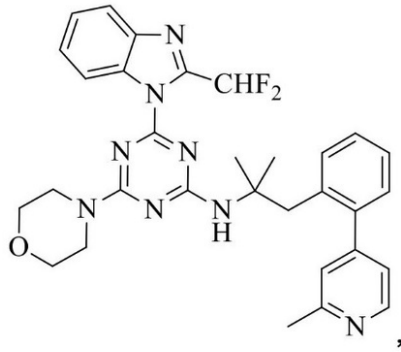
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態において、式（ I ）の化合物は、化合物 I X :

【 0 0 3 2 】

【化 1 1】



化合物 IX

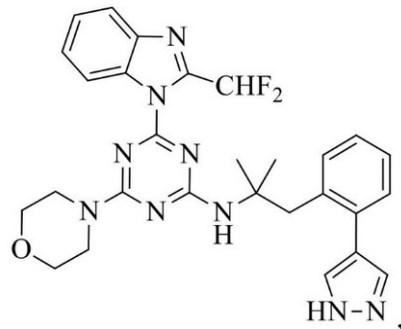
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0033】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、化合物 X :

【0034】

【化 1 2】



化合物 X

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

【0035】

いくつかの実施形態において、処置される癌は血液悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、処置される癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、処置される癌は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性単球性白血病 (AMoL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、高リスク慢性リンパ性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、高リスク小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫 (PMBL)、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、形質細胞腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、処置される癌は、慢性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、処置される癌は非ホジキンリンパ腫であり、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) である。いくつかの実施形態において、処置される癌は、再発性難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (r/r DLBCL) である。いくつかの実施形態において、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、活性化

10

20

30

40

50

B細胞（A B C D L B C L）または胚中心B細胞（G C B D L B C L）のものである。

【0036】

いくつかの実施形態において、約30mgの式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に投与される。いくつかの実施形態において、約45mgの式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に投与される。いくつかの実施形態において、約60mgの式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、被験体に投与される。

10

【0037】

いくつかの実施形態において、約160mgのBGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に投与される。いくつかの実施形態において、約320mgのBGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に投与される。いくつかの実施形態において、BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に1日1回、または1日2回投与される。いくつかの実施形態において、BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に1日1回投与される。いくつかの実施形態において、BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約160mgのBGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約320mgのBGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体に1日1回投与される。

20

【0038】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、同時に、ほぼ同時に、または任意の順序で連続して投与される。

30

【0039】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、同時に、またはほぼ同時に投与される。

【0040】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩は、連続して投与される。

40

【0041】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、BGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩の前に投与される。

【0042】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；ある

50

いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩の後に投与される。

【0043】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、錠剤またはカプセル剤として製剤される。いくつかの実施形態において、B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤またはカプセル剤として製剤される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩と共に製剤される。

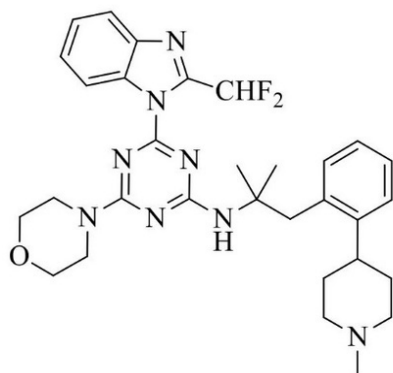
10

【0044】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物I：

【0045】

【化13】



20

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

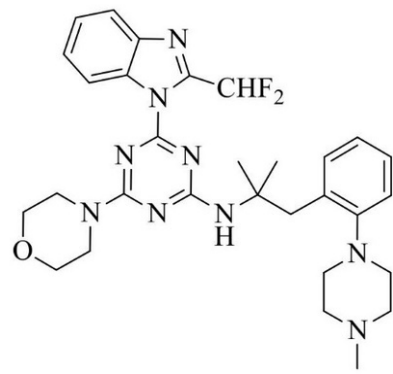
【0046】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物II：

30

【0047】

【化14】



40

化合物II

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

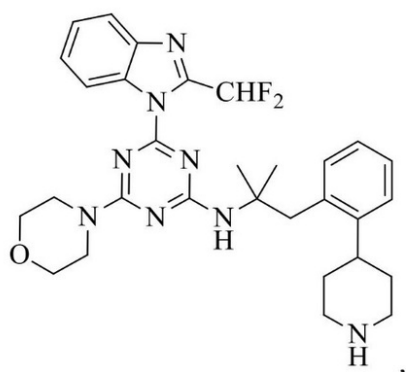
【0048】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物III：

50

【 0 0 4 9 】

【 化 1 5 】



10

化合物 III

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ； B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

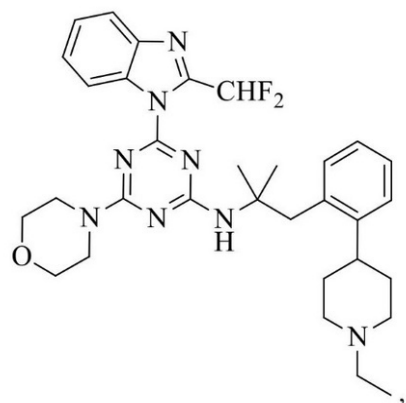
【 0 0 5 0 】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物 I V：

【 0 0 5 1 】

20

【 化 1 6 】



30

化合物 IV

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ； B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

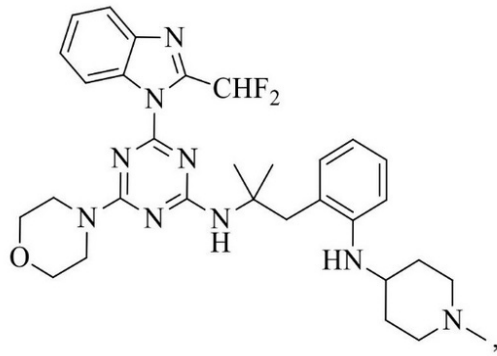
【 0 0 5 2 】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物 V：

【 0 0 5 3 】

40

【化 1 7】



化合物 V

10

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ； B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

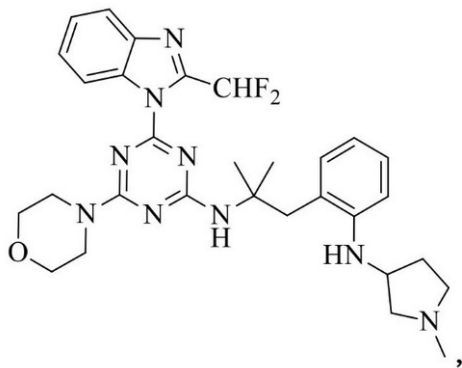
【 0 0 5 4】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物 V I：

【 0 0 5 5】

【化 1 8】

20



化合物 VI

30

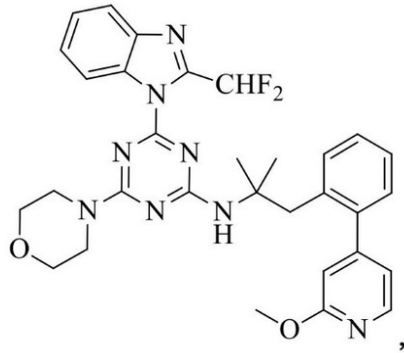
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ； B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【 0 0 5 6】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物 V I I：

【 0 0 5 7】

【化 1 9】



化合物 VII

10

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ； B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

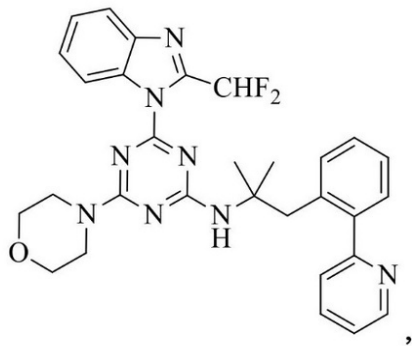
【 0 0 5 8】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物 V I I I：

【 0 0 5 9】

【化 2 0】

20



化合物 VIII

30

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ； B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

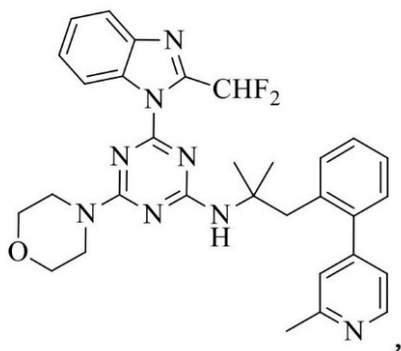
【 0 0 6 0】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物 I X：

【 0 0 6 1】

【化 2 1】

40



化合物 IX

50

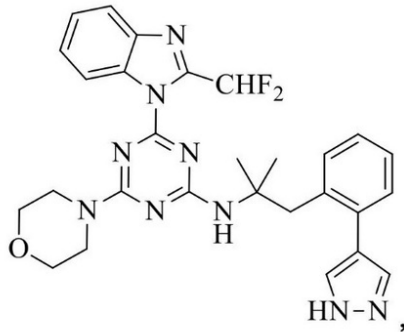
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0062】

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、化合物 X：

【0063】

【化22】



化合物 X

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0064】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物 I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0065】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物 I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0066】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物 I I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0067】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物 I V、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0068】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物 V、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0069】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物 V I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B - 3 1 1 1、

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0070】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物V I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0071】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物V I I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

10

【0072】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物I X、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0073】

本明細書には、癌を処置または予防する方法が開示され、該方法は、有効な量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、前記医薬組成物は、化合物X、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ；B G B-3 1 1 1、またはその薬学的に許容可能な塩；および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

20

【0074】

引用による組み込み

本明細書で言及される出願公開、特許、および特許出願は全て、あたかも個々の出願公開、特許、または特許出願がそれぞれ引用により組み込まれるように具体的かつ個々に指示されるかのごとく同じ程度にまで、引用により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0075】

本発明の新規な特徴は、とりわけ添付の特許請求の範囲と共に説明される。本発明の特徴と利点のより良い理解は、本発明の原理が用いられる実施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面とを参照することによって得られる。

30

【図1】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、D B細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

【図2】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、D O H H-2細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

【図3】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、H T細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

【図4】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、N U-D H L-1細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

【図5】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、O C I-L y 1 9細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

40

【図6】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、O C I-L y 3細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

【図7】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、P f e i f f e r細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

【図8】ATP L i t eアッセイにおいて測定されるような、S U-D H L-1 0細胞における増殖阻害の% v s 化合物Iの濃度を例示する。

【図9】試験された細胞株における化合物Iの増殖阻害（G I₅₀）を例示する。

【図10】試験された細胞株における化合物Iの増殖阻害の%を例示する。

【発明を実施するための形態】

50

【0076】

本明細書には、i) P I 3 K阻害剤；およびii) B T K阻害剤が記載される。いくつかの例において、本明細書に記載される医薬組成物は、癌などの疾患または障害を処置するために使用することができる。また本明細書には、i) P I 3 K阻害剤およびii) B T K阻害剤の組み合わせを用いて、癌などの疾患および障害を処置する方法が記載される。

【0077】

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

【0078】

通常、本明細書で使用される名称、および、本明細書に記載される有機化学、医薬品化学、および薬理学における検査法は、当技術分野において周知であり、かつ一般的に利用されるものである。他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語と科学用語は通常、本開示が属する分野における当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有する。

【0079】

定義

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

【0080】

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

【0081】

用語は「予防する」、「予防すること」、および「予防」は、障害、疾患、または疾病、および／またはその付随する症状の発症を遅らせる、および／または妨げる；被験体が障害、疾患、または疾病に罹患するのを妨げる；あるいは被験体が障害、疾患、または疾病に罹患するリスクを減少させる方法を含むように意図されている。

【0082】

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

【0083】

用語「薬学的に許容可能な担体」、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「生理学的に許容可能な担体」、および「生理学的に許容可能な賦形剤」は、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶剤、または封入材料などの、薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを指す。一実施形態において、各成分は、医薬製剤の他の成分に適合し、かつ、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題や合併症のないヒトおよび動物の組織または器官に接触させての使用に適し、合理的なベネフィット・リスク比に見合っているという意味で、「薬学的に許容可能」である。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and

the American Pharmaceutical Association : 2005 ; and Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds. , Gower Publishing Company : 2007 ; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed. , CRC Press LLC : Boca Raton, FL, 2009を参照。

【0084】

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

【0085】

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

【0086】

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

【0087】

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

【0088】

用語「PI3K」は、ホスホイノシチド3-キナーゼ、またはその変異体を指し、これはD-3位置においてPIのイノシトール環をリン酸化することができる。用語「PI3K変異体」は、天然PI3Kのアミノ酸配列と比較して、天然PI3Kに実質的に相同するタンパク質、即ち自然発生の、または自然発生でないアミノ酸の欠失、挿入、または置換を持つタンパク質（例えば、PI3Kの誘導体、ホモログ、および断片）を含むように意図される。PI3K変異体のアミノ酸配列は、天然PI3Kに対し少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%同一である。PI3Kの例として、限定されないが、p110 α 、p110 β 、p110 δ 、p110 γ 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、mTOR、ATM、ATR、およびDNA-PKが挙げられる。Fry, Biochem. Biophys. Acta 1994, 1226, 237-268 ; Vanhaesebroeck and Waterfield, Exp. Cell. Res. 1999, 253, 239-254 ; および Fry, Breast Cancer Res. 2001, 3, 304-312を参照。PI3Kは少なくとも4つの分類に分けられる。分類Iは、p110 α 、p110 β 、p110 δ 、およびp110 γ を含む。分類IIは、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、およびPI3K-C2 γ を含む。分類IIIはVps34を含む。分類IVは、mTOR、ATM、ATR、およびDNA-PKを含む。ある実施形態において、PI3Kは分類Iのキナーゼである。ある実施形態において、PI3Kは、p110 α 、p110 β 、p110 δ 、またはp110 γ である。ある実施形態において、PI3Kは分類Iのキナーゼの変異体である。ある実施形態において、PI3Kはp110 α 突然変異体である。p

110 α 突然変異体の例として、限定されないが、R38H、G106V、K111N、K227E、N345K、C420R、P539R、E542K、E545A、E545G、E545K、Q546K、Q546P、E453Q、H710P、I800L、T1025S、M1043I、M1043V、H1047L、H1047R、およびH1047Yが挙げられる(Ikenoue et al., Cancer Res. 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104, 5569-5574)。ある実施形態において、PI3Kは分類IIのキナーゼである。ある実施形態において、PI3Kは、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、またはPI3K-C2 γ である。ある実施形態において、PI3Kは分類IIIのキナーゼである。ある実施形態において、PI3KはVps34である。ある実施形態において、PI3Kは分類IVのキナーゼである。ある実施形態において、PI3KはmTOR、ATM、ATR、またはDNA-PKである。

10

【0089】

本明細書で使用されるように、「BTK」はブルトン型チロシンキナーゼを指す。BTKは、Tecチロシンキナーゼファミリーに属する(Vetrie et al., Nature 361: 226-233, 1993; Bradshaw, Cell Signal. 22: 1175-84, 2010)。BTKは主に、B細胞、マスト細胞、およびマクロファージなどの大半の造血細胞に発現され(Smith et al., J. Immunol. 152: 557-565, 1994)、骨髄、脾臓、およびリンパ節組織に局在化される。BTKは、B細胞受容体(BCR)およびFcRシグナル伝達経路において重要な役割を果たし、これらはB細胞の発達や分化に関与する(Khan, Immunol. Res. 23: 147, 2001)。BTK阻害剤は、以下に開示される化合物から選択されてもよい：米国特許8,084,620B2；7,514,444B2；7,718,662B1；および7,393,848B1；米国特許公開2016/0083392A1；2015/0005277A1；2015/0259354A1；2012/053189A1；2010/254905A1；2008/0139582A1；2012/0077832A1；2012/0232054A1；2012/082702A1；2010/0160303A1、2012/129852A1；2006/0178367A1；2006/0183746A1；2012/040961A1；2010/144705A1；2012/0028981A1；2012/058996A1；2009/0318448A1；2010/0016301A1；2009/105209A1；2010/0222325A1；および2010/0004231A1；国際公開WO2011/153514；WO2011/046964；WO2010/009342；WO2008/121742；WO2008/054827；WO2007/087068；WO2011/090760；WO2010/028236；WO2009/158571；WO2009/051822、WO2010/123870；WO2010/126960；WO2011/162515；WO2012/135801；WO2011/152351；WO2007/136790A2；WO2002/050071；WO2008/116064；WO2010/011837；WO2011/159857；WO2011/019780、WO2011/029043；WO2011/029046；WO2005/005429；WO2005/014599；WO2005/047290；WO2006/053121；WO2008/033834；WO2008/033858；WO2006/099075；WO2008/033854；WO2008/033857；WO2009/039397、WO2009/137596；WO2010/056875；WO2010/068788；WO2010/068806；WO2010/068810、WO2011/140488；WO2012/030990；WO2012/031004；WO2005/011597；WO2008/045627；WO2008/144253、WO2007/140222、WO2013/008095、WO2012/170976A2

20

30

40

50

、WO2012/135944A1；WO2010/065898A2；WO2012/158795A1；WO2012/158764A1；WO2012/158810A1；WO2012156334A1；WO2012020008；WO2010122038；WO2010006970；WO2010006947；WO2010000633；WO2009077334；WO2009098144、WO2006065946；WO2007027594；WO2007027729、およびEP2068849。BTK阻害剤はまた、イブルチニブ、BGB-3111、CC-292 (AVL-292)、ACP196 (アカラブルチニブ)、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486、CPI-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010、およびそれらの組み合わせから選択されてもよい。一実施形態において、BTK阻害剤は、イブルチニブまたはBGB-3111である。

【0090】

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

【0091】

用語「同位体変異体」は、そのような化合物を構成する原子の1つ以上において不自然な割合の同位体を含む、化合物を指す。ある実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、不自然な割合の1つ以上の同位体を含み、限定されないが、水素 (^1H)、重水素 (^2H)、トリチウム (^3H)、炭素-11 (^{11}C)、炭素-12 (^{12}C)、炭素-13 (^{13}C)、炭素-14 (^{14}C)、窒素-13 (^{13}N)、窒素-14 (^{14}N)、窒素-15 (^{15}N)、酸素-14 (^{14}O)、酸素-15 (^{15}O)、酸素-16 (^{16}O)、酸素-17 (^{17}O)、酸素-18 (^{18}O)、フッ素-17 (^{17}F)、フッ素-18 (^{18}F)、リン-31 (^{31}P)、リン-32 (^{32}P)、リン-33 (^{33}P)、

^3P)、硫黄-32 (^{32}S)、硫黄-33 (^{33}S)、硫黄-34 (^{34}S)、硫黄-35 (^{35}S)、硫黄-36 (^{36}S)、塩素-35 (^{35}Cl)、塩素-36 (^{36}Cl)、塩素-37 (^{37}Cl)、臭素-79 (^{79}Br)、臭素-81 (^{81}Br)、ヨウ素-123 (^{123}I)、ヨウ素-125 (^{125}I)、ヨウ素-127 (^{127}I)、ヨウ素-129 (^{129}I)、およびヨウ素131 (^{131}I)が挙げられる。ある実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、非放射性である安定形である。ある実施形態において、化合物の「同位体変異体」は不自然な割合の1つ以上の同位体を含み、限定されないが、水素 (^1H)、重水素 (^2H)、炭素-12 (^{12}C)、炭素-13 (^{13}C)、窒素-14 (^{14}N)、窒素-15 (^{15}N)、酸素-16 (^{16}O)、酸素-17 (^{17}O)、酸素-18 (^{18}O)、フッ素-17 (^{17}F)、リン-31 (^{31}P)、硫黄-32 (^{32}S)、硫黄-33 (^{33}S)、硫黄-34 (^{34}S)、硫黄-36 (^{36}S)、塩素-35 (^{35}Cl)、塩素-37 (^{37}Cl)、臭素-79 (^{79}Br)、臭素-81 (^{81}Br)、およびヨウ素-127 (^{127}I)が挙げられる。ある実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、放射性である非安定形である。ある実施形態において、化合物の「同位体変異体」は不自然な割合の1つ以上の同位体を含み、限定されないが、トリチウム (^3H)、炭素-11 (^{11}C)、炭素-14 (^{14}C)、窒素-13 (^{13}N)、酸素-14 (^{14}O)、酸素-15 (^{15}O)、フッ素-18 (^{18}F)、リン-32 (^{32}P)、リン-33 (^{33}P)、硫黄-35 (^{35}S)、塩素-36 (^{36}Cl)、ヨウ素-123 (^{123}I)、ヨウ素-125 (^{125}I)、ヨウ素-129 (^{129}I)、およびヨウ素131 (^{131}I)が挙げられる。本明細書で提供されるような化合物において、当業者の判断に従い実現可能な場合、水素は例えば ^2H であり、炭素は例えば ^{13}C であり、窒素は例えば ^{15}N であり、酸素は例えば ^{18}O であり得ることが、理解される。ある実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、不自然な割合の重水素 (D) を含んでいる。

10

20

【0092】

用語「アルキル」は、直鎖または分枝鎖の飽和一価炭化水素ラジカルを指し、ここでアルキレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルキル」はまた、別段の定めがない限り直鎖または分枝鎖のアルキルを含む。ある実施形態において、アルキルは、1~20 (C_{1-20})、1~15 (C_{1-15})、1~10 (C_{1-10})、または1~6 (C_{1-6})の炭素原子を持つ直鎖飽和一価炭化水素ラジカル、または、3~20 (C_{3-20})、3~15 (C_{3-15})、3~10 (C_{3-10})、または3~6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝鎖の飽和一価炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖 C_{1-6} および分枝鎖 C_{3-6} アルキル基も、「低級アルキル」と称される。アルキル基の例として、限定されないが、メチル、エチル、プロピル (すべての異性型を含む)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル (すべての異性型を含む)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル (すべての異性型を含む)、およびヘキシル (すべての異性型を含む)が挙げられる。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6の炭素原子の直鎖飽和一価の炭化水素ラジカル、または3~6の炭素原子の分枝鎖飽和一価炭化水素ラジカルを指す。

30

【0093】

用語「アルキレン」は、直鎖または分子鎖の飽和二価炭化水素ラジカルを指し、ここでアルキレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルキレン」は、別段の定めがない限り直鎖または分枝鎖のアルキレンを含む。ある実施形態において、アルキレンは、1~20 (C_{1-20})、1~15 (C_{1-15})、1~10 (C_{1-10})、または1~6 (C_{1-6})の炭素原子を持つ直鎖飽和二価炭化水素ラジカル、または、3~20 (C_{3-20})、3~15 (C_{3-15})、3~10 (C_{3-10})、または3~6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝鎖飽和二価炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖 C_{1-6} および分枝鎖 C_{3-6} アルキレン基も、「低級アルキレン」と称される。アルキレン基の例として、限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン (すべての異性型を含む)、n-プロピレン、イソプロピレ

40

50

ン、ブチレン（すべての異性型を含む）、 n -ブチレン、イソブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン（すべての異性型を含む）、およびヘキシレン（すべての異性型を含む）が挙げられる。例えば、 C_1-6 アルキレンは、1～6の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素ラジカル、または3～6の炭素原子の分枝鎖飽和二価炭化水素ラジカルを指す。

【0094】

用語「ヘテロアルキレン」は、炭化水素鎖中のO、S、およびNから各々独立して選択される1つ以上ヘテロ原子を含む、直鎖または分枝鎖の飽和二価炭化水素ラジカルを指す。例えば、 C_1-6 ヘテロアルキレンは、1～6の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素ラジカル、または3～6の炭素原子の分子鎖飽和二価炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態において、ヘテロアルキレンは、1～20 (C_1-20)、1～15 (C_1-15)、1～10 (C_1-10)、または1～6 (C_1-6)の炭素原子を持つ直鎖飽和二価炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_3-20)、3～15 (C_3-15)、3～10 (C_3-10)、または3～6 (C_3-6)の炭素原子の分枝鎖飽和二価炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖 C_1-6 および分枝鎖 C_3-6 ヘテロアルキレン基も、「低級ヘテロアルキレン」と称される。ヘテロアルキレン基の例として、限定されないが、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、および $-CH_2CH_2S-$ が挙げられる。ある実施形態において、ヘテロアルキレンはまた、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

【0095】

用語「アルケニル」は、直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の炭素炭素二重結合、一実施形態においては1、2、3、4、または5つの炭素炭素二重結合、別の実施形態においては1つの炭素炭素二重結合を含む。アルケニルは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルケニル」はまた、当業者により認識されるように、「シス」および「トランス」の配置、または代替的に「Z」および「E」の配置を持つラジカルを包含する。本明細書で使用されるように、用語「アルケニル」は、別段の定めがない限り、直鎖または分枝鎖のアルケニルを含む。例えば、 C_2-6 アルケニルは、1～6の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素ラジカル、または3～6の炭素原子の分枝鎖不飽和一価炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態において、アルケニルは、2～20 (C_2-20)、2～15 (C_2-15)、2～10 (C_2-10)、または2～6 (C_2-6)の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_3-20)、3～15 (C_3-15)、3～10 (C_3-10)、または3～6 (C_3-6)の炭素原子の分子鎖の一価の炭化水素ラジカルである。アルケニル基の例として、限定されないが、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、および4-メチルブテニルが挙げられる。

【0096】

用語「アルケニレン」は、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の炭素炭素二重結合、一実施形態においては1、2、3、4、または5つの炭素炭素二重結合、別の実施形態においては1つの炭素炭素二重結合を含む。アルケニレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。同様に、用語「アルケニレン」はまた、「シス」および「トランス」の配置、または代替的に「E」および「Z」の配置を持つラジカルを包含する。本明細書で使用されるように、用語「アルケニレン」は、別段の定めがない限り、直鎖または分枝鎖のアルケニレンを含む。例えば、 C_2-6 アルケニレンは、1～6の炭素原子の直鎖不飽和二価炭化水素ラジカル、または3～6の炭素原子の分子鎖不飽和二価炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態において、アルケニレンは、2～20 (C_2-20)、2～15 (C_2-15)、2～10 (C_2-10)、または2～6 (C_2-6)の炭素原子の直鎖二価炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_3-20)、3～15 (C_3-15)、3～10 (C_3-10)、または3～6 (C_3-6)の炭素原子の分枝鎖二価炭化水素ラジカルである。アルケニレン基の例として、限定されないが、エテニレン、アリレン、プロペニレン、ブテニレン、および4

ーメチルプテニレンが挙げられる。

【0097】

用語「ヘテロアルケニレン」は、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の炭素炭素二重結合、一実施形態においては1、2、3、4、または5つの炭素炭素二重結合、別の実施形態においては1つの炭素炭素二重結合を含み、かつ、炭化水素鎖中のO、S、およびNから各々独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアルケニレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「ヘテロアルケニレン」は、当業者により認識されるように、「シス」または「トランス」の配置、またはその組み合わせ、あるいは、代替的に「Z」または「E」の配置、またはその組み合わせを持つラジカルを包含する。例えば、 C_{2-6} ヘテロアルケニレンは、2～6の炭素原子の直鎖不飽和二価炭化水素ラジカル、または3～6の炭素原子の分枝鎖不飽和二価炭化水素ラジカルを指す。ある実施形態において、ヘテロアルケニレンは、2～20 (C_{2-20})、2～15 (C_{2-15})、2～10 (C_{2-10})、または2～6 (C_{2-6})の炭素原子の直鎖二価炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、または3～6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝鎖二価炭化水素ラジカルである。ヘテロアルケニレン基の例として、限定されないが、 $-CH=CHO-$ 、 $-CH=CHOCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH=CHS-$ 、 $-CH=CHSCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2S-$ 、または $-CH=CHCH_2NH-$ が挙げられる。

10

【0098】

用語「アルキニル」は、直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の炭素炭素三重結合、一実施形態においては1、2、3、4、または5つの炭素炭素三重結合、別の実施形態においては1つの炭素炭素三重結合を含む。アルキニルは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルキニル」はまた、別段の定めがない限り直鎖または分枝鎖のアルキニルを含む。ある実施形態において、アルキニルは、2～20 (C_{2-20})、2～15 (C_{2-15})、2～10 (C_{2-10})、または2～6 (C_{2-6})の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、または3～6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝鎖一価炭化水素ラジカルである。アルキニル基の例として、限定されないが、エチニル ($-C\equiv CH$) およびプロパルギル ($-CH_2C\equiv CH$) が挙げられる。例えば、 C_{2-6} アルキニルは、2～6の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素ラジカル、または3～6の炭素原子の分子鎖不飽和一価炭化水素ラジカルを指す。

20

30

【0099】

用語「シクロアルキル」は、飽和し架橋した、および／または架橋していない環状の一価炭化水素ラジカルを指し、これは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。ある実施形態において、シクロアルキルは、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、または3～7 (C_{3-7})の炭素原子を持つ。シクロアルキル基の例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル、およびアダマンチルを含む。

40

【0100】

用語「シクロアルケニル」は、非芳香族の架橋した、および／または架橋していない環状で不飽和一価炭化水素ラジカルを指し、これは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。ある実施形態において、シクロアルケニルは、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、または3～7 (C_{3-7})の炭素原子を持つ。シクロアルケニル基の例として、限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘプテニルが挙げられる。

【0101】

用語「アリール」は、少なくとも1つの芳香族炭化水素環を含む、単環式芳香族基およ

50

び／または多環式一価芳香族基を指す。ある実施形態において、アリールは、6～20 (C_{6-20})、6～15 (C_{6-15})、または6～10 (C_{6-10})の環原子を持つ。アリール基の例として、限定されないが、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル、およびテルフェニルが挙げられる。アリールはまた、二環式炭素環または三環式炭素環を指し、その中で環のうち1つは芳香族であり、その他は、飽和され、部分的に不飽和であり、または芳香族であってもよく、例えばジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリニル)である。ある実施形態において、アリールは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

【0102】

用語「アラルキル」および「アリールアラルキル」は、1つ以上のアリール基で置換された一価アルキル基を指す。ある実施形態において、アラルキルは、7～30 (C_{7-30})、7～20 (C_{7-20})、または7～16 (C_{7-16})の炭素原子を持つ。アラルキル基の例として、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエチル、および3-フェニルプロピルが挙げられる。ある実施形態において、アラルキルは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換される。

【0103】

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

【0104】

用語「ヘテロシクリル」および「複素環式」は、少なくとも1つの非芳香族環を含む、一価単環式非芳香環系または一価多環式芳香環系を指し、非芳香環原子の1つ以上は、O、S、N、およびPから独立して選択されたヘテロ原子であり；残りの環原子は炭素原子である。ある実施形態において、ヘテロシクリル基または複素環基は、3～20、3～15、3～10、3～8、4～7、または5～6の環原子を持つ。ヘテロシクリル基は、その非芳香環を介して分子の残りに結合される。ある実施形態において、ヘテロシクリルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、これは、スピロであり、縮合され、または架橋される場合があり、そこでは窒素原子または硫黄原子が随意に酸化され、

10

20

30

40

50

窒素原子が随意に四級化され、一部の環は部分的または完全に飽和され、または芳香族であり得る。ヘテロシクリルは、安定した化合物の生成をもたらすヘテロ原子または炭素原子における、主要構造に結合され得る。そのような複素環基の例として、限定されないが、アゼピニル、ベンズジオキサニル、ベンズジオキサソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンズオキサジニル、 β -カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1, 4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ペペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、および1, 3, 5-トリチアニルが挙げられる。ある実施形態において、ヘテロシクリルはまた、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

10

20

【0105】

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

【0106】

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

30

40

50

【0107】

一実施形態において、各置換基 Q^a は、(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；および (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル；および (c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-P(O)R^eR^h$ 、 $-P(O)(OR^e)R^h$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^h)$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$ から成る群から独立して選択され；ここで、 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は各々独立して、(i) 水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；または (i i) 結合されるN原子と一体となってヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成する R^f および R^g である。

10

【0108】

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

20

【0109】

光学活性化合物の記載において、接頭辞RおよびSは、その不斉中心周囲での分子の絶対配置を意味するように使用される。(+)および(−)は、化合物の旋光性、すなわち、偏光の面が光学活性化合物により回転する方向を意味するように使用される。接頭辞(−)は、化合物が左旋光性である、すなわち、化合物が左または反時計回りで偏光の面を回転させることを示す。接頭辞(+)は、化合物が右旋光性である、すなわち、化合物が右または時計回りで偏光の面を回転させることを示す。しかし、旋光性の標識である(+)と(−)は、分子の絶対配置であるRおよびSに関連しない。

30

【0110】

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

40

【0111】

用語「溶媒和物」は、溶質の1つ以上の分子、例えば本明細書で提供される化合物、および、化学量論または非化学量論の量で存在する溶媒和物の1つ以上の分子により形成される、複合体または凝集体を指す。適切な溶媒として、限定されないが、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、および酢酸が挙げられる。ある実施形態において、溶媒は薬学的に許容可能なものである。一実施形態において、複合体または凝集体は結晶形態である。別の実施形態において、複合体または凝集体は非結晶形態

50

である。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。水和物の例として、限定されないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、および五水和物が挙げられる。

【0112】

抵抗性、再発性、または難治性は、例えば癌が処置に応答しない点にまで、処置に対する反応性が減少してしまった癌の性質を指す。処置の開始時点で癌は抵抗性であり、または処置中に抵抗性となる場合がある。用語「難治性」は、処置（例えば、化学療法薬物、生物学的因子、および／または放射線治療）に効果がないと証明された癌にことを指す場合がある。難治性癌腫瘍は小さくなる場合があるが、処置が有効であると定められる点までは小さくならない。しかし、腫瘍は通常、処置前（疾患が安定した状態）、または腫瘍増殖（疾患が進行した状態）と同じサイズにとどまる。

10

【0113】

処置に対する「反応性」または処置に「反応すること」との用語、およびその他の形態は、本明細書で使用されるように、治療薬、例えばPI3K阻害剤を単独で、または組み合わせで使用する処置、例えば単独療法また併用療法に対する被験体の反応を指す。治療、例えばPI3K阻害剤を単独または組み合わせで使用する処置は、例えばHall et al. (2008) Blood 111 (12): 5446-5456に記載されるIWCLL 2008 (CLL用)；例えばCheson, B. D. et al. Journal of Clinical Oncology, 32 (27): 3059-3067に記載されるthe Lugano Classificationなど、1つ以上の臨床基準を用いて、治療に対する被験体の反応を比較することにより評価することができる。反応性の付加的な分類が提供される。これら基準により、処置中のどの時点で癌患者が改善（「反応」）し、同じ状態にとどまり（「安定し」）、または悪化（「進行」）するのかを規定する一連の規則書が提供される。

20

【0114】

例えば、CLLを抱える被験体は、完全寛解（CR）または部分寛解（PR）にあると判定することができる。例えば、IWCLL 2008に従い、治療完了後に評価されるような以下の評価基準を少なくともすべて満たした場合に、被験体はCRにあると考慮される：（i）末梢血リンパ球が $4 \times 10^9 / L$ （ $4000 \mu i$ ）未満である（血液および異なる計算により評価）；（ii）身体検査により肝腫大または脾腫が見つからない；（iii）全身症状がない；および（iv）全血球計算値（例えば好中球、血小板、ヘモグロビン）がHall et al.に記載される値より高い。CLLの部分寛解（PR）は、IWCLL 2008に従い、以下のうち1つを含むものと規定される：

30

（i）血液リンパ球数が治療前の値から50%以上減少している；（ii）CTスキャンまたは触診により、リンパ節症の減少が検出される；または（iii）CTスキャンまたは触診により、脾臓または肝臓の処置前の拡大が50%以上減少していると検出され；かつ全血球計算値（例えば好中球、血小板、ヘモグロビン）がHall et al.に記載される値に比例している（according to）。他の実施形態において、CLLを抱える被験体は、進行性疾患（PD）または安定疾患（SD）を抱えていると判定される。例えば、IWCLL 2008に従い、以下の基準のうち少なくとも1つが満たされる場合、被験体は、治療中、または治療後にPDにあると考慮される：（i）リンパ節症の進行；（ii）脾臓または肝臓の処置前の拡大が50%以上増加、肝腫大または脾腫が新たに発生する；（iii）血液リンパ球数が50%以上増加し、Bリンパ球数が1マイクロリットル当たり少なくとも5000である；（iv）より侵襲的な組織構造（例えばリヒター症候群）へと形質転換する；または（v）血球減少症（好中球減少症、貧血症、または血小板減少症）の発生がCLLに起因する。CLLの安定疾患（SD）は、IWCLL 2008に従い、患者がCRまたはPRを達成していない、および進行性疾患を示さなかったものとして規定される。

40

【0115】

例えば、いくつかの実施形態において、IWCLLに従う疾患進行の基準の少なくとも

50

1つが、例えば約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上遅延され、または減少する場合、CLLを抱える被験体は、PI3K阻害剤を単独または組み合わせて使用する処置に反応する。別の例において、処置が施されない場合に予測される平均余命を越えて、例えば約5%、10%、20%、30%、40%、50%以上延びた平均余命の延長を被験体が経験した場合、被験体は、PI3K阻害剤を単独または組み合わせて使用する処置に反応する。別の例において、被験体に次のうち1つ以上がある場合、被験体は、PI3K阻害剤を単独または組み合わせて使用する処置に反応する：例えばHall et alに記載されるように、無増悪生存率の増加、全生存率、または無増悪期間（TTP）の増加。

【0116】

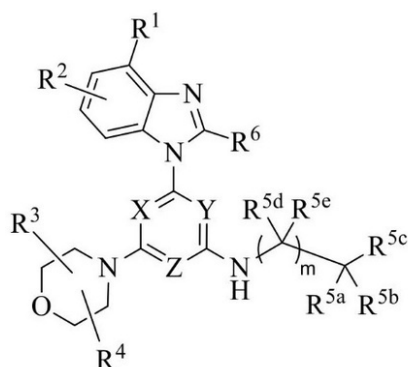
10

化合物

本明細書に開示されるものは、式(I)のPI3K阻害剤：

【0117】

【化23】



20

式(I)

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

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

30

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

40

R³とR⁴は各々独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであり；あるいはR³とR⁴

50

は共に結合することで、単結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、または C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

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

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

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

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

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

(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、または-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；あるいは(d)R^{5f}の1つの発生およびR^{5g}の1つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となってC₃₋₁₀シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する、R^{5f}とR^{5g}であり；

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

mは0または1であり；および

nは0、1、2、3、または4であり；

ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^x、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、およびR^{5g}におけるアルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは各々、1つ以上の置換基Q、一実施形態においては1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に酸化され、各置換基Qは独立して、(a)オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b)各々が1つ以上の置換基Q^a、一実施形態においては1、2、3、または4つの置換基Q^aでさらに随意に置換される、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル；および(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、および-S(O)₂NR^bR^cから選択され、R^a、R^b、R^c、およびR^dは各々独立して、(i)水素；(ii)各々が1つ以上の置換基Q^a、一実施形態においては1、2、3、または4つの置換基Q^aでさらに随意に置換される、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；(iii)1つ以上の置換基Q^a、一実施形態においては1、2、3、または4つの置換基Q^aでさらに随意に置換される、結合されるN原子と一体となってヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成するR^bおよびR^cであり；

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

互いに隣接する2つの置換基Qは、各々1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に

10

20

30

40

50

置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルを随意に形成する。

【0118】

式 (I) の化合物の一実施形態において、

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

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

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

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

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

(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；

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

R^{5d}とR^{5e}は各々独立して、(a)水素またはハロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f}とR^{5g}は各々独立して、(a)水素またはハロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；あるいは(d)R^{5f}の1つの発生およびR^{5g}の1つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となってC₃₋₁₀シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する、R^{5f}とR^{5g}であり；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、または $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり；

mは0または1であり；および

nは0、1、2、3、または4であり；

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

【0119】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

X、Y、およびZは、X、Y、およびZのうち少なくとも2つが窒素原子であることを前提に、各々独立してNまたはCR^xであり；R^xは水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R¹とR²は各々独立して、(a)水素、シアノ、ハロ、またはニトロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

O) $\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ であり；

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

10

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

m は0または1であり；および

n は0、1、2、3、または4であり；

20

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

【0120】

式(I)の化合物のまた別の実施形態において、

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

30

R^1 と R^2 は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、またはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1 \text{a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1 \text{a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^1 \text{a})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^1 \text{a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1 \text{a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1 \text{a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^1 \text{a})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^1 \text{a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2 \text{R}^1 \text{a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2 \text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aC}(\text{O})\text{R}^1 \text{d}$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aC}(\text{O})\text{OR}^1 \text{d}$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aC}(\text{O})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aC}(=\text{NR}^1 \text{d})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aS}(\text{O})\text{R}^1 \text{d}$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aS}(\text{O})_2 \text{R}^1 \text{d}$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aS}(\text{O})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^1 \text{aS}(\text{O})_2 \text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^1 \text{a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1 \text{a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^1 \text{a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^1 \text{R}^b \text{R}^c$ であり； $\text{R}^1 \text{a}$ 、 $\text{R}^1 \text{b}$ 、 $\text{R}^1 \text{c}$ 、および $\text{R}^1 \text{d}$ は各々独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは(iii) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成する $\text{R}^1 \text{b}$ および $\text{R}^1 \text{c}$ であり；

40

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

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

50

キニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は、(a) ハロ；(b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は、 $-(CR^{5f}R^{5g})_n - (C_6 - 14 \text{ アリール})$ または $-(CR^{5f}R^{5g})_n - \text{ヘテロアリール}$ であり；

R^{5d} と R^{5e} は各々独立して、(a) 水素またはハロ；(b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、(a) 水素またはハロ；(b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；あるいは (d) R^{5f} の 1 つの発生および R^{5g} の 1 つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原

子と一体となって C_{3-10} シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する、 R^{5f} と R^{5g} であり；

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

m は 0 または 1 であり；および

n は 0、1、2、3、または 4 であり；

ここで、アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは各々、1つ以上の本明細書で定められるような置換基 Q 、一実施形態においては 1、2、3、4、または 5つの置換基 Q で随意に置換される。

10

【0121】

式 (I) のまた別の実施形態において、

X 、 Y 、および Z は N であり；

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

20

30

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

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

40

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

50

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

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

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

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

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

m は0または1であり；および

n は0、1、2、3、または4であり；

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

【0122】

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

【0123】

本明細書にはまた、式(IX)の化合物：

【0124】

10

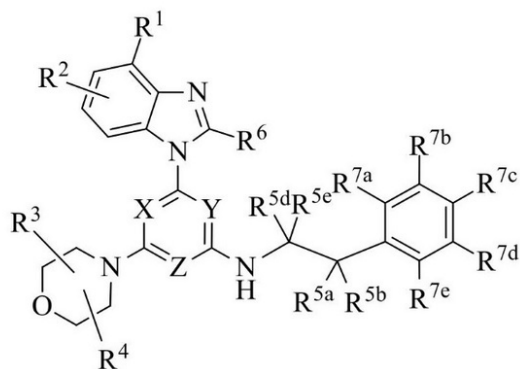
20

30

40

50

【化 2 4】



式 (IX),

10

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

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

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

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

20

30

【0125】

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

【0126】

一実施形態において、式 (IX) の化合物は、式 (IXa) の構造：

【0127】

[illegible]

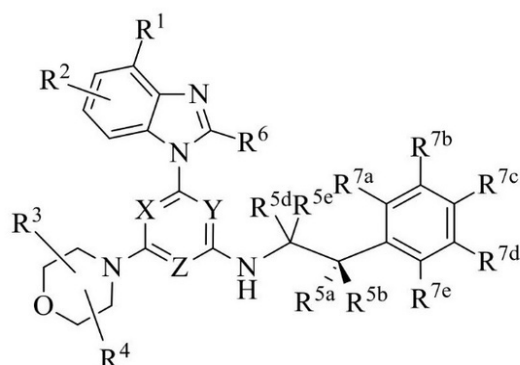
10

20

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

別の実施形態において、式 (IX) の化合物は、式 (IXb) の構造：

【化 2 6】



30

40

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

式(IX)、(IXa)、または(IXb)の化合物のある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち2つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち3つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち4つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のすべては、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり。

50

⁷d、およびR⁷eのうち1つは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員または6員のヘテロアリールであり；ある実施形態において、R⁷a、R⁷b、R⁷c、R⁷d、およびR⁷eのうち1つは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員または6員のヘテロシクリルであり；ある実施形態において、R⁷a、R⁷b、R⁷c、R⁷d、およびR⁷eのうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；ある実施形態において、R⁷a、R⁷b、R⁷c、R⁷d、およびR⁷eのうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、または
 10
 R⁷eのうち1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、ある実施形態において、R⁷a、R⁷b、R⁷c、R⁷d、およびR⁷eのうち1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0133】

式(I X)、(I X a)、または(I X b)の化合物のある実施形態において、R⁷aは、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換され；ある実施形態において、R⁷aは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるC₆₋₁₄アリール、例えばフェニルであり；ある実施形態において、R⁷aは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員または6員のヘテロアリールであり；ある実施形態において、R⁷aは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員または6員のヘテロシクリルであり；ある実施形態において、R⁷aは、各々が1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；ある実施形態において、R⁷aは、各々が1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；ある実施形態において、R⁷aは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシ
 40
 50

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

10

20

【0134】

式(I X)、(I X a)、または(I X b)の化合物のある実施形態において、

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

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

30

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

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

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

X、Y、およびZは各々独立して、X、Y、およびZのうち少なくとも2つがNであることを前提に、Nまたは CR^x であり；ここで、 R^x は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、水素または C_{1-6} アルキルである。

【0135】

式(I X)、(I X a)、または(I X b)の化合物のある実施形態において、

40

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

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

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

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

X、Y、およびZは各々独立して、NまたはCHである。

50

【0136】

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

10

【0137】

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

20

【0138】

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

30

【0139】

式 (IX)、(IXa)、または (IXb) の化合物のある実施形態において、
 R^1 は水素またはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；
 R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；および
X、Y、およびZは各々独立して、NまたはCHである。

40

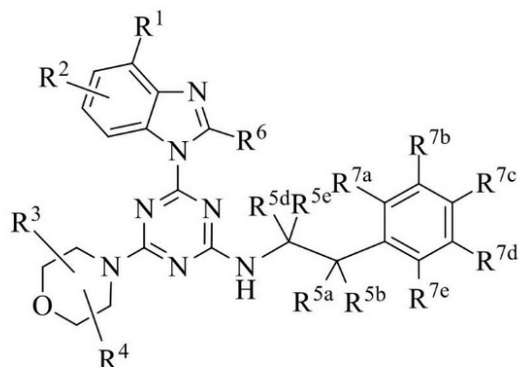
50

【 0 1 4 0 】

本明細書にはまた、式 (X) の化合物：

【 0 1 4 1 】

【 化 2 7 】



10

式 (X),

あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが提供され；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は各々、本明細書

20

【 0 1 4 2 】

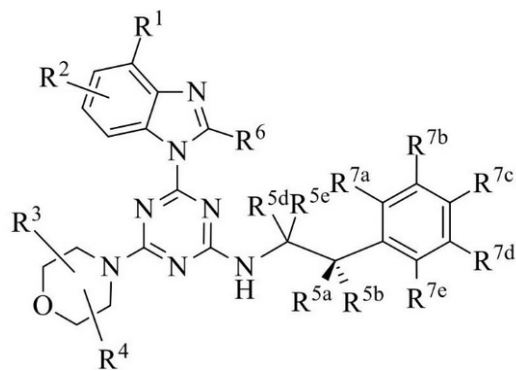
式 (X) の化合物の合成は、開示のために参照により引用される米国特許第 9, 0 5 6, 8 5 2 B 2 号に記載されている。

【 0 1 4 3 】

一実施形態において、式 (X) の化合物は、式 (Xa) の構造：

【 0 1 4 4 】

【 化 2 8 】



30

式 (Xa),

40

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

【 0 1 4 5 】

式 (Xa) の化合物の合成は、開示のために参照により引用される米国特許第 9, 0 5 6, 8 5 2 B 2 号に記載されている。

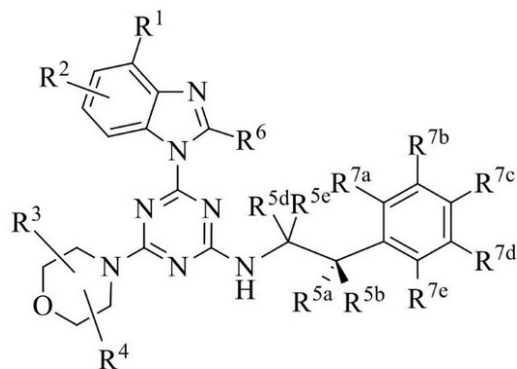
【 0 1 4 6 】

別の実施形態において、式 (X) の化合物は、式 (Xb) の構造：

【 0 1 4 7 】

50

【化 29】



式 (Xb),

10

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

【0148】

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

20

【0149】

式 (X)、(Xa)、または (Xb) の化合物のある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリール、例えば 5 員または 6 員のヘテロアリールであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリル、例えば 5 員または 6 員のヘテロシクリルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、各々が 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、各々が 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、または 4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、ある実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち 1 つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフ

30

40

50

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

10

【0150】

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

20

30

40

【0151】

式(X)、(Xa)、または(Xb)の化合物のある実施形態において、

R^1 は水素または $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、1、2、3、4、または5つ

50

の置換基 Q で随意に置換される C₁ - 6 アルキルであり；

R² は水素であり；

R³ と R⁴ は水素であり；

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

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

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

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

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

【0152】

式 (X)、(Xa)、または (Xb) の化合物のある実施形態において、

R¹ は水素またはメトキシであり；

R² は水素であり；

R³ と R⁴ は水素であり；

R⁶ は、1 つ以上のハロで随意に置換された C₁ - 6 アルキルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} は各々独立して C₁ - 6 アルキルであり；

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

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

【0153】

式 (X)、(Xa)、または (Xb) の化合物のある実施形態において、

R¹ は水素またはメトキシであり；

R² は水素であり；

R³ と R⁴ は水素であり；

R⁶ はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

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

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

【0154】

式 (X)、(Xa)、または (Xb) の化合物のある実施形態において、

R¹ は水素またはメトキシであり；

R² は水素であり；

R³ と R⁴ は水素であり；

R⁶ はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

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

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

【0155】

式 (X)、(Xa)、または (Xb) の化合物のある実施形態において、

R¹ は水素またはメトキシであり；

R² は水素であり；

10

20

30

40

50

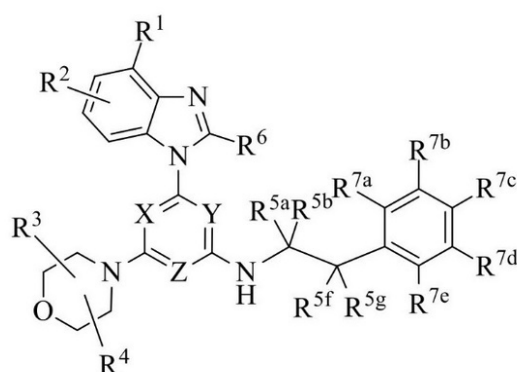
R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は、水素である。

10

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

20

【化 3 0】



式 (XI),

30

40

50

$_2 R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、または $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；または、互いに隣接する R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち2つは、各々1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルを形成し；および
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0159】

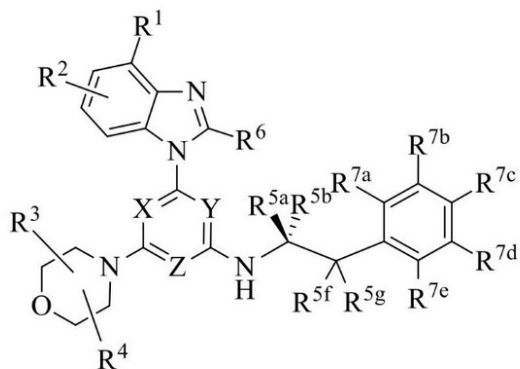
式(XI)の化合物の合成は、開示のために参照により引用される米国特許第9,056,852B2号に記載されている。

【0160】

一実施形態において、式(XI)の化合物は、式(XIa)の構造：

【0161】

【化31】



式(XIa),

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0162】

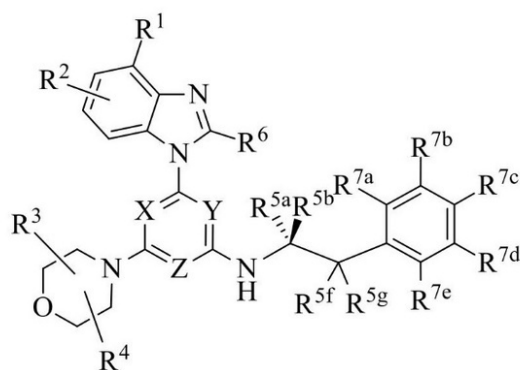
式(XIa)の化合物の合成は、開示のために参照により引用される米国特許第9,056,852B2号に記載されている。

【0163】

別の実施形態において、式(XI)の化合物は、式(XIb)の構造：

【0164】

【化32】



式(XIb),

またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

^f、R^{5g}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

【0165】

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

【0166】

式(XI)、(XIa)、または(XIb)の化合物のある実施形態において、R^{5a}およびR^{5b}は各々独立して、(a)ハロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル；あるいは(c)−C(O)R^{1a}、−C(O)OR^{1a}、−C(O)NR^{1b}R^{1c}、−C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、−OR^{1a}、−OC(O)R^{1a}、−OC(O)OR^{1a}、−OC(O)NR^{1b}R^{1c}、−OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、−OS(O)R^{1a}、−OS(O)₂R^{1a}、−OS(O)NR^{1b}R^{1c}、−OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、−NR^{1b}R^{1c}、−NR^{1a}C(O)R^{1d}、−NR^{1a}C(O)OR^{1d}、−NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、−NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、−NR^{1a}S(O)R^{1d}、−NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、−NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、−NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、−SR^{1a}、−S(O)R^{1a}、−S(O)₂R^{1a}、−S(O)NR^{1b}R^{1c}、または−S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；および、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5f}、R^{5g}、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、およびR^{1d}は、本明細書のあらゆる場所で定められる。

【0167】

式(XI)、(XIa)、または(XIb)の化合物のある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換され；ある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるC₆₋₁₄アリール、例えばフェニルであり；ある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員または6員のヘテロアリールであり；ある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員または6員のヘテロシクリルであり；ある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；ある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、各々が1つ以上の置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；ある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、ある実施形態において、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}のうち1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-

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

10

【0168】

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

20

30

40

【0169】

式(XI)、(XIa)、または(XIb)の化合物のある実施形態において、

50

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

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

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

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

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

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

X、Y、およびZは各々独立して、X、Y、およびZのうち少なくとも2つがNであることを前提に、Nまたは CR^x であり；ここで、 R^x は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、水素または C_{1-6} アルキルである。

【0170】

式 (X I)、(X I a)、または (X I b) の化合物のある実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

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

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

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

X、Y、およびZは各々独立して、NまたはCHである。

【0171】

式 (X I)、(X I a)、または (X I b) の化合物のある実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

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

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

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

X、Y、およびZは各々独立して、NまたはCHである。

【0172】

式 (X I)、(X I a)、または (X I b) の化合物のある実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

10

20

30

40

50

R² は水素であり；

R³ と R⁴ は水素であり；

R⁶ はジフルオロメチルであり；

R^{5 a} と R^{5 b} はメチルであり；

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

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

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

X、Y、および Z は各々独立して、N または CH である。

10

【0173】

式 (X I)、(X I a)、または (X I b) の化合物のある実施形態において、

R¹ は水素またはメトキシであり；

R² は水素であり；

R³ と R⁴ は水素であり；

R⁶ はジフルオロメチルであり；

R^{5 a} と R^{5 b} はメチルであり；

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

20

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

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

X、Y、および Z は各々独立して、N または CH である。

【0174】

式 (X I)、(X I a)、または (X I b) の化合物のある実施形態において、

R¹ は水素またはメトキシであり；

R² は水素であり；

R³ と R⁴ は水素であり；

R⁶ はジフルオロメチルであり；

R^{5 a} と R^{5 b} はメチルであり；

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

30

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

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

X、Y、および Z は各々独立して、N または CH である。

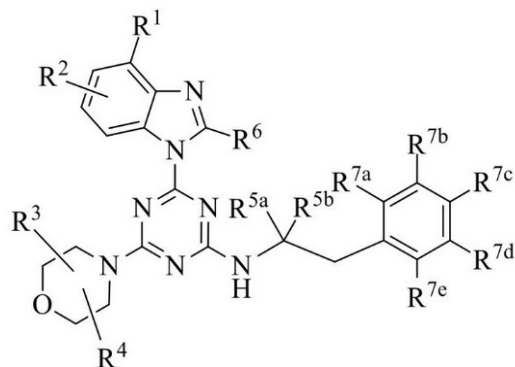
40

【0175】

本明細書には、式 (X V I) の化合物：

【0176】

【化 3 3】



式 (XVI),

10

あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが提供され；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0177】

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

20

【0178】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換され；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0179】

式 (XVI) の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

30

【0180】

式 (XVI) の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0181】

式 (XVI) の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

40

【0182】

式 (XVI) の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規

50

定されるとおりである。

【0183】

式(XVI)の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

【0184】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

10

【0185】

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

20

【0186】

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

30

【0187】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

40

50

【0188】

式(XVI)の化合物の実施形態において、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換され；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0189】

式(XVI)の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

10

【0190】

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

【0191】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

20

【0192】

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

【0193】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

30

【0194】

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

【0195】

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

40

【0196】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3

50

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

10

【0197】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

20

【0198】

式(XVI)の化合物の一実施形態において、

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

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

30

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

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

【0199】

式(XVI)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

40

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

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

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

【0200】

式(XVI)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

50

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

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

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

【0201】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

10

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

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

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

【0202】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

20

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、その各々は 1、2、3、4、または 5 つの置換基 Q で随意に置換され；および

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

【0203】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

30

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

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

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

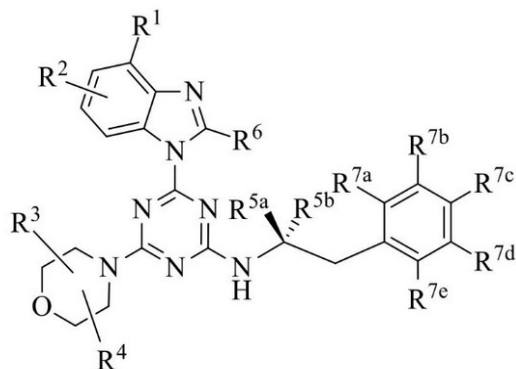
【0204】

一実施形態において、式 (XVI) の化合物は、式 (XVIa) の構造：

【0205】

40

【化 3 4】



式 (XVIa)

10

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

【0206】

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

20

【0207】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換され；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0208】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

30

【0209】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0210】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

40

【0211】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

50

【0212】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0213】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

10

【0214】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

20

【0215】

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

30

【0216】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

40

【0217】

50

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

【0218】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

10

【0219】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0220】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される 5 員または 6 員のヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

20

【0221】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0222】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される 5 員または 6 員のヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

30

【0223】

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

【0224】

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

40

【0225】

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

50

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

【0226】

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

【0227】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、

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

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

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

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

【0228】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

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

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

【0229】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；および R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は、水素である。

【0230】

式 (XVI a) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

10

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

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

【0231】

式 (XVI a) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

20

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

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

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

【0232】

式 (XVI a) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

30

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

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

【0233】

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

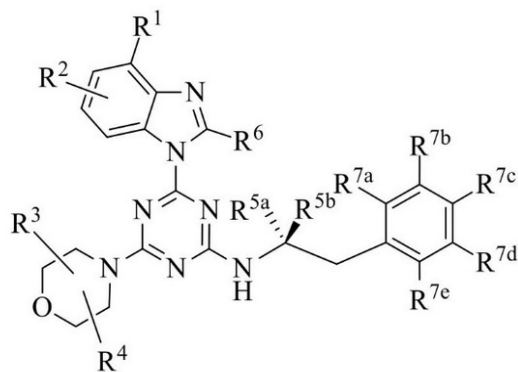
【0234】

40

別の実施形態において、式 (XVI) の化合物は、式 (XVI b) の構造：

【0235】

【化 3 5】



式 (XVIIb)

10

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

【0236】

式 (XVIIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換され；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

20

【0237】

式 (XVIIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

30

【0238】

式 (XVIIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0239】

式 (XVIIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

40

【0240】

式 (XVIIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z は各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0241】

式 (XVIIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員

50

または6員のヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0242】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

10

【0243】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

【0244】

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

20

30

【0245】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうち1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

40

【0246】

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

50

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

【0247】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

【0248】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

10

【0249】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロアリールであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

【0250】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

20

【0251】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロシクリルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

【0252】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されるとおりである。

30

【0253】

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

【0254】

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

40

50

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

【0255】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZは各々、本明細書で規定されたとおりである。

10

【0256】

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

20

30

【0257】

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

40

【0258】

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

50

【0259】

式 (XVI b) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

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

10

【0260】

式 (XVI b) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

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

20

【0261】

式 (XVI b) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

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

30

【0262】

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

40

【0263】

50

本明細書に提供される式のいずれかの一実施形態において、

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

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

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

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

X 、 Y 、および Z は各々独立して、 X 、 Y 、および Z のうち少なくとも2つが N であることを前提に、 N または CR^x であり；ここで、 R^x は、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、水素または C_{1-6} アルキルである。

10

【0264】

本明細書に提供される式のいずれかの一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

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

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

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

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

X 、 Y 、および Z は各々独立して、 N または CH である。

20

【0265】

本明細書に提供される式のいずれかの一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

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

X 、 Y 、および Z は各々独立して、 N または CH である。

30

【0266】

本明細書に提供される式のいずれかの一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

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

X 、 Y 、および Z は各々独立して、 N または CH である。

40

【0267】

50

本明細書に提供される式のいずれかの一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

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

X、Y、および Z は各々独立して、N または CH である。

10

【0268】

本明細書に提供される式のいずれかの一実施形態において、

R^1 は水素またはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

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

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

20

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

X、Y、および Z は各々独立して、N または CH である。

【0269】

本明細書に提供される式、例えば式 (I)、(IX)、(X)、(XI)、(XVI)、(Ia)、(IXa)、(Xa)、(XIa)、(XVIa)、(Ib)、(IXb)、(Xb)、(XIb)、(XVIb) における基または変形、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、m、n、X、Y、および Z は、本明細書に記載される実施形態においてさらに規定される。そのような基および／または変形について本明細書に提供される実施形態の組み合わせはすべて、本開示の範囲内である。

30

【0270】

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

40

【0271】

50

ある実施形態において、 R^1 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、 R^1 はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、または3-ジメチルアミノプロポキシである。ある実施形態において、 R^1 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。

【0272】

ある実施形態において、 R^2 は水素である。ある実施形態において、 R^2 はシアノである。ある実施形態において、 R^2 はハロである。ある実施形態において、 R^2 はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。ある実施形態において、 R^2 はニトロである。ある実施形態において、 R^2 は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において、 R^2

は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₂₋₆アルケニルである。ある実施形態において、R²は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₂₋₆アルキニルである。ある実施形態において、R²は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₃₋₁₀シクロアルキルである。ある実施形態において、R²は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₃₋₇シクロアルキルである。ある実施形態において、R²は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₆₋₁₄アリールである。ある実施形態において、R²は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₇₋₁₅アラルキルである。ある実施形態において、R²は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。ある実施形態において、R²は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。

10

【0273】

ある実施形態において、R²は-C(O)R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-C(O)OR^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-C(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OR^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R¹は-O-C₁₋₆アルキルであり、ここでアルキルは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、R¹はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、または3-ジメチルアミノプロポキシである。ある実施形態において、R²は-OC(O)R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OC(O)OR^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OC(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OS(O)R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OS(O)₂R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OS(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²はアミノ(-NH₂)である。ある実施形態において、R²は-NR^{1a}C(O)R^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-NR^{1a}C(O)OR^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、およびR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-NR^{1a}S(O)R^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R²は-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}であり

20

30

40

50

、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^2 は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^2 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^2 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。

10

【0274】

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

【0275】

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

20

【0276】

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

30

【0277】

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

40

【0278】

ある実施形態において、 R^{5a} は水素である。ある実施形態において、 R^{5a} は水素で

50

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

10

20

【0279】

ある実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OCH_3$ である。ある実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定される

30

40

50

とおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。

10

【0280】

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

20

30

【0281】

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

40

50

る C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施形態において、 R^{5b} は、本明細書に記載されるような 1、2、3、4、または 5 つの置換基 Q で随意に置換される C_{6-14} アリールである。ある実施形態において、 R^{5b} は、本明細書に記載されるような 1、2、3、4、または 5 つの置換基 Q で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。ある実施形態において、 R^{5b} は、本明細書に記載されるような 1、2、3、4、または 5 つの置換基 Q で随意に置換されるヘテロアリールである。ある実施形態において、 R^{5b} は、本明細書に記載されるような 1、2、3、4、または 5 つの置換基 Q で随意に置換されるヘテロシクリルである。ある実施形態において、 R^{5b} はヘテロシクリルではない。

【0282】

ある実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に記載されるような 1、2、3、4、または 5 つの置換基 Q で随意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OCH_3$ である。ある実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} はアミノ ($-NH_2$) である。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、こ

ここで R^{1a} は本明細書に規定されるとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されるとおりである。ある実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されるとおりである。

【0283】

ある実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、各々が本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、またはt-ブチルである。ある実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、各々が1つ以上のハロで随意に置換される、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、またはt-ブチルである。ある実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、またはt-ブチルである。ある実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々メチルである。

10

【0284】

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

20

30

【0285】

ある実施形態において、 R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ アリール})$ であり、ここで C_{6-14} アリールは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、 R^{5c} はベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、または4-フェニルブチルであり、ここで、フェニル部分の各々は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、 R^{5c} はベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、または4-フェニルブチルである。ある実施形態において、 R^{5c} は、ベンジル、フルオロベンジル、クロロベンジル、ブロモベンジル、シアノベンジル、メチルベンジル、またはメトキシベンジルである。ある実施形態において、 R^{5c} は、(ナフタレン-1-イル)メチル、(ナフタレン-2-イル)メチル、2-(ナフタレン-1-イル)エチル、2-(ナフタレン-2-イル)エチル、3-(ナフタレン-1-イル)プロピル、3-(ナフタレン-2-イル)プロピル、4-(ナフタレン-1-イル)ブチル、または4-(ナフタレン-2-イル)ブチルであり、ここで、ナフチル部分の各々は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、nは0または1である。一実施形態において、nは1である。一実施形態において、nは、1、2、3、または4である。ある実施形態において、 R^{5c} は $-CH_2-(C_{6-14} \text{ アリール})$ であり、ここで C_{6-14} アリールは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、 R^{5c} は $-C(CH_3)_2-(C_{6-14} \text{ アリール})$ であり、ここで C

40

50

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

10

20

30

【0286】

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

40

【0287】

ある実施形態において、 R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-$ ヘテロアリールであり、ここでヘテロアリールは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換され、 n は本明細書のあらゆる場所で規定される。ある実施形態において、 R^{5c} は $-CH_2-$ (単環式ヘテロアリール) であり、ここでヘテロアリールは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、 R^{5c} は $-CH_2-$ (5員または6員のヘテロアリール) であり

50

、ここでヘテロアリールは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される。ある実施形態において、 R^{5c} は $-CH_2-$ （二環式ヘテロアリール）であり、ここでヘテロアリールは、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基で随意に置換される。

【0288】

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

【0289】

ある実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)OCH_3$ である。ある実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施

形態において、 R^{5d} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。

10

20

30

40

【0290】

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

【0291】

ある実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5e} は—

50

C(O)OR^{1a}であり、ここでR^{1a}は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、R^{5e}は-C(O)OCH₃である。ある実施形態において、R^{5e}は-C(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OR^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OC(O)R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OC(O)OR^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OC(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OS(O)R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OS(O)₂R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OS(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}はアミノ(-NH₂)である。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}C(O)R^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}C(O)OR^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、およびR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}S(O)R^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}であり、ここでR^{1a}とR^{1d}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-SR^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-S(O)R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-S(O)₂R^{1a}であり、ここでR^{1a}は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-S(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、R^{5e}は-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；ここでR^{1b}とR^{1c}は各々、本明細書に規定されたとおりである。

【0292】

ある実施形態において、R^{5f}は水素である。ある実施形態において、R^{5f}はハロである。ある実施形態において、R^{5f}はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。ある実施形態において、R^{5f}は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、R^{5f}は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるメチルである。ある実施形態において、R^{5f}はメチルである。ある実施形態において、R^{5f}は、各々が本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの

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

10

【0293】

ある実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OCH_3$ である。ある実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。

20

30

40

50

おりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；こ

10

【0294】

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

20

30

【0295】

ある実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)OCH_3$ である。ある実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R$

40

50

R^{1c} であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に規定されたとおりである。

10

20

30

【0296】

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

40

50

5つの置換基Qで随意に置換されるシクロヘキシルを形成する。ある実施形態において、 R^{5f} の1つの発生および R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるような1、2、3、4、または5つの置換基Qで随意に置換されるシクロヘプチルを形成する。ある実施形態において、 R^{5f} の1つの発生および R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する。

【0297】

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

【0298】

ある実施形態において、 R^{7a} は水素である。ある実施形態において、 R^{7a} はシアノである。ある実施形態において、 R^{7a} はハロである。ある実施形態において、 R^{7a} はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。ある実施形態において、 R^{7a} はニトロである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるフェニルであり、その各々は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、およびメトキシから成る群から独立して選択される。ある実施形態において、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニルである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。ある実施形態において、 R^{7a} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換され

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

【0299】

ある実施形態において、 R^{7a} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される。ある実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、または3-ジメチルアミノプロポキシである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細

書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7a} は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。

10

【0300】

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

20

30

【0301】

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

40

50

換される C_{6-14} アリールである。ある実施形態において、 R^{7b} は、本明細書に記載されるような 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。ある実施形態において、 R^{7b} は、本明細書に記載されるような 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールである。ある実施形態において、 R^{7b} は、本明細書に記載されるような 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルである。

【0302】

ある実施形態において、 R^{7b} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、本明細書に記載されるような 1、2、3、または 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される。ある実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、または 3-ジメチルアミノプロポキシである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} はアミノ ($-NH_2$) である。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7b} は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。

【0303】

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

10

【0304】

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

20

30

【0305】

ある実施形態において、 R^{7c} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7c} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7c} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7c} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7c} は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される。ある実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、または3-ジメチルアミノプロ

40

50

ポキシである。ある実施形態において、 R^7c は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^7c は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。

【0306】

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

ルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、または4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0307】

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

【0308】

ある実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される。ある実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、または3-ジメチルアミノプロポキシである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)NR^b$

R^c であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。

10

【0309】

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

20

30

【0310】

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

40

50

されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。ある実施形態において、 R^{7e} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールである。ある実施形態において、 R^{7e} は、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルである。

【0311】

ある実施形態において、 R^{7e} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、本明細書に記載されるような1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される。ある実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、または3-ジメチルアミノプロポキシである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} はアミノ($-NH_2$)である。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、および R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に規定されたとおりである。

【0312】

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

10

【0313】

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

20

30

40

【0314】

ある実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、各々が1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロ

50

【 0 3 1 5 】

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

意に置換される単環式ヘテロシクリルを形成する。ある実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員または6員のヘテロシクリルを形成する。ある実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、または4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロシクリルを形成する。

【0316】

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

【0317】

ある実施形態において、 m は0である。ある実施形態において、 m は1である。

【0318】

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

【0319】

ある実施形態において、 m は0であり、 n は0、1、2、または3である。ある実施形態において、 m は0であり、 n は0、1、または2である。ある実施形態において、 m は0であり、 n は0である。ある実施形態において、 m は0であり、 n は1である。ある実施形態において、 m は1であり、 n は0、1、2または3である。ある実施形態において、 m は1であり、 n は0、1、または2である。ある実施形態において、 m は1であり、 n は0または1である。ある実施形態において、 m は1であり、 n は0である。ある実施形態において、 m は1で

あり、nは1である。

【0320】

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

【0321】

ある実施形態において、XはNである。ある実施形態において、Xは CR^x であり、ここで R^x は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、XはCHである。

【0322】

ある実施形態において、YはNである。ある実施形態において、Yは CR^x であり、ここで R^x は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、YはCHである。

10

【0323】

ある実施形態において、ZはNである。ある実施形態において、Zは CR^x であり、ここで R^x は本明細書に規定されたとおりである。ある実施形態において、ZはCHである。

【0324】

ある実施形態において、X、YおよびZはNである。ある実施形態において、XとYはNであり、ZはCHである。ある実施形態において、XとZはNであり、YはCHである。ある実施形態において、YとZはNであり、XはCHである。

20

【0325】

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

【0326】

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

30

【0327】

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

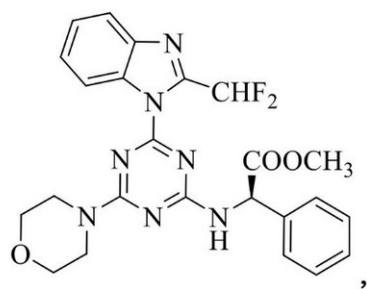
40

【0328】

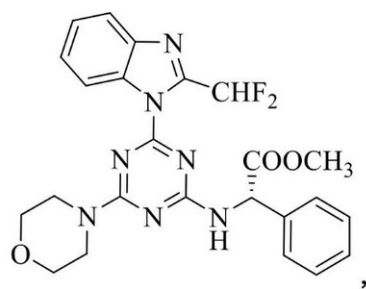
一実施形態において、本明細書には以下から選択される化合物が提供される：

【0329】

【化 3 6】

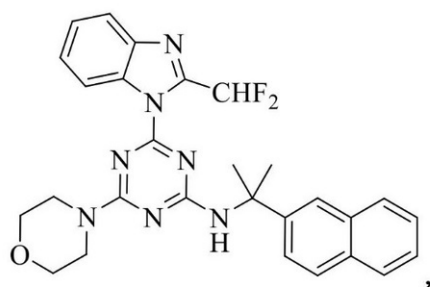


A11

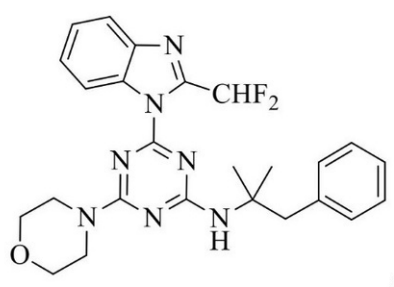


A12

10

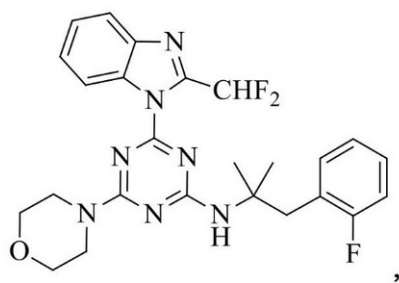


A13

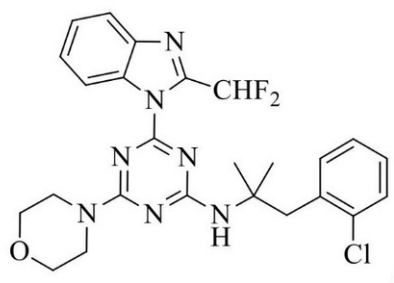


A14

20

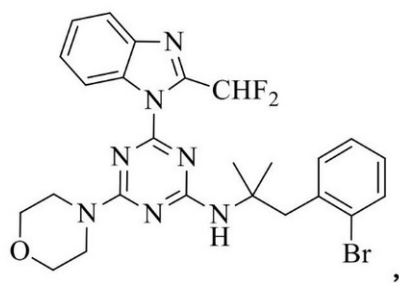


A15

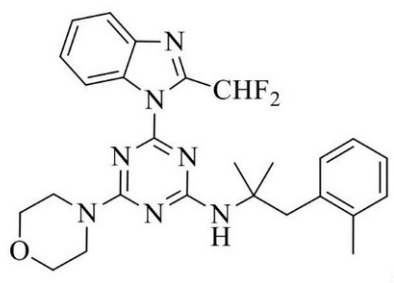


A16

30



A17

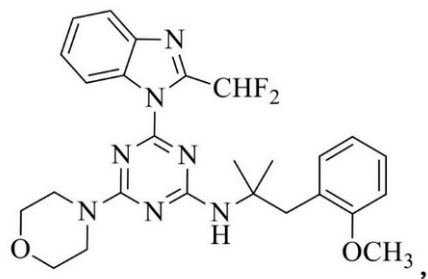


A18

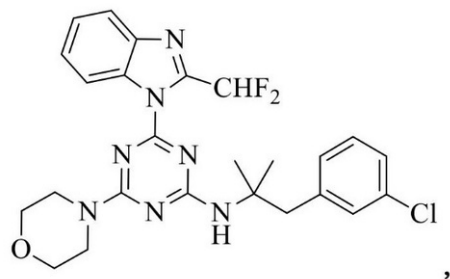
40

【 0 3 3 0 】

【化 3 7】

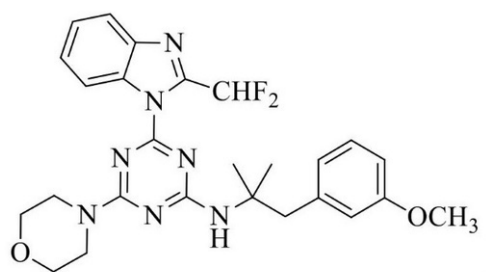


A19

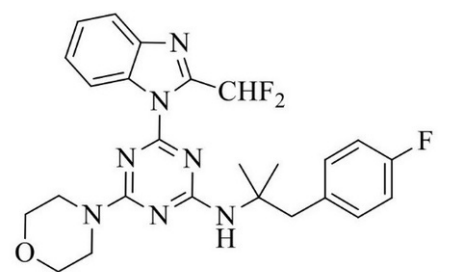


A20

10

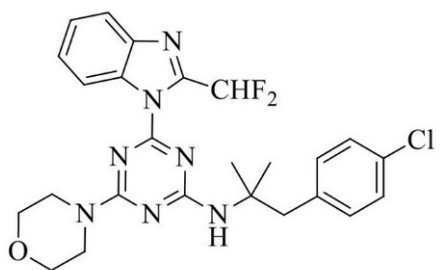


A21

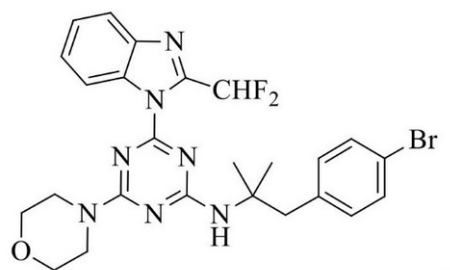


A22

20

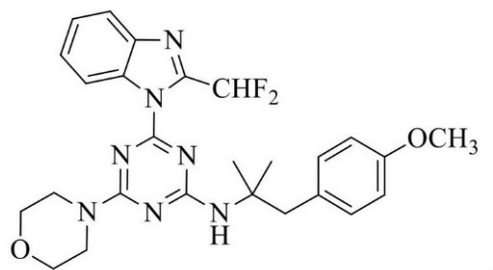


A23

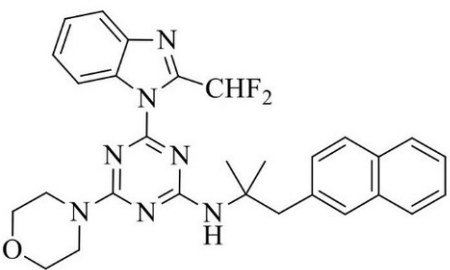


A24

30



A25

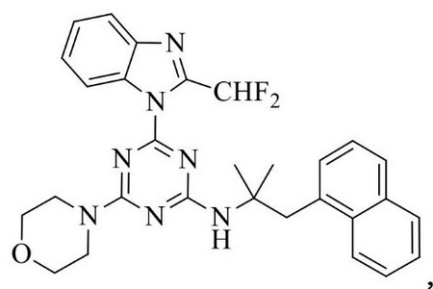


A26

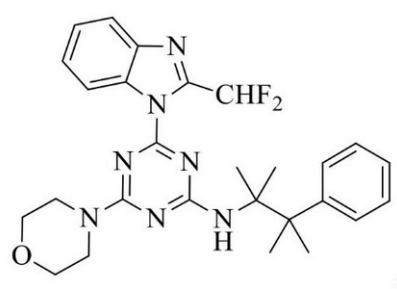
40

【 0 3 3 1】

【化 3 8】

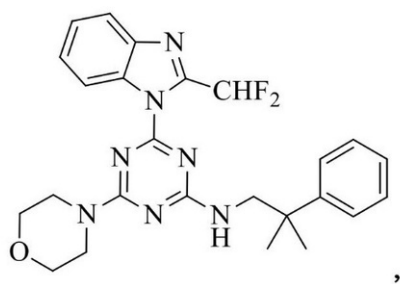


A27

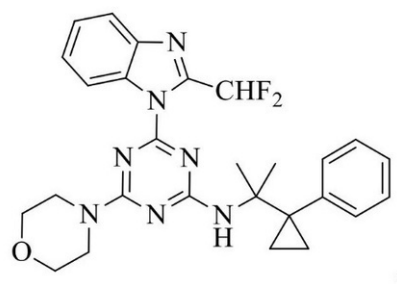


A28

10

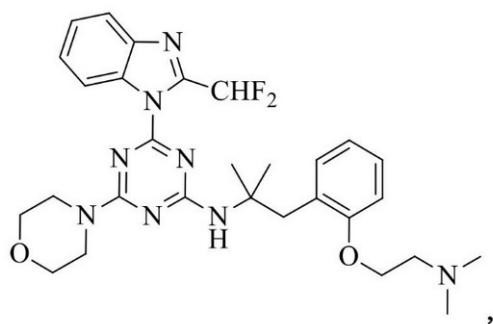


A29

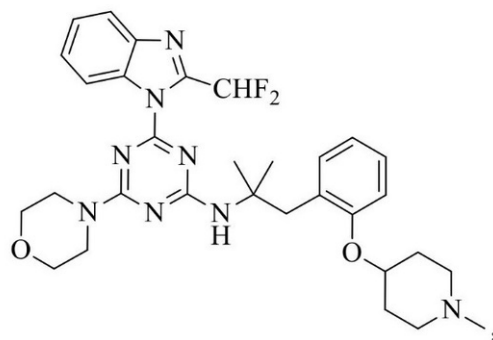


A30

20

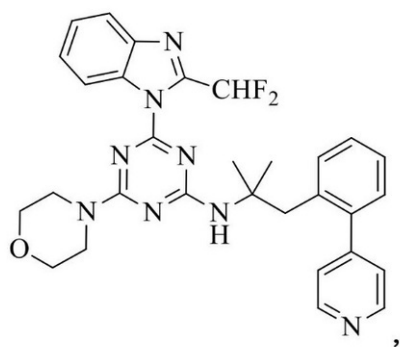


A31

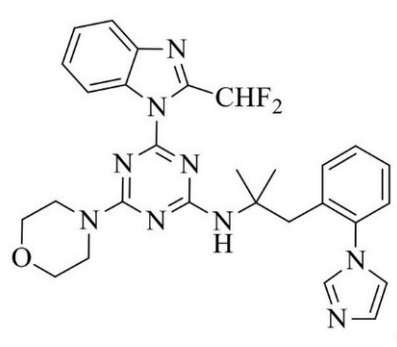


A32

30



A33

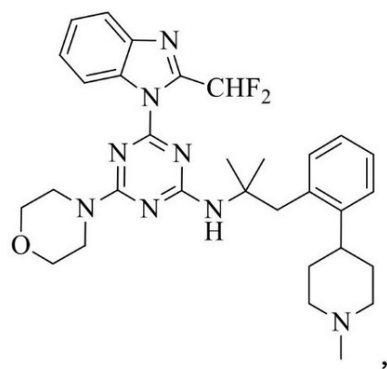


A34

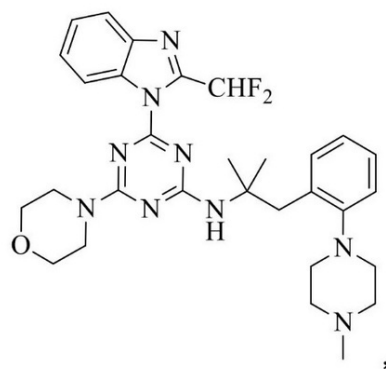
40

【 0 3 3 2】

【化 3 9】

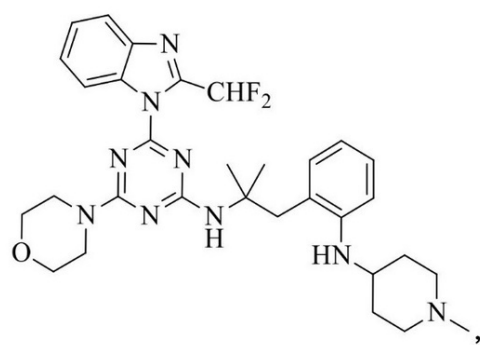


A35

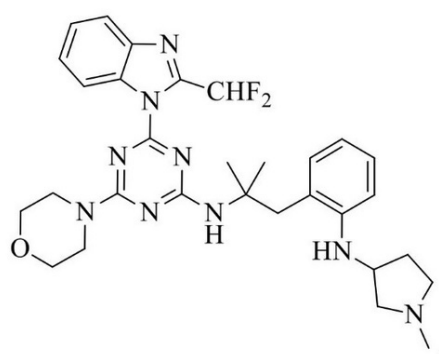


A36

10

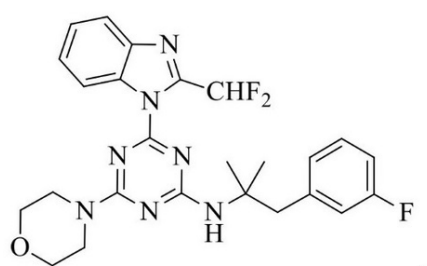


A37

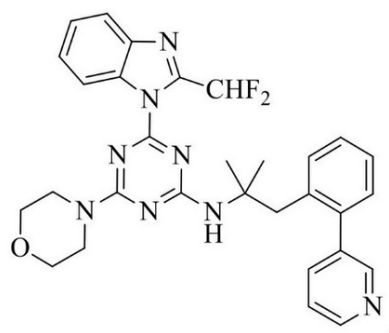


A38

20

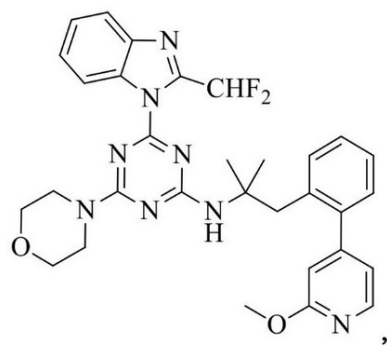


A39

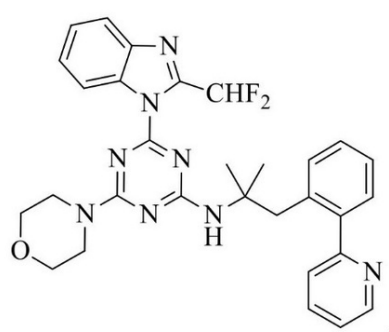


A40

30



A41



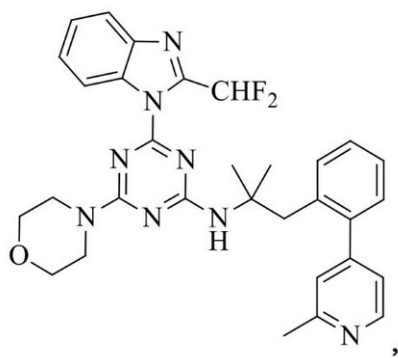
A42

40

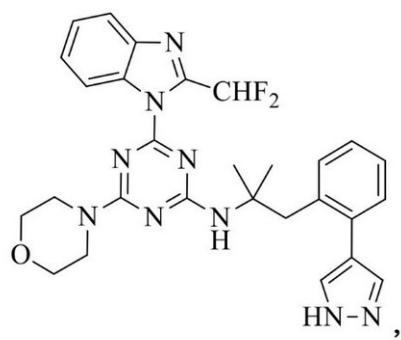
【 0 3 3 3 】

50

【化 4 0】

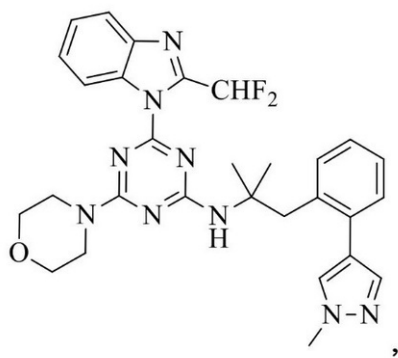


A43

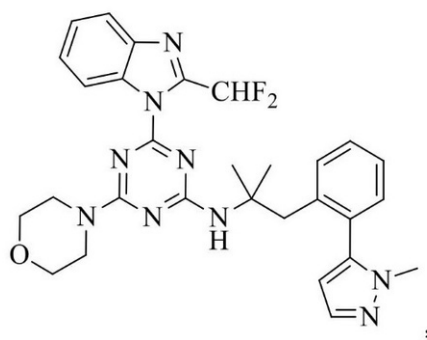


A44

10

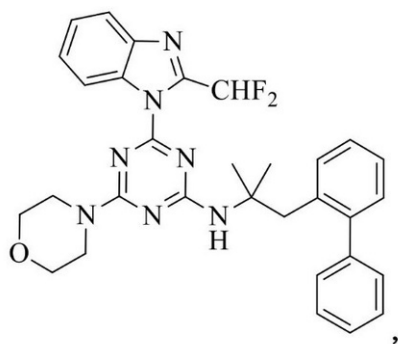


A45

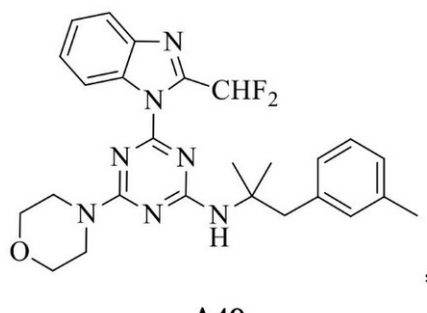


A46

20

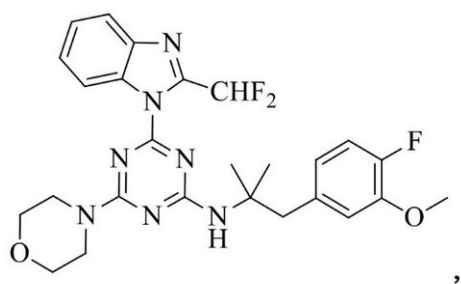


A47

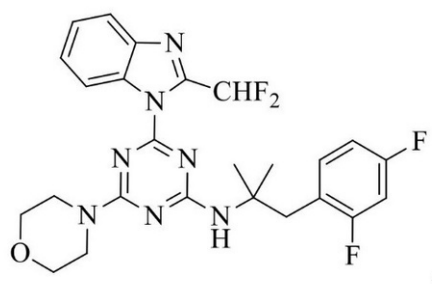


A49

30



A50

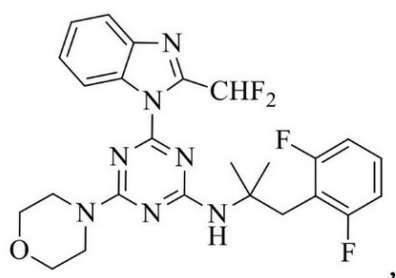


A51

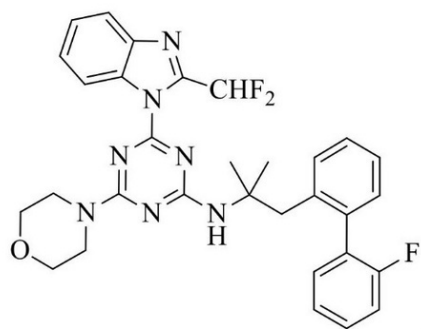
40

【 0 3 3 4】

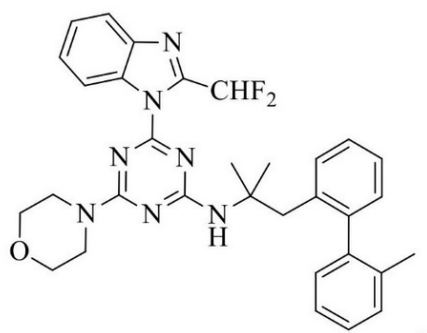
【化 4 1】



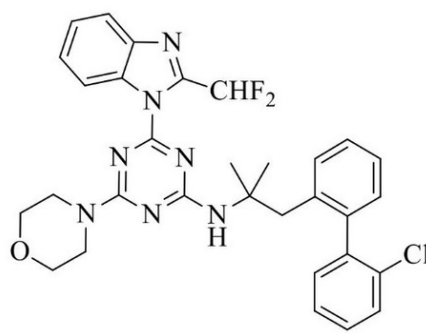
A52



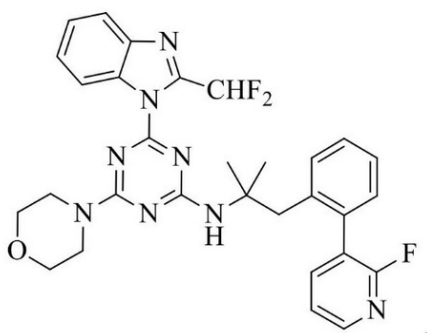
A59



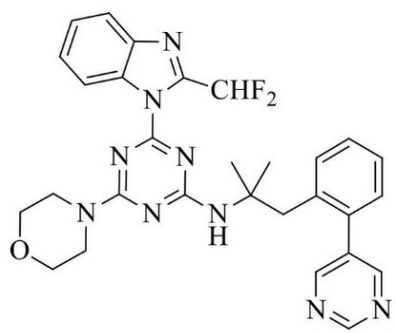
A60



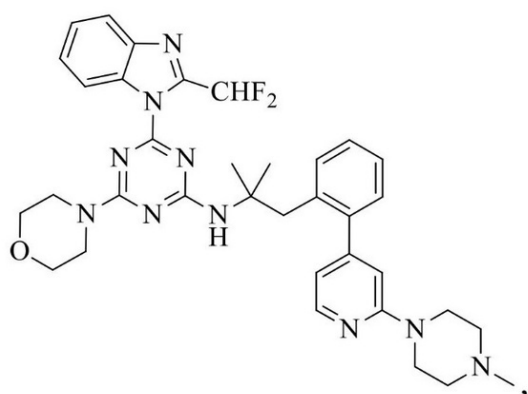
A61



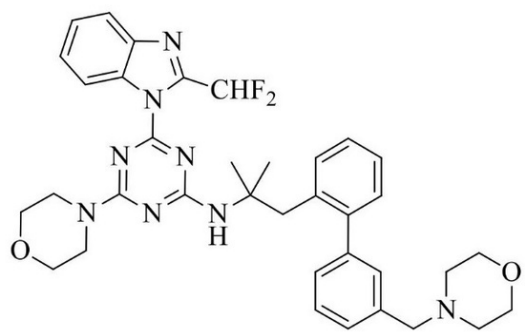
A62



A63



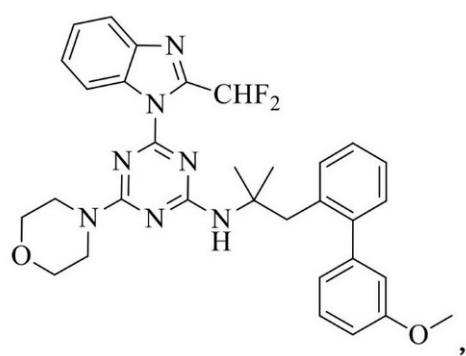
A64



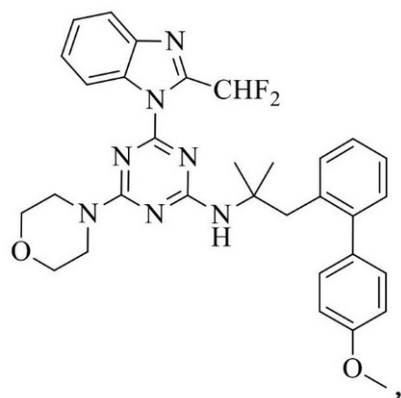
A65

【 0 3 3 5】

【化 4 2】

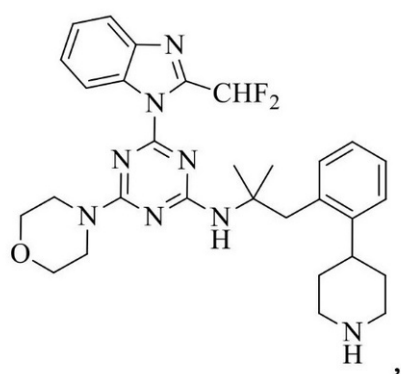


A66

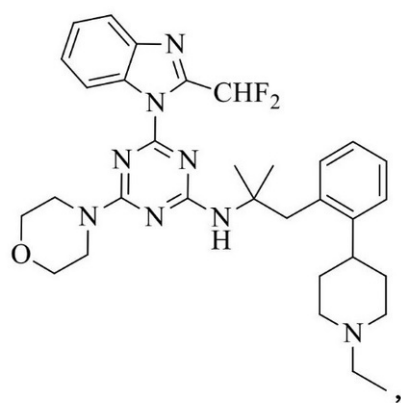


A67

10

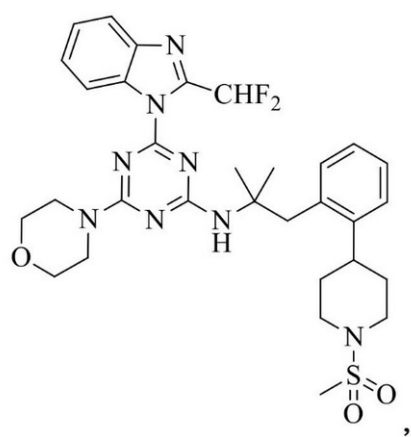


A68

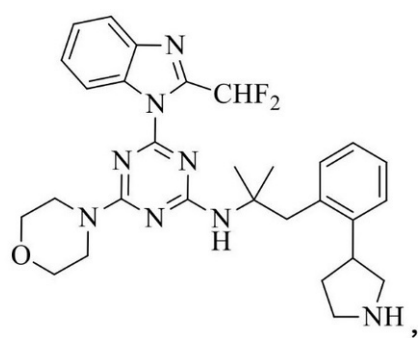


A70

20



A73



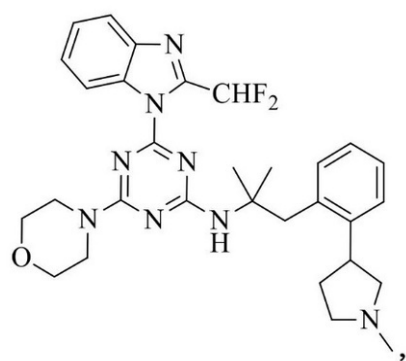
A74

30

40

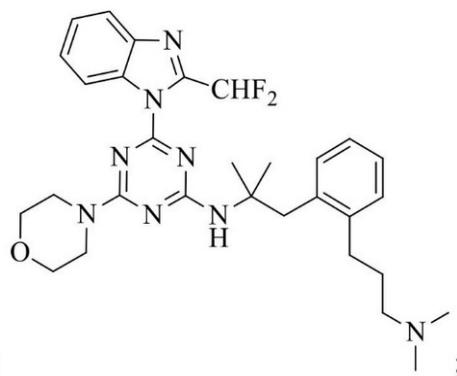
【 0 3 3 6】

【化 4 3】



A75

および



A76

10

【0337】

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

20

30

40

【0338】

第 2 の薬剤

本明細書に提供される実施形態の一部は、B T K 阻害剤と組み合わせて本明細書に記載の P I 3 K 阻害剤を含む医薬組成物、または該医薬組成物を使用するための方法を記載している。

【0339】

任意の適切な B T K 阻害剤が、本明細書に記載の P I 3 K 阻害剤と組み合わせて使用されてもよい。いくつかの実施形態において、B T K 阻害剤は、イブルチニブ、B G B - 3

50

111、CC-292、ACP196、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486 CPI-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010、またはそれらの薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、イブルチニブまたはその薬学的に許容可能な塩、あるいはBGB-3111またはその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容可能な塩である。また別の実施形態において、BTK阻害剤はBGB-3111またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0340】

使用方法

ある実施形態において、本明細書には、疾患を処置または予防するための方法が提供され、該方法は、有効な量の式(I)の化合物、またはその同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および有効な量のBTK阻害剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブまたはBGB-3111、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はBGB-3111、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物II、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物III、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物IV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物V、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VIII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物IX、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物X、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XIII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XIV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XVI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0341】

一実施形態において、本明細書には、癌を処置または予防するための方法が提供され、

該方法は、式（I）の化合物、またはその同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および有効な量のBTK阻害剤を被験体に投与する工程を含む。一実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブまたはBGB-3111、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物Iである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IIIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IVである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物Vである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIIIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IXである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物Xである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIIIである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIVである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XVである。いくつかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XVIである。

10

20

【0342】

ある実施形態において、増殖性疾患は癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は血液癌または悪性病変である。

【0343】

ある実施形態において、増殖性疾患は、乳房、皮膚、前立腺、頸部、子宮、卵巣、精巣、膀胱、肺、肝臓、喉頭、口腔、大腸および胃腸管（例えば食道、胃、膵臓）、脳、甲状腺、血液、およびリンパ系の癌である。

【0344】

ある実施形態において、本明細書に提供される方法により治療可能な癌として、限定されないが、（1）急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、例えば骨髄芽球、前骨髄球、骨髄単球性、単球、赤白血症白血病、および骨髄異形成症候群、またはそれらの症状（貧血症、血小板減少症、好中球減少症、二血球減少症、または汎血球減少症などの）、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴うRA（RARS）、過剰な芽細胞を伴うRA（RAEB）、変質におけるRAEB（RAEB-T）、前白血病、および慢性骨髄単球性白血病（CMML）を含むがこれらに限定されない白血病；（2）慢性骨髄性（顆粒白血球）白血病、慢性リンパ性白血病、およびヘアリー細胞白血病を含むがこれらに限定されない慢性白血病；（3）一次性赤血球増加症；（4）ホジキン病および非ホジキン病を含むがこれらに限定されないリンパ腫；（5）くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性黒色腫、形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、および髄外の形質細胞腫を含むがこれらに限定されない多発性骨髄腫；（6）ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；（7）意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症；（8）良性単クローン性免疫グロブリン症；（9）重鎖病；（10）骨肉腫、骨肉腫（osteosarcoma）、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨の繊維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫（血管肉腫（hemangiosarcoma））、繊維肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫、および滑膜肉腫を含むがこれらに限定されない、骨および結合組織の肉腫；（11）神経膠腫、星細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫（aligodendroglioma）、非神経膠腫瘍、聴神経腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体腫、松果体芽細胞腫、および原発性脳リンパ腫を含むがこれらに限定されない、脳腫瘍；（12）腺癌、小葉状（小細胞）癌腫、分泌管内癌、乳房の髄様癌、粘液性乳房癌、乳腺管状癌、乳

30

40

50

頭癌、原発性癌、パジェット病、および炎症性乳癌を含むがこれらに限定されない乳癌；
 (13) 褐色細胞腫および副腎皮質癌を含むがこれらに限定されない副腎癌；(14) 乳頭状または濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、および未分化甲状腺癌を含むがこれらに限定されない甲状腺癌；(15) インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫瘍、およびカルチノイド、または島細胞腫を含むがこれらに限定されない膵臓癌；(16) クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、先端巨大症、および尿崩症を含むがこれらに限定されない、脳下垂体の癌；(17) 虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫、および毛様体黒色腫などの目の黒色腫、および網膜芽細胞腫を含むがこれらに限定されない眼癌；(18) 扁平上皮癌、腺癌、および黒色腫を含むがこれらに限定されない腺癌；(19) 扁平上皮癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫、およびパジェット病を含むがこれらに限定されない外陰癌；(20) 扁平上皮癌および腺癌を含むがこれらに限定されない子宮頸癌；(21) 子宮内膜癌および子宮肉腫を含むがこれらに限定されない子宮癌；(22) 卵巢上皮性悪性腫瘍、境界型腫瘍、生殖細胞腫瘍、および間質性腫瘍を含むがこれらに限定されない卵巢癌；(23) 扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘液性類表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、疣状癌、および燕麦細胞（小細胞）癌腫を含むがこれらに限定されない食道癌；(24) 腺癌、肉芽腫性軟性（ポリープ状）、潰瘍化型、表在拡大型、節外部位全体拡大型の悪性リンパ腫、脂肪肉腫、繊維肉腫、および癌肉腫を含むがこれらに限定されない胃癌；(25) 大腸癌；(26) 直腸癌；(27) 肝細胞癌および肝芽腫を含むがこれらに限定されない肝臓癌；(28) 腺癌を含むがこれらに限定されない胆嚢癌；(29) 乳頭状、結節性、およびびまん性を含むがこれらに限定されない胆管癌；(30) 非小細胞肺癌、扁平上皮癌（類表皮癌）、腺癌、大細胞癌、および小細胞肺癌を含むがこれらに限定されない肺癌；(31) 胚腫瘍、精上皮腫、未分化型、古典的（典型的）癌、精母細胞性癌、非精上皮腫（nonseminoma）、胎児性癌、奇形腫癌腫、および絨毛癌（卵黄嚢腫瘍）を含むがこれらに限定されない精巣癌；(32) 腺癌、胃平滑筋肉腫、結節性、および横紋筋肉腫を含むがこれらに限定されない前立腺癌；(33) 腎臓癌（penal cancer）；(34) 扁平上皮癌を含むがこれに限定されない口腔癌；(35) 基底癌；(36) 腺癌、粘液性類表皮癌、および腺様嚢胞癌を含むがこれらに限定されない唾液腺癌；(37) 扁平上皮癌および疣状癌を含むがこれらに限定されない咽頭癌；(38) 基底細胞癌、扁平上皮癌および黒色腫、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、ほくろ悪性黒色腫、および末端性ほくろ性黒色腫を含むがこれらに限定されない皮膚癌；(39) 腎細胞癌、腺癌、副腎腫、繊維肉腫、および移行性細胞癌（腎盂および／または尿管）を含むがこれらに限定されない腎臓癌；(40) ウィルムス腫瘍；(41) 移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、および癌肉腫を含むがこれらに限定されない膀胱癌；および、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫（lymphangio-endotheliosarcoma）、中皮腫、滑膜腫、血管芽細胞腫、上皮性悪性腫瘍、嚢胞腺癌、気管支原生癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、および乳頭状腺癌を含むがこれらに限定されないその他の癌が挙げられる（Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U. S. A., Inc., United States of Americaを参照）。

【0345】

ある実施形態において、本明細書には、有効な量の式(I)の化合物、またはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および有効な量のBTK阻害剤（例えばBGB-3111）と組み合わせて、患者の血液悪性腫瘍を処置する方法が提供される。ある実施形態において、血液悪性腫瘍は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍、また

はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病である。他の実施形態において、血液悪性腫瘍は、非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫である。他の実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物II、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物III、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IX、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XVI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0346】

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

【0347】

ある実施形態において、血液悪性腫瘍はB細胞悪性腫瘍である。ある実施形態において、B細胞悪性腫瘍として、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病細胞（CML）、急性単球性白血病（AMoL）、慢性リンパ性

白血病（CLL）、高リスクの慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクの小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、形質細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症が挙げられる。ある実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。ある実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。ある実施形態において、DLBCLは、活性化B細胞DLBCL（ABC-DLBCL）、胚中心B細胞様DLBCL（GBC-DLBCL）、ダブルヒットDLBCL（DH-DLBCL）、またはトリプルヒットDLBCL（TH-DLBCL）である。ある実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性－難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（r/rDLBCL）である。

10

【0348】

いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍はB細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍はB細胞無痛性の非ホジキンリンパ腫（NHL）である。ある実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（MZL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、および高悪性度非ホジキンリンパ腫から選択される。ある実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病（CLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（MZL）、またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）から選択される。

20

【0349】

ある実施形態において、血液悪性腫瘍は再発性または難治性の血液悪性腫瘍である。ある実施形態において、再発性または難治性の血液悪性腫瘍は、再発性または難治性のT細胞悪性腫瘍である。ある実施形態において、再発性または難治性の血液悪性腫瘍は、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、癌は、再発性のB細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）または慢性リンパ性白血病（CLL）である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性のB細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）または慢性リンパ性白血病（CLL）である。

30

【0350】

本明細書に提供される実施形態の一部は、BTK阻害剤と組み合わせてPI3K阻害剤を投与する工程を含む、増殖性疾患または障害を処置または予防するための方法を記載する。いくつかの実施形態において、本明細書には、増殖性疾患または障害の再発を予防するための方法が提供され、該方法は、BTK阻害剤と組み合わせてPI3K阻害剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、本明細書には、癌の部分寛解を達成かつ保持するための方法が提供され、該方法は、BTK阻害剤と組み合わせてPI3K阻害剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、本明細書には、癌の完全寛解を達成かつ保持するための方法が提供され、該方法は、BTK阻害剤と組み合わせてPI3K阻害剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載のPI3K阻害剤（例えば式（I）の化合物）およびBTK阻害剤（例えばBGB-3111）の併用療法は、相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載のPI3K阻害剤（例えば式（I）の化合物）およびBTK阻害剤（例えばBGB-3111）の併用療法は、相乗的な抗腫瘍活性または抗癌活性をもたらす。ある実施形態において、本明細書に記載される併用療法は、低用量のPI3K阻害剤および／またはBTK阻害剤（例えばBGB-3111）の使用を可能にする。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される併用療法により、被験体へのPI3K阻害剤および／またはBTK阻害剤（

40

50

例えば B G B - 3 1 1 1) の投与頻度を少なくすることができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される併用療法は、慢性リンパ性白血病などの癌の予防、管理、処置、または改善における効果を減らすことなく、被験体への P I 3 K 阻害剤および／または B T K 阻害剤（例えば B G B - 3 1 1 1) の投与に関連する毒性を減らす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される併用療法で観察される相乗効果は、慢性リンパ性白血病などの癌の予防、管理、処置、または改善における効果の改善をもたらす。

【0351】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される併用療法は、P I 3 K 阻害剤および／または B T K 阻害剤（例えば B G B - 3 1 1 1) の使用に関連する有害または不要な副作用を回避し、または減らす。

10

【0352】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、P I 3 K 阻害剤および／または第 B T K の阻害剤の使用に関連する有害または不要な副作用を回避する、または減らす。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、感染症による死亡のリスクを回避し、減らし、または最小限にする。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、併用療法を受ける患者における感染症、好中球減少症、下痢／大腸炎、肝臓トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ > 5 x 正常上限）の上昇、肺炎、発疹、肝臓機能障害、腎臓機能障害、発熱、またはトリグリセリドの上昇、またはそれらの組み合わせを回避し、減少し、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、P I 3 K 阻害剤および／または B T K 阻害剤の使用に関連する感染症の発生を回避するか、減少するか、最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、好中球減少の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、下痢／大腸炎の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、肝臓トランスアミナーゼ上昇の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、肺臓炎の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、発疹の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、肝臓機能障害または腎臓機能障害の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、発熱の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、トリグリセリド上昇の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、全腸炎（下痢として示される）、皮膚毒性、肝臓毒性（トランスアミナーゼの上昇として示される）、肺毒性（無感染肺炎として示される）、感染症、またはそれらの組み合わせを回避し、減少し、または最小限にする。

20

30

【0353】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、放射線検査および／または身体検査による腫瘍評価によって判定されるような、高い奏効率（O R R）をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、被験体または患者において、持続的反応（D R）および／または持続的反応速度の上昇（D R R；連続反応〔完全または部分的な奏効〕は処置の 1 2 か月以内に始まり、 ≥ 6 か月で終了する）をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は完全寛解をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、式（I）の化合物および／または B T K 阻害剤での単独療法処置と比べて良好な反応をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、処置の 1 2 か月以内に始まり、 ≥ 6 か月持続する、完全寛解をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、処置の 1 2 か月以内に始まり、 ≥ 6 か月持続する、完全寛解（C R）および／または無病生存状態（N E D）をもたらす。

40

【0354】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、併用療法を受ける患者の

50

感染症、好中球減少症、下痢、肺炎、貧血症、血小板減少症、吐き気、嘔吐、四肢の腫れ、またはそれらの組み合わせを回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、感染症の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、好中球減少の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、下痢／大腸炎の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、肺炎または肺臓炎の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、貧血症の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、血小板減少症の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、吐き気の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、嘔吐の発生を回避し、減らし、または最小限にする。ある実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、四肢の腫れの発生を回避し、減らし、または最小限にする。

10

【0355】

抵抗性、再発性、または難治性は、例えば癌が処置に応答しない点にまで、処置に対する反応性が減少してしまった癌の性質を指す。癌は、処置の初めに抵抗性であり、または処置中に抵抗性になる場合がある。「抵抗性」という用語は、処置（例えば、化学療法薬物、生物薬剤、および／または放射線治療）が有効でないと分かった癌を指す。難治性癌腫瘍は縮小する場合があるが、処置が有効と判定される点までは縮小しない。しかし通常、腫瘍は、処置前の状態と同じ大きさに留まるか（安定性疾患）、増殖する（進行性疾患）。

20

【0356】

処置される障害・疾患・疾病、および被験体の状態に応じて、本明細書に提供される化合物と医薬組成物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、囊内の注射または注入、皮下注射、または埋め込み）、吸入、鼻、膣、直腸、舌下、または局所（例えば、経皮または局所）の投与経路により投与され、かつ、本明細書に記載されるような投与経路それぞれに適切な薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント、およびビヒクルを含む適切な投与形態において、単独または組み合わせで製剤することができる。

30

【0357】

用量および投与レジメン

ある実施形態において、本明細書に提供される方法は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体の化合物；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤（例えばBGB-3111またはザヌブルチニブ）を、同じまたは異なる投与経路により患者へ同時または連続して投与する工程を含む。

【0358】

特定の有効成分に利用される特定の投与経路の適合性は、有効成分自体（例えば、血流に入る前に分解することなく経口投与可能か否か）、および処置される疾患に依存する。

【0359】

ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤は、同時に、ほぼ同時に、または連続して投与される。連続投与が行われる場合、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与よりも前、または後に投与することができる。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与の前に投与される。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与と同時に投与される。いくつかの実施形態におい

40

50

て、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与の後に投与される。

【0360】

ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤は、同じビヒクルにより投与される必要はない。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤、および式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、異なるビヒクルにおいて投与される。BTK阻害剤は1回以上投与されてもよく、組み合わせの各成分の投与回数は同じ、または異なる場合がある。加えて、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤は、同じ部位に投与される必要はない。

10

【0361】

いくつかの例において、本明細書に記載される方法はさらに、規則的なスケジュールで繰り返される複数回のサイクルで、BTK阻害剤と組み合わせたPI3K阻害剤を被験体または患者に投与する工程を含み、各サイクル間に休薬期間が設けられる。例えば、いくつかの例において、処置を1週間行い、その後、1回の処置サイクルに3週間の休薬期間を設ける。

【0362】

いくつかの例において、サイクルは、BTK阻害剤の投与と同時にPI3K阻害剤の投与を含む。いくつかの例において、PI3K阻害剤およびBTK阻害剤は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日、約22日、約23日、約24日、約25日、約26日、約27日、または約28日間、投与される。

20

【0363】

いくつかの例において、サイクルは、最初にPI3K阻害剤の投与、次いでBTK阻害剤の投与を含む。いくつかの例において、PI3K阻害剤は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、または約14日間投与され、次いで、BTK阻害剤は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、または約14日間投与される。

30

【0364】

いくつかの例において、サイクルは、PI3K阻害剤とBTK阻害剤との同時投与を含む。いくつかの例において、PI3K阻害剤が最初に約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、または約14日間投与され、次いでBTK阻害剤が約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、または約14日間同時投与される。いくつかの例において、PI3K阻害剤が最初に約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、または約7日間投与され、次いで、BTK阻害剤が約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、または約14日間同時投与される。いくつかの例において、PI3K阻害剤が最初に約7日間投与され、次いで、BTK阻害剤が約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、または約14日間同時投与される。いくつかの例において、PI3K阻害剤が最初に約7日間投与され、次いで、BTK阻害剤が約10日、約11日、約12日、約13日、または約14日間同時投与される。

40

【0365】

いくつかの例において、サイクルは、PI3K阻害剤のみの投与を含む。いくつかの例において、PI3K阻害剤は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7

50

日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、約 14 日、約 15 日、約 16 日、約 17 日、約 18 日、約 19 日、約 20 日、約 21 日、約 22 日、約 23 日、約 24 日、約 25 日、約 26 日、約 27 日、または約 28 日間、投与される。

【0366】

いくつかの例において、サイクルは、BTK 阻害剤のみの投与を含む。いくつかの例において、BTK 阻害剤は、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、約 14 日、約 15 日、約 16 日、約 17 日、約 18 日、約 19 日、約 20 日、約 21 日、約 22 日、約 23 日、約 24 日、約 25 日、約 26 日、約 27 日、または約 28 日間、投与される。

【0367】

いくつかの例において、複数回のサイクルで化学療法を行う方法は、約 60 日以内、または約 3 か月以内での第 2 のサイクルの投与を含む。いくつかの例において、複数回のサイクルで化学療法を行う方法は、50 日以内の第 2 のサイクルの投与を含む。他の例において、第 2 のサイクルは、第 1 のサイクルの 45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 50 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 10 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 9 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 8 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 7 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 6 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 5 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 4 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 3 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 2 日以内に行われる。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は、先のサイクルの 1 日以内に行われる。別の実施形態において、追加のサイクルは、先のサイクルの 45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 日以内に行われる。

【0368】

処置サイクルの長さは、施されている処置に依存する。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは 2～6 週間に及ぶ。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは 4～6 週間に及ぶ。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは 28 日である。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは 56 日である。いくつかの実施形態において、処置サイクルは、1、2、3、または 4 週間続く。いくつかの実施形態において、処置サイクルは 4 週間続く。各サイクル内で予定される処置投与の回数も、投与されている薬物に応じて変動する。

【0369】

ある実施形態において、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28 日サイクルで被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、少なくとも 1 回の 28 日サイクルで被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、少なくとも 2 回の 28 日サイクルで被験体に投与される。

【0370】

ある実施形態において、式 (I) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオ

10

20

30

40

50

マーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、最大約7日間、被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが中断される時期は、数日に及ぶ。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日サイクルで約7日間連続して、被験体に投与される。

【0371】

いくつかの実施形態において、前記方法は断続的投与スケジュール（IS）を含み、このスケジュールにおいて、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日サイクルで約7日間連続して被験体に投与され、次いで21日間処置を中断される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、少なくとも1回の28日サイクルで被験体に投与される。いくつかの実施形態において、ISは、全腸炎（下痢として示される）、皮膚毒性、肝臓毒性（トランスアミナーゼの上昇として示される）、肺毒性（無感染肺炎として示される）、および感染症など、PI3K阻害剤の使用に関連付けられる有害または不要な副作用を回避する、または低減する。いくつかの実施形態において、ISは、全腸炎、発疹、トランスアミナーゼ血漿、またはそれらの組み合わせを回避する、または減少する。

【0372】

いくつかの実施形態において、前記方法は連続投与スケジュール（CS）を含み、このスケジュールにて、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日サイクルで約28日間連続して、1日1回被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、少なくとも2回のCS28日サイクルで被験体に投与される。ある例において、前記方法は、少なくとも2回のCS28日サイクルを行うために連続投与スケジュール（CS）、次いで断続的投与スケジュール（IS）を含み、このスケジュールにおいて、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日サイクルで約7日間連続して被験体に投与され、次いで21日間処置を中断され、その後少なくとも2回のCS28日サイクルが行われる。いくつかの実施形態において、この投与スケジュールは、全腸炎（下痢として示される）、皮膚毒性、肝臓毒性（トランスアミナーゼの上昇として示される）、肺毒性（無感染肺炎として示される）、および感染症など、PI3K阻害剤の使用に関連付けられる有害または不要な副作用を回避する、または低減する。いくつかの実施形態において、この投与スケジュールは、全腸炎、発疹、トランスアミナーゼ血漿、またはそれらの組み合わせを回避する、または減少する。

【0373】

ある例において、処置レジメンでは、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、連続投与（CS）を2回繰り返し、次いで、後の（IS）サイクルのうち最初の7日間だけ毎

日投与され、C SサイクルとI Sサイクルは28日サイクルであり、I Sサイクルは、疾患の退行または安定化がこれ以上観察されなく成るまで繰り返される。いくつかの、または付加的な実施形態において、疾患進行が被験体に観察される場合、疾患の退行または安定化が観察されるまで、被験体は28日サイクルの連続投与（C S）を再開する。

【0374】

ある例において、処置レジメンでは、式（I）の化合物、あるいはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、または同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日サイクルの連続投与（C S）を2回繰り返し、次いで、後の（I S）28日サイクルのうち最初の7日間だけ毎日投与され、疾患の退行または安定化は、断続的投与スケジュール（I S）サイクルにおいて被験体にはこれ以上観察されず、被験体は、疾患の退行または安定化が観察されるまで、28日サイクルの連続投与（C S）を再開する。

【0375】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物II、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物III、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IX、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIII、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XV、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XVI、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0376】

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

10

20

30

40

50

【0377】

ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤は、同時に、ほぼ同時に、または連続して投与される。連続投与が行われる場合、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与よりも前、または後に投与することができる。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与の前に投与される。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与と同時に投与される。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの投与の後に投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤は、同じビヒクルによって投与される必要はない。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤、および式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、異なるビヒクルにおいて投与される。BTK阻害剤は1回以上投与されてもよく、組み合わせの各成分の投与回数は同じ、または異なる場合がある。加えて、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤は、同じ部位に投与される必要はない。

10

20

【0378】

ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、およびBTK阻害剤は、患者へ周期的に投与される。治療の繰り返しは、ある期間にわたる有効成分または有効成分の組み合わせの投与、次いで、ある期間にわたる休止時間、そしてこの連続投与の反復を必要とする。治療の繰り返しは、治療薬の1つ以上に対する耐性の発達を低減し、治療薬の1つの副作用を回避または低減し、および／または処置の効果を改善することができる。

30

【0379】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、毎日、1日おき、1日おきで週に3回、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、毎週、隔週、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、月に1回、月に2回、月に3回、2か月毎に1回、3か月毎に1回、4か月毎に1回、5か月毎に1回、または6か月毎に1回投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は毎日投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、最大約28日間、毎日投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、最大約7日間、毎日投与される。

【0380】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、毎日、1日おき、1日おきで週に3回、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、隔週、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、月に1回、月に2回、月に3回、2か月毎に1回、3か月毎に1回、4か月毎に1回、5か月毎に1回、または6か月毎に1回投与される。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は6か月で8回投与される。

40

【0381】

いくつかの例において、式（I）の化合物またはBTK阻害剤は随意に。継続的に投与され、あるいは、投与される薬物の投与量は、一定の期間、一時的に減らされるか、一時的に中止される（すなわち、休薬期間）。いくつかの実施形態において、休薬期間の長さは、2日～1年で変動し、例えばほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、12日、14日、15日、20日、21日、28日、35日、

50

50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日である。休薬期間中の投与量減少は10%～100%であり、例えばほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%減少される。

【0382】

ある実施形態において、本明細書に記載される障害、疾患、または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または改善において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの適切な用量レベルは通常、約1～1000mg、約1～約500mg、約5～約500mg、約5～約200mg、約5～約250mg、または約10～約150mgに及び、これは単回または複数回投与で投与することができる。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体の化合物；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、450、または500mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約60mg、約120mg、約150mg、または約180mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約30mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約45mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約60mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体の化合物；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200、約225、約250、約275、約300、約325、約350、約375、約400、約450、または約500mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約90mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約120mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約150mgの量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約180mgの量で投与される。

【0383】

ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体の化合物；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、18

0、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、450、または500mg/日の量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約45mg/日の量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約60mg/日の量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約90mg/日の量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約120mg/日の量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約150mg/日の量で投与される。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、約180mg/日の量で投与される。

10

【0384】

経口投与のために、本明細書に提供される医薬組成物は、約1.0～約1,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいは薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、一実施形態において、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約45、約50、約60、約75、約90、約100、約120、約150、約180、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900、および約1,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含む、錠剤またはカプセル剤の形態で、処置される患者への用量の対症調整のために製剤され得る。

20

【0385】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、約45、60、90、120、150、または180mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含む、錠剤の形態で製剤することができる。医薬組成物は、1日1回、2回、3回、及び4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約30mg、約45mg、または約60mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが、1日1回投与される。

30

【0386】

ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日または56日間毎日、約45mgの量で被験体に投与される。ある特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日間毎日、約45mgの量で被験体に投与される。他の特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、56日間毎日、約45mgの量で被験体に投与される。

40

【0387】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、約60mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含む、錠剤の形態で製剤することができる。医薬組成物は、1日1回、2回、3回、および4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与

50

することができる。ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日または56日間毎日、約60mgの量で被験体に投与される。ある特定の実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日間毎日、約60mgの量で被験体に投与される。他の特定の実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、56日間毎日、約60mgの量で被験体に投与される。

【0388】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、約90mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含む、錠剤の形態で製剤することができる医薬組成物は、1日1回、2回、3回、および4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与することができる。ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日または56日間毎日、約90mgの量で被験体に投与される。ある特定の実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、56日間毎日、約90mgの量で被験体に投与される。

【0389】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、約120mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含む、錠剤の形態で製剤することができる。医薬組成物は、1日1回、2回、3回、および4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与することができる。ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日または56日間毎日、約120mgの量で被験体に投与される。ある特定の実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、56日間毎日、約120mgの量で被験体に投与される。

【0390】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、約150mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含む、錠剤の形態で製剤することができる。医薬組成物は、1日1回、2回、3回、および4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与することができる。ある実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日または56日間毎日、約150mgの量で被験体に投与される。ある特定の実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、56日間毎日、約150mgの量で被験体に投与される。

【0391】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、約180mgの式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒

和物、水和物、またはプロドラッグを含む、錠剤の形態で製剤することができる。医薬組成物は、1日1回、2回、3回、および4回を含む、1日あたり1～4回のレジメンで投与することができる。ある実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日または56日間毎日、約180mgの量で被験体に投与される。ある特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、28日間毎日、約180mgの量で被験体に投与される。他の特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグは、56日間毎日、約180mgの量で被験体に投与される。

10

【0392】

本明細書に記載される障害、疾患、または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または改善の方法において、BTK阻害剤の適切な用量レベルは通常、1日あたり約0.1～2000ミリグラムにおよぶ。例えば、1日1回または複数回での1～500ミリグラムの投与が、望ましい結果を得るのに有効な場合がある。

【0393】

ある実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブであり、投与されるイブルチニブの量は約10mg/日～最大1000mg/日である。ある実施形態において、投与されるイブルチニブの量は約10mg/日～600mg/日である。ある実施形態において、投与されるイブルチニブの量は約100mg/日～600mg/日である。ある実施形態において、1日当たりに投与されるイブルチニブの量は、約10mg、約50mg、約100mg、約140mg、約280mg、約420mg、または約560mgである。

20

【0394】

ある実施形態において、BTK阻害剤はBGB-3111であり、投与されるBGB-3111の量は約10mg/日～最大1000mg/日である。ある実施形態において、投与されるBGB-3111の量は約10mg/日～600mg/日である。ある実施形態において、投与されるBGB-3111の量は約100mg/日～600mg/日である。ある実施形態において、1日当たりに投与されるBGB-3111の量は、約10mg、約30mg、約45mg、約50mg、約100mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約360mg、約400mg、約440mg、約480mg、約520mg、または約560mgである。

30

【0395】

ある実施形態において、BTK阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、365、370、375、400、450、500、または560mgの量で投与される。ある実施形態において、BTK阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、365、370、375、400、450、500、または560mg/日の量で投与される。ある実施形態において、BTK阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約160mgの量で投与される。ある実施形態において、BTK阻害剤、または

40

50

その薬学的に許容可能な塩は、約 320 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 10 mg、約 30 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 220 mg、約 240 mg、約 260 mg、約 280 mg、約 300 mg、約 320 mg、約 340 mg、約 360 mg、約 400 mg、約 440 mg、約 480 mg、約 520 mg、または約 560 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 80 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 160 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 200 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 240 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 280 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 320 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 360 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 400 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 440 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 480 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 520 mg の量で投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 560 mg の量で投与される。

10

20

【0396】

いくつかの実施形態において、約 30 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、約 160 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩が 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 30 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、約 160 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩が 1 日 2 回投与される。

【0397】

いくつかの実施形態において、約 45 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、約 160 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩が 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 45 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、約 160 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩が 1 日 2 回投与される。

30

【0398】

いくつかの実施形態において、約 60 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、約 160 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩が 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 60 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、約 160 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩が 1 日 2 回投与される。

40

【0399】

経口投与のために、本明細書に提供される医薬組成物は、約 1.0 ~ 約 1,000 mg の BTK 阻害剤 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩、一実施形態において、約 25、約 50、約 100、約 125、約 150、約 160、約 170、約 180、約 190、約 200、約 300、約 310、約 320、約 330、約 340、約 350、約 360、

50

約 370、約 380、約 390、約 400、約 500、約 600、約 700、および約 1,000 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、錠剤またはカプセル剤の形態で、処置される患者の用量の対症調整のために製剤することができる。医薬組成物は、1 日 1 回、2 回、3 回、および 4 回を含む、1 日あたり 1～4 回のレジメンで投与することができる。ある実施形態において、BTK 阻害剤は、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、または 1 日 4 回投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤は 1 日 1 回投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤は 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 320 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 160 mg の BTK 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩は、1 日 2 回投与される。

10

【0400】

ある実施形態において、BTK 阻害剤は、1 日 1 回（例えば単一の投与形態で）同時投与される。ある実施形態において、BTK 阻害剤は、1 日 2 回（例えば単一の投与形態で）同時投与される。

【0401】

ある実施形態において、約 30 mg、約 45 mg、および約 60 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、160 mg の BTK 阻害剤（例えば BGB-3111）が 1 日 2 回投与される。ある実施形態において、約 30 mg、約 45 mg、および約 60 mg の式 (I) の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグが 1 日 1 回投与され、320 mg の BTK 阻害剤（例えば BGB-3111）が 1 日 1 回投与される。

20

【0402】

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

【0403】

さらなる併用療法

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

30

【0404】

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

40

50

コナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ナイスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、チオコナゾール、およびポリコナゾールなどの抗真菌薬；（９）抗炎症薬、例えば、アセクロフェナク、アセメタシン、アモキシプリン、アスピリン、アザプロバゾン、ベノリラート、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸サリチル、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、およびトルメチンなどの非ステロイド性抗炎症薬；（１０）葉酸アンタゴニスト、プリンアナログ、およびピリジンアナログなどの代謝拮抗剤；（１１）G P I I b / I I I a 遮断薬（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、およびチロフィバン）、P 2 Y (A C) アンタゴニスト（例えば、クロピドグレル、チクロピジンおよびC S - 7 4 7）、シロスタゾール、ジピリダモール、およびアスピリンなどの、抗血小板剤；（１２）メトトレキセート、F K 5 0 6（タクロリムス）、およびミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤；（１３）エタネルセプト、ラパマイシン、およびレフルノミドなどの、抗T N F抗体または可溶性T N F受容体；（１４）a P 2 阻害剤；（１５）カルベジロールおよびメトプロロールなどの、ベータアドレナリン作用薬；（１６）クエストランなどの胆汁酸吸着剤；（１７）ベシル酸アムロジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬；（１８）化学療法剤；（１９）セレコキシブおよびロフェコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ- 2（C O X - 2）阻害剤；（２０）シクロスポリン；（２１）アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞障害性薬物；（２２）クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、チクリナフェン、クロルサリドン、フロセミド、ムゾリミン、ブメタニド、トリウムテレン、アミロライド、およびスピロノラクトンなどの利尿剤；（２３）フォスフォラミドンなどのエンドセリン変換酵素（E C E）阻害剤；（２４）L - アスパラギナーゼなどの酵素；（２５）第V I I a 因子阻害剤および第X a 因子阻害剤；（２６）ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；（２７）フィブラート；（２８）P D G F 活性のモジュレーターなどの成長因子阻害剤；（２９）成長ホルモン分泌促進因子；（３０）プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、N K - 1 0 4（別名、イタバスタチン、ニスバスタチン（n i s v a s t a t i n）、ニスバスタチン（n i s b a s t a t i n））、およびZ D - 4 5 2 2（ロスバスタチン、アトルバスタチン（a t a v a s t a t i n）、またはビスバスタチンとしても知られる）などの、H M G C o A リダクターゼ阻害剤；中性エンドペプチダーゼ（N E P）阻害剤；（３１）グルココルチコイド（例えば、コルチゾン）、エストロゲン／抗エストロゲン、アンドロゲン／抗アンドロゲン、プロゲスチン、および黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト、および酢酸オクトレオチドなどのホルモン剤；（３２）免疫抑制薬；（３３）スピロノラクトンおよびエプレレノンなどのミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト；（３４）エクテイナシジンなどの微小管かく乱剤；（３５）パシタキセル、ドセタキセル、およびエポチロンA - Fなどの微小管安定剤；（３６）M T P 阻害剤；（３７）ナイアシン；（３８）P D E I I I 阻害剤（例えば、シロスタゾール）およびP D E V 阻害剤（例えば、シルデナフィル、タダラフィル、およびバルデナフィル）などのホスホジエステラーゼ阻害剤；（３９）ビンカアルカロイド、エビポドフィロトキシン、およびタキサンなどの植物由来の生成物；（４０）血小板活性化因子（P A F）アンタゴニスト；（４１）シスプラチン、サトラプラチン、およびカルボプラチンなどの白金配位化合物；（４２）カリウムチャネル開口薬；（４３）プレニルタンパク質トランス

10

20

30

40

50

フェラーゼ阻害剤；（４４）タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；（４５）レニン阻害剤；（４６）スクアレンシンテターゼ阻害剤；（４７）アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、酢酸デオキシコルチコナテロン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン（コルチゾール）、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、およびトリアムシノロンなどのステロイド；（４８）テニダップなどのTNF- α 阻害剤；（４９）ヒルジンなどのトロニン阻害剤；（５０）アニストレプラゼ、レテプラゼ、テネクテプラゼ、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）、組み換えtPA、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体（APSA-C）などの、血栓溶解剤；（５１）イフェトロバンなどのトロポキサン受容体アンタゴニスト；（５２）トボイソメラーゼ阻害剤；（５３）オマパトリラトおよびゲモパトリラトなどの、パソペプチダーゼ阻害剤（デュアルNEP-A-C-E阻害剤）；および（５４）ヒドロキシ尿素、プロカルバジン、マイトテイン、ヘキサメチルメラミン、および金化合物などの他の様々な薬剤が挙げられる。

【０４０５】

ある実施形態において、本明細書に提供される方法と組み合わせて使用され得る第３の治療法として、限定されないが、手術、内分泌療法、生物学的な応答調節剤（例えばインターフェロン、インターロイキンおよび腫瘍壊死因子（TNF））、発熱療法および凍結療法、および任意の副作用を弱めるための薬剤（例えば鎮吐剤）が挙げられる。

【０４０６】

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

【０４０７】

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

【0408】

他のそのような薬剤、または薬物は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、BTK阻害剤と同時に、または連続して、共通して使用される経路や量によって投与することができる。式（I）の化合物およびBTK阻害剤が1つ以上の他の薬物と共に同時に使用されると、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および、BTK阻害剤に加えて、そのような他の薬物を含む医薬組成物を利用することもできるが、必須ではない。したがって、本明細書に提供される医薬組成物として、式（I）の化合物に加えて、1つ以上の他の有効成分または治療薬も含む医薬組成物が挙げられる。

10

【0409】

医薬組成物と投与経路

本明細書には、本明細書に提供される化合物（式（I）の化合物および／またはBTK阻害剤）、および薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント、担体、緩衝液、または安定化剤を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物およびBTK阻害剤は、同じ医薬組成物中にある。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物およびBTK阻害剤は、それぞれ異なる医薬組成物中にある。

【0410】

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

20

【0411】

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

30

【0412】

別の実施形態において、医薬組成物は、局所投与用の投与形態で提供され、これには、本明細書に提供される化合物、および1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体が含まれている。

40

【0413】

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

【0414】

50

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形または複数回用の剤形で提供することができる。本明細書で使用されるように、単位剤形は、ヒトや動物被験体への投与に適した物理的に別個の単位を指し、当該技術分野で知られているように個別に包装される。それぞれの単位投与量は、必要とされた医薬担体または賦形剤を伴って、望ましい治療効果を生み出すのに十分な、所定量の有効成分を包含している。単位剤形の例として、アンプル、シリンジ、および個々に包装された錠剤やカプセル剤が挙げられる。単位剤形は、分割して投与され、またはその倍数単位で投与されてもよい。複数回用の剤形は、分離した単位剤形で投与される単一の容器に入れられた複数の同一の単位剤形である。複数回用の剤形の例として、バイアル、錠剤またはカプセル剤のボトル、ポイントまたはガロンのボトルが挙げられる。

10

【0415】

本明細書に提供される医薬組成物は、一度に、または間隔をおいて複数回投与することができる。正確な用量と処置の期間は、処置される患者の年齢、体重、および状態により変動し、かつ、既知の試験プロトコルを用いて、インビボやインビトロの試験、または診断データからの外挿により判定可能であることが、理解される。特定個人のために、特定の投薬レジメンが、個人の必要性、および、投与を行うか製剤の投与を監督する個人の専門的判断に従って、経時的に調整されるべきであることも、理解される。

【0416】

ある実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物はさらに、本明細書で定められるような1つ以上の化学療法薬を含む。

20

【0417】

A. 経口投与

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与用の固体、半固体、または液体の剤形で提供することができる。本明細書で使用されるように、経口投与として、頬側、舌側、および舌下の投与も挙げられる。適切な経口剤形として、限定されないが、錠剤、速溶錠 (fast melts)、咀嚼錠、カプセル剤、丸剤、細片、トローチ、ロゼンジ、香錠、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューインガム、原薬粉末、発泡性または非発泡性の粉末や顆粒剤、経口ミスト (oral mists)、溶液、エマルジョン、懸濁液、ウェハ剤、スプリンクル剤、エリキシル剤、およびシロップ剤が挙げられる。有効成分に加えて、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含むことができ、これには、限定されないが、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤滑剤、滑剤、着色料、色素移動阻害剤 (dye-migration inhibitors)、甘味料、香料、乳化剤、懸濁化剤や分散剤、防腐剤、溶媒、非水性液体、有機酸、および二酸化炭素源が挙げられる。

30

【0418】

結合剤または造粒剤 (granulators) は、錠剤に粘着性を与えることで、圧縮後に残りの錠剤に確実に傷がつかないようにする。適切な結合剤または造粒剤の例として、限定されないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、およびアルファデンプン (例えば、STARCH 1500) などのデンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、およびラクトースなどの糖；アカシア、アルギン酸、アルギネート、アイリッシュ・モスの抽出液、パンワールガム (Panwar gum)、ガティガム (ghatti gum)、イサゴール殻 (isabgol husk) の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン (PVP)、Veegum (登録商標)、カラマツのアラビノガラクトサン (larch arabogalactan)、トラガント粉末、およびグアーガムなどの天然合成ゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Mar

40

50

cus Hook, PA)などの微結晶性セルロース；およびそれらの混合物が挙げられる。適切な充填剤として、限定されないが、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート (dextrates)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられる。本明細書に提供される医薬組成物中の結合剤または充填剤の量は、製剤の種類によって変動し、かつ当業者により容易に識別可能である。結合剤または充填剤は、本明細書に提供される医薬組成物の約50重量%～約99重量%までで提供され得る。

【0419】

適切な希釈剤として、限定されないが、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、および粉糖が挙げられる。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、およびイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在するとき、咀嚼により口の中での崩壊を可能にする特性を一部の圧縮錠剤に付与することができる。そのような圧縮錠剤は咀嚼錠として使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物中の希釈剤の量は製剤の種類によって変動し、かつ当業者により容易に識別可能である。

10

【0420】

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

20

【0421】

適切な潤滑剤として、限定されないが、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセロールおよびポリエチレングリコール (PEG) などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、およびダイズ油を含む水添植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル (ethyl laureate)；寒天；デンプン；ヒカゲノカズラ；AEROSIL (登録商標) 200 (W. R. Grace Co., Baltimore, MD) および CAB-O-SIL (登録商標) (Cabot Co. of Boston, MA) などのシリカまたはシリカゲル；およびそれらの混合物が挙げられる。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.1～約5重量%の潤滑剤を含み得る。

30

40

【0422】

適切な滑剤として、限定されないが、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL (登録商標) (Cabot Co. of Boston, MA)、および、アスベストを含まないタルクが挙げられる。適切な着色剤として、限定されないが、承認かつ認証された、不溶性FD&C色素、アルミナ水和物上で懸濁される水不溶性FD&C色素、染色レーキ、およびそれらの混合物のいずれかが挙げられる。染色レーキは、重金属の水和酸化物への水溶性色素の吸着による組み合わせであり、結果として色素の不溶性形態をもたらす。適切な香料として、限定されないが、果物などの植物から抽出した天然香料、および、ペパーミントやサリチル酸メチルなどの心地よい風味を作り出す化合物の合成ブレンドが挙げられる。適切な甘味料として、限定されないが、スクロース、ラクトース、マンニト

50

ール、シロップ、グリセリン、および、サッカリンやアスパルテームなどの人工甘味料が挙げられる。適切な乳化剤として、限定されないが、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（T W E E N（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80（T W E E N（登録商標）80）、およびトリエタノールアミンオレアートなどのゼラチン、アカシア、トラガント、ベントナイト、および界面活性剤が挙げられる。適切な懸濁化剤および分散剤として、限定されないが、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガント、V e e g u m、アカシア、ナトリウムカルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。適切な防腐剤として、限定されないが、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、およびアルコールが挙げられる。適切な湿潤剤として、限定されないが、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。適切な溶媒として、限定されないが、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップが挙げられる。エマルジョンに利用される適切な非水性液体として、限定されないが、鉱油および綿実油が挙げられる。適切な有機酸として、限定されないが、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素の適切なソースとして、限定されないが、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。

10

【0423】

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

【0424】

20

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

30

【0425】

錠剤剤形は、粉末形態、結晶形態、または粒状形態の有効成分単独から調製、または、結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、潤滑剤、希釈剤、および／または着色剤を含む1つ以上の担体または賦形剤と組み合わせて調製することができる。香味料および甘味料は、咀嚼錠およびロゼンジの形成に特に有用である。

【0426】

40

本明細書に提供される経口投与用の医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、またはアルギン酸カルシウムから製造可能な、ソフトカプセルまたはハードカプセルとして提供することができる。乾燥充填カプセル（D F C）としても知られるハードカプセルは2つの部分から成り、一方が他方を覆っており（s l i p p i n g）、これにより有効成分が完全に封入される。ソフトカプセル（S E C）は、グリセリン、ソルビトール、または同様のポリオールの添加によって可塑化される、ゼラチンシェルなどの球状の柔らかいシェルである。ソフトゼラチンシェルは、微生物の増殖を防ぐための防腐剤を含む場合がある。適切な防腐剤は、メチルパラベン、プロピルパラベン、およびソルビン酸を含む、本明細書に記載されるようなものである。本明細書に提供される液体、半固体、および固体の剤形は、カプセル中に封入されてもよい。適切な液体および半固体の剤形は

50

、炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリド中に溶液および懸濁液を含む。そのような溶液を含むカプセルは、米国特許 4, 328, 245; 4, 409, 239; および 4, 410, 545 に記載されるように調製することができる。有効成分の溶解を修正または持続するために、カプセルを当業者に知られるような方法でコーティングすることができる。

【0427】

着色料および香料は、上記剤形すべてに使用することができる。

【0428】

本明細書に提供される経口投与用の医薬組成物は、遅延放出、除放、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム化放出の携帯を含む、即時放出剤形、または修飾された放出剤形として製剤することができる。

10

【0429】

B. 非経口投与

本明細書に提供される医薬組成物は、局所投与または全身投与のために、注射、注入、または埋め込みによって非経口的投与することができる。本明細書で使用されるように、非経口投与として、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液内、膀胱内、および皮下の投与が挙げられる。

【0430】

本明細書に提供される非経口投与用の医薬組成物は、注射前に液体中で、溶液、懸濁液、エマルジョン、ミセル、リポソーム、小球体、ナノシステム、および溶液または懸濁液に適切な固形に適した剤形で、製剤することができる。そのような剤形は、製薬科学の当業者に知られる従来の方法によって調製することができる（上述の Remington: The Science and Practice of Pharmacy を参照）。

20

【0431】

本明細書に提供される非経口投与用の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体および賦形剤、例えば限定されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤または防腐剤、安定化剤、溶解促進剤、等張化剤、緩衝化剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、凍結保護物質、溶解保護剤、増粘剤、pH調整剤、および不活性ガスを含む場合がある。

30

【0432】

適切な水性ビヒクルとして、水、生理食塩水、生理食塩液またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンガー液、等張性デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射液が挙げられるが、これらに限定されない。適切な非水性ビヒクルとして、限定されないが、植物由来の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ハッカ油、ベニバナ油、胡麻油、ダイズ油、水添植物油、水添ダイズ油、ココナッツ油の中鎖トリグリセリド、およびパーム核油が挙げられる。適切な水混和性ビヒクルとして、限定されないが、エタノール、1, 3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール 300 やポリエチレングリコール 400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドが挙げられる。

40

【0433】

適切な抗菌剤または防腐剤として、限定されないが、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム（例えば、塩化ベンゼトニウム）、メチルーパラベンおよびプロピルーパラベン、およびソルビン酸が挙げられる。抗ウイルス物質として、塩化ナトリウム、グリセリン、およびデキストロースが挙げられるがこれらに限定されない。追加の緩衝化剤としてホスフェートおよびシトラートが挙げられるが、これらに限

50

定されない。適切な酸化防止剤は、亜硫酸水素塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されるようなものである。適切な局所麻酔薬として塩酸プロカインが挙げられるが、これに限定されない。適切な懸濁剤および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されるようなものである。適切な乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート 80、およびトリエタノールアミンオレアートを含む、本明細書に記載されるものである。適切な金属イオン封鎖またはキレート剤として EDTA が挙げられるが、これに限定されない。適切な pH 調整剤として、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切な錯化剤として、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル- γ - β -シクロデキストリン (CAPTISOL (登録商標)、CyDex、Lenexa、KS) を含むシクロデキストリンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0434】

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

【0435】

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

20

【0436】

本明細書に提供される非経口投与用の医薬組成物は、遅延放出、除放、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム化放出の携帯を含む、即時放出剤形または修飾された放出剤形として製剤することができる。

【0437】

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

30

【0438】

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

40

【0439】

適切な外部高分子膜として、限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルを有する塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル

50

／ビニルアルコール三量体、およびエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーが挙げられる。

【0440】

C. 修飾された放出

本明細書に提供される医薬組成物は、修飾された放出剤形として製剤することができる。本明細書で使用されるように、用語「修飾された放出」は、有効成分が放出される速度または場所が、同じ経路で投与されたときの即時剤形のものと異なる剤形を指す。修飾された放出剤形として、限定されないが、遅延放出、拡張放出、持続放出、徐放、パルス放出、制御放出、加速放出、および即時放出、標的放出、プログラム放出、および胃貯留の剤形が挙げられる。修飾された放出剤形にある医薬組成物は、当業者に既知の様々な修飾された放出デバイスおよび方法を使用して調製することができ、これらには、限定されないが、マトリクス制御放出デバイス、浸透圧制御放出デバイス、多微粒子制御放出デバイス、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層コーティング、小球体、リポソーム、およびそれらの組み合わせが挙げられる。有効成分の放出速度も、有効成分の粒子径および多型性の変さらにより修飾することができる。

10

【0441】

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

20

【0442】

本明細書にはまた、医療従事者による使用時に、被験体への適切な量の有効成分の投与を単純化することができるキットも提供される。ある実施形態において、本明細書に提供されるキットは、1つ以上の容器、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの剤形、および、BTK阻害剤を含む。

30

【0443】

ある実施形態において、本明細書に提供されるキットは、1つ以上の容器、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの剤形、およびBTK阻害剤を含む。本明細書に提供されるキットは、有効成分を投与するために使用されるデバイスをさらに含む場合がある。そのようなデバイスとして、限定されないが、シリンジ、針なしの注射器、点滴用バッグが挙げられる。

【0444】

本明細書に提供されるキットは、1つ以上の有効成分を投与するために使用可能な、薬学的に許容可能なビヒクルをさらに含む場合がある。例えば、有効成分が非経口投与のために再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、非経口投与に適した微粒子を含まない無菌液を形成するために有効成分が溶解され得る、適切なビヒクルの密封容器を含む場合がある。薬学的に許容可能なビヒクルの例として、限定されないが、USPの注射用滅菌水、生理食塩液注射、リンガー液、デキストロース注射、デキストロースと生理食塩液を含む注射、および乳酸加リンガー液注射を含むがこれらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールを含むがこれらに限定されない水混和性ビヒクル；および、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、イソプロピルミリスレート、および安息

40

50

香酸ベンジルを含むがこれらに限定されない非水性ビヒクルが挙げられる。

【0445】

本開示はさらに、以下の非限定的な実施例によって理解される。

【実施例】

【0446】

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

【0447】

以下の実施例の全てに関して、当業者に既知の標準のワークアップと精製の方法を利用することができる。他に示されない限り、すべての温度は $^{\circ}\text{C}$ （摂氏度）で表される。他に示されない限り、すべての反応は室温で行われる。本明細書に例示される合成方法は、特定の実施例の使用を通じて適用可能な化学的性質を例証することを目的とするものであり、本開示の範囲を示すものではない。

【0448】

化合物 I の合成は、開示のために参照により引用される米国特許第 9, 056, 852 B 2 号に記載されている。

【0449】

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

【0450】

メタノール（2 mL）中の 4-（2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）-N-（2-メチル-1-（2-（ピペリジン-4-イル）フェニル）プロパン-2-イル）-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン（80 mg、0.14 mmol）、ホルムアルデヒド水溶液（37%、23 mg）、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（11 mg、0.17 mmol）の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。粗製生成物を分取 HPLC により精製して、白色固形物として化合物 I（11 mg、13% の収率）を得た：99% の純度（HPLC）；MS m/z ：577.3（ $M+1$ ）； ^1H NMR（ CDCl_3 , 500 MHz） δ 8.37（d, 1H），7.90（d, 1H），7.64（t, 1H），7.42（m, 2H），7.32（d, 1H），7.24（t, 1H），7.13（t, 1H），7.07（d, 1H），5.15（s, 1H），4.00-3.70（m, 8H），3.28（s, 2H），2.94（m, 2H），2.78（m, 2H），2.28（s, 3H），1.891.60（m, 6H），1.53（s, 6H）ppm。

【0451】

実施例 2：組み合わせの研究

【0452】

化合物 I の活性を、以下に示される 8 つの DLBC L 細胞株（7 つの GCB 亜型細胞株と、1 つの ABC 亜型細胞株）のパネルにわたり、PCI-32765（イブルチニブ）と組み合わせで調べた。

【 0 4 5 3 】

【 表 1 】

表 1:

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

10

【 0 4 5 4 】

A T P L i t e アッセイ

【 0 4 5 5 】

細胞の生存率の尺度としての増殖阻害に対する試験化合物およびそれらの組み合わせの効果を、A T P L i t e アッセイにおいて判定した。アッセイのエンドポイントの読み出しは、生存細胞の指標としてA T Pの定量化に基づいていた。

【 0 4 5 6 】

20

液体窒素で保存していた細胞を解凍した。一旦、細胞をそれらの予期された倍增時間で拡張および分割して、スクリーニングを開始する。1つのウェルにつき500の細胞で、黒色の384ウェルの組織培養物処理プレート中の増殖培地に、細胞を蒔いた（分析器において注記される場合を除く）。遠心分離によりアッセイプレートの中で細胞を平衡化し、37℃で24時間、分注モジュールに取り付けられたインキュベータに置いてから、処理を行った。処理の時点で、（処理を受けない）一組のアッセイプレートを集めて、A T P L i t e（P e r k i n E l m e r）を添加することでA T Pレベルを測定した。E n v i s i o n P l a t e R e a d e r上で超感度ルミネセンスを使用して、これらT z e r o（ T_0 ）プレートを読み取った。処理したアッセイプレートを72時間、化合物でインキュベートした。自動プロセスによってデータポイントをすべて集め；品質を制御し；H o r i z o n D i s c o v e r yの専有ソフトウェアを用いて分析した。アッセイプレートが以下の品質制御基準を通過した場合に、それらを容認した：相対的なルシフェラーゼ値が実験全体にわたって一貫しており、Z因子スコアが0.6より大きく、未処理／ビヒクル対照がプレート上で一貫して作用した。

30

【 0 4 5 7 】

増殖阻害（G I）を、細胞の生存率の尺度として使用した。ビヒクルの細胞生存率を、投与の時点（ T_0 ）および72時間後（ T_{72} ）に測定した。G I読み取り値0%は、増殖阻害が無いこと、すなわち化合物により細胞が処置され、 T_{72} または T_{120} のビヒクルシグナルが一致していたことを表す。G I 100%は、完全な増殖阻害、すなわち化合物により細胞が処置され、 T_0 のビヒクルシグナルが一致していたことを表す。G I 100%のウェルの中で細胞数は処置期間中に増加せず、このことは、細胞静止作用により化合物がこの効果レベルで安定水準に達することを示唆し得る。G I 200%は、培養ウェル中の細胞すべての完全な死滅を表す。G I 200%の活性安定水準に達する化合物を、細胞毒性であると考慮した。以下の試験と方程式を適用することでG Iを算出した：

40

【 0 4 5 8 】

【数 1】

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

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

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

10

【0 4 5 9】

図1～8は、表1に示される細胞株における、化合物Iによる増殖阻害に関する単一（
s i g n a l）薬剤用量反応曲線を提供する。

【0 4 6 0】

図9に例示されるように、化合物Iは、細胞株パネルにわたって様々な活性レベルを有
していた。すべての細胞株が>50%の増殖阻害レベルを達成し、中央GI₅₀は1.7
3 μMであった。

20

【0 4 6 1】

図10に例示されるように、化合物Iは、3つの細胞株（DOHH-2、OCI-Ly
3、およびOCI-Ly19）において細胞毒性作用、および3つの細胞株（SU-DI
AL-10、Pfeiffer、およびNU-DHL-1）において副細胞静止作用を誘
発した。

【0 4 6 2】

Loewe 加法性モデル

【0 4 6 3】

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

30

【0 4 6 4】

【数 2】

40

$$(X/X_I) + (Y/Y_I) = 1 \text{ を満たす } I_{\text{Loewe}}$$

ここで、X_IおよびY_Iは、観察された組み合わせの効果Iに関する単一の薬剤の有効な
濃度である。例えば、50%の阻害が1mMの薬物Aまたは1mMの薬物Bにより別々に
達成される場合、0.5mMのAと0.5mMのBとの組み合わせも、50%阻害するこ
とになる。

【0 4 6 5】

相乗効果スコア

50

【0466】

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

【0467】

【数3】

$$\text{相乗効果スコア} = \log f_x \log f_y \sum \max(0, I_{\text{data}})(I_{\text{data}} - I_{\text{Loewe}})$$

【0468】

10

マトリクス中の各構成薬剤および組み合わせの点に対する断片的な障害を、ビヒクルで処置した対照ウェルすべての中央値に対して算出した。相乗効果スコアの方程式は、加法性のために L o e w e モデルを使用して、構成薬剤の活性から数的に導き出したモデル表面を超える、マトリクス中の各点における実験で観察された活性の量を積分する。相乗効果スコアの方程式（上記）における追加事項を使用して、個々の薬剤に使用される様々な希釈計数を標準化し、かつ、実験全体にわたる相乗効果スコアの比較を可能にした。正の障害ゲーティングまたは I_{data} 乗数を含めることで、効力レベルがほぼゼロの状態にノイズを取り除き、その時の相乗的な相互作用に対して生じたバイアスは高活性レベルで生じる。

【0469】

20

アイソボログラムを使用して効力の推移を評価する。これにより、望ましい効果を達成するのに必要とされる単一の薬剤投与量と比較して、望ましい効果のレベルを達成するための組み合わせに要求される薬物がどれだけ少ないのかを実証した。アイソボログラムは、示された障害レベルの通過に相当する濃度の場所（l o c u s）を同定することにより引き出された。これは、他の単一の薬剤の濃度にわたる、投与量マトリクスにおける単一薬剤濃度それぞれに関する通過点を見出すことによって行われた。実際に、各垂直濃度 C_Y は固定されたまま保持され、一方で二分アルゴリズムを使用して、応答表面 Z （ C_X 、 C_Y ）の選択された効力レベルを与える垂直投与量と組み合わせた水平濃度 C_X を同定した。その後、これら濃度を線形補間により繋げて、アイソボログラム表示を生成した。相乗的な相互作用について、アイソボログラムの外形は加法性閾値未満、かつ本来の値に近いものであり、拮抗的な相互作用は加法性閾値よりも上である。エラーバーは、アイソボログラムを生成するために使用される個々のデータポイントから生じる不確実性を表す。二分を用いて応答誤差から各通過点の不確実性を推定して濃度を見出し、ここで、 $Z_{-\sigma_Z}(C_X, C_Y)$ および $Z_{+\sigma_Z}(C_X, C_Y)$ は I_{cut} と交差し、 σ_Z は効力規模に対する残りの誤差の標準偏差である。

30

【0470】

試験した組み合わせの相乗効果スコアを以下の表2に提供する。

【0471】

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

40

【0472】

【表 2】

表 2:

	DLBCL-GCB							DLBCL-ABC
	DB	DOHH-2	HT	NU-DHL-1	Pfeiffer	SU-DHL-10	OCI-Ly19	OCI-Ly3
化合物 I+イブルチニブ	0.39	34.70	9.94	10.40	30.10	20.70	1.32	0.25

10

【0473】

データから確認されるように、GCB-DLBCL細胞株における化合物 I とイブルチニブとの組み合わせに関する活性の強い幅が、観察された。DOHH-2 細胞株におけるイブルチニブでは強い相乗作用が観察された。

【0474】

上述の実施例は、主張された実施形態を作成して使用方法の完全な開示と記述を当業者に与えるために提供されるものであり、本明細書に開示される発明の範囲を制限するようには意図されていない。当業者が想到し得る改変は、以下の請求項の範囲内にあるように意図される。

【0475】

実施例 3：慢性リンパ球性白血病（CLL）を患う患者における PI3K 阻害剤とイブルチニブとの組み合わせの研究

20

【0476】

この研究の目的は、CLL を患う患者における、化合物 I、II、III、または IV（3つの投与量：60mg、120mg、および150mg/日）とイブルチニブの、安全性と有効性を評価することである。

【0477】

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

【0478】

副次的評価項目：奏効率〔時間枠：最大1年〕。化合物 I、II、III、または IV とイブルチニブとの組み合わせで処置された、CLL を患う患者の奏効率（ORR）。

30

【0479】

【表 3】

群	割付介入	
実験: イブルチニブ + 化合物 I, II, III, または IV イブルチニブの一日当たりの経口投与量 - 420 mg, 280 mg, または 140 mg 化合物 I, II, III, または IV の一日当たりの経口投与 量 - 60 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I, II, III, または IV 1 日 1 回の経口薬剤 イブルチニブ 1 日 1 回の経口薬剤	
実験: イブルチニブ + 化合物 I, II, III, または IV イブルチニブの一日当たりの経口投与量 - 420 mg, 280 mg, または 140 mg 化合物 I, II, III, または IV の一日当たりの経口投与 量 - 120 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I, II, III, または IV 1 日 1 回の経口薬剤 イブルチニブ 1 日 1 回の経口薬剤	10
実験: イブルチニブ + 化合物 I, II, III, または IV イブルチニブの一日当たりの経口投与量 - 420 mg, 280 mg, または 140 mg 化合物 I, II, III, または IV の一日当たりの経口投与 量 - 150 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I, II, III, または IV 1 日 1 回の経口薬剤 イブルチニブ 1 日 1 回の経口薬剤	20

【0480】

患者は、研究登録前に化合物への曝露を受けてはならない。患者は、試験開始前 2 週間内に癌の処置を受けてはならない。処置として、化学療法薬、造血成長因子、およびモノクローナル抗体などの生化学治療薬の使用が挙げられる。患者は、以前の処置に関連付けられるすべての毒性から（グレード 0 または 1 まで）回復していなければならない。すべての被験体の安全性を評価し、予定どおりに全ての血液採取物を集めて薬物動態を分析する。研究はすべて、制度上の倫理委員会の承認および患者の同意を得てから行われる。

30

【0481】

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

【0482】

血液サンプリングのために、化合物の投与前後に、静脈に直接穿刺することで連続して採血を行う。血清濃度判定用の静脈血サンプル (5 mL) を、投与の約 10 分前、および 1、8、15 日目の投与後に得る。各血清サンプルを 2 つの部分標本に分ける。すべての血清サンプルを -20 °C で保存する。血清サンプルをドライアイスに乗せて運ぶ。

40

【0483】

薬物動態：患者は、治療開始前、および 1、8、15 日目に血漿／血清サンプルを採取され、薬物動態評価を受ける。BIOAVL ソフトウェアの最新のバージョンを使用する Digital Equipment Corporation VAX 8600 のコンピュータシステム上で、モデルに依存しない方法によって薬物動態パラメータを計算する。以下の薬物動態パラメータを測定する：最大血清中濃度 (C_{max})；ピーク血清濃度までの時間 (t_{max})；線形の台形法を使用して計算された、時間 0 から最後の血液

50

サンプリング時間まで (AUC_{0-72}) の濃度時間曲線下面積 (AUC) ; および消失速度定数から計算された末端排出半減期 ($t_{1/2}$) 。消失速度定数は、対数線形濃度時間プロットの末端線形領域における連続するデータポイントの線形回帰によって評価される。平均標準偏差 (SD) および薬物動態のパラメータの変動係数 (CV) を、各処置のために計算する。パラメータ平均 (保存されていた製剤 / 保存されていなかった製剤) の比率を計算する。

【0484】

併用療法に対する患者の応答 : X線、CTスキャン、およびMRIによる撮像により患者の応答を評価し、撮像は研究開始前と第1のサイクルの終わりに行われ、追加の撮像は4週ごと、または次のサイクルの終わりに行われる。画像診断法は、癌型および実現可能性 / 利用可能性に基づいて選択され、同じ画像診断法が、同様の癌型、および各患者の研究経過全体に対して使用される。全血球計算および / または骨髓生検によっても患者の応答を評価する。RECIST基準を使用して奏効率を判定する。(Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92 (3) : 205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>)。研究処置の完了後、患者を4週間にわたり定期的に追跡する。

10

【0485】

実施例4 : 再発性一難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (r/r DLBCL) を患う患者におけるPI3K阻害剤とBGB-3111との組み合わせに関する研究

20

【0486】

この研究の目的は、 r/r DLBCLを患う患者における、化合物I、II、III、またはIV (3つの投与量 : 30mg、45mg、および60mg / 日) とBGB-3111の安全性と有効性を評価することである。

【0487】

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

【0488】

副次的評価項目 : 奏効率 [時間枠 : 最大1年]。化合物I、II、III、またはIVとBGB-3111との組み合わせで処置された、 r/r DLBCLを患う患者の奏効率 (ORR)。

30

【0489】

【表 4】

群	割付介入	
実験: BGB-3111 + 化合物 I, II, III, または IV BGB-3111 の一日当たりの経口投与量 – 160mg BD or 320 mg QD 化合物 I, II, III, または IV の一日当たりの経口投与量 – 30 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I, II, III, または IV 1 日 1 回の経口薬剤 BGB-3111 毎日の経口薬剤	
実験: BGB-3111 + 化合物 I, II, III, または IV BGB-3111 の一日当たりの経口投与量 – 160 mg BD or 320 QD mg 化合物 I, II, III, または IV の一日当たりの経口投与量 – 45 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I, II, III, または IV 1 日 1 回の経口薬剤 BGB-3111 毎日の経口薬剤	10
実験: BGB-3111 + 化合物 I, II, III, または IV BGB-3111 の一日当たりの経口投与量 – 160 mg BD or 320 mg QD 化合物 I, II, III, または IV の一日当たりの経口投与量 – 60 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I, II, III, または IV 1 日 1 回の経口薬剤 BGB-3111 毎日の経口薬剤	20

【0490】

患者は、研究登録前に化合物への曝露を受けてはならない。患者は、試験開始前 2 週間以内に癌の処置を受けてはならない。処置として、化学療法薬、造血成長因子、およびモノクローナル抗体などの生化学治療薬の使用が挙げられる。患者は、以前の治療に関連付けられるすべての毒性から（グレード 0 または 1 まで）回復していなければならない。すべての被験体の安全性を評価し、予定どおりに全ての血液採取物を集めて薬物動態を分析する。研究はすべて、制度上の倫理委員会の承認および患者の同意を得てから行われる。

30

【0491】

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

【0492】

血液のサンプリングのために、化合物の投与前後に、静脈を直接穿刺することで連続採血を行う。血清濃度判定用の静脈血サンプル（5 mL）を、投与の約 10 分前、および 1、8、15 日目の投与後に得る。各血清サンプルを 2 つの部分標本に分ける。すべての血清サンプルを -20 °C で保存する。血清サンプルをドライアイスに乗せて運ぶ。

40

【0493】

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

50

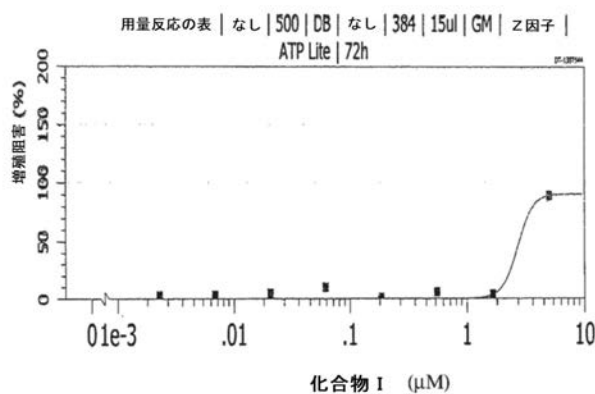
速度定数から計算された末端排出半減期 ($t_{1/2}$)。消失速度定数は、対数線形濃度時間プロットの末端線形領域の連続するデータポイントの線形回帰によって評価される。平均標準偏差 (SD) および薬物動態のパラメータの変動係数 (CV) を、各処置のために計算する。パラメータ平均 (保存されていた製剤 / 保存されていなかった製剤) の比率を計算する。

【0494】

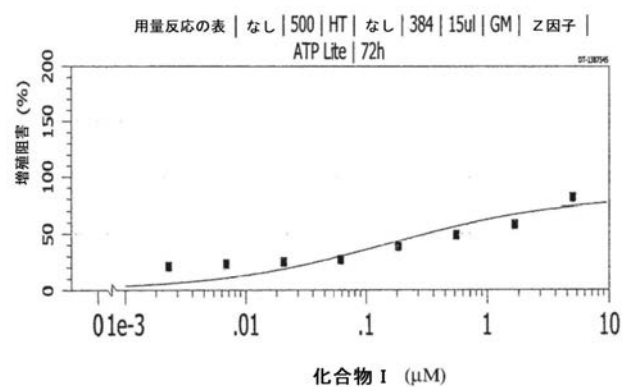
併用療法に対する患者の応答：X線、CTスキャン、およびMRIによる撮像により患者の応答を評価し、撮像は研究開始前と第1のサイクルの終わりに行われ、追加の撮像は4週ごと、または次のサイクルの終わりに行われる。画像診断法は、癌型および実現可能性 / 利用可能性に基づいて選択され、同じ画像診断法が、同様の癌型、および各患者の研究経過全体に対して使用される。全血球計算および / または骨髓生検によっても患者の応答を評価する。RECIST基準を使用して奏効率を判定する。(Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92 (3) : 205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>)。研究処置の完了後、患者を4週間にわたり定期的に追跡する。

10

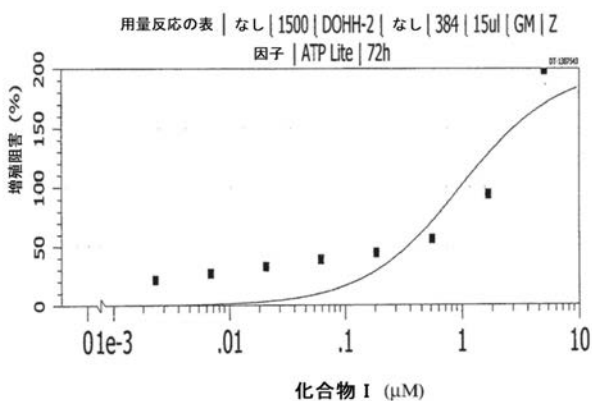
【図1】



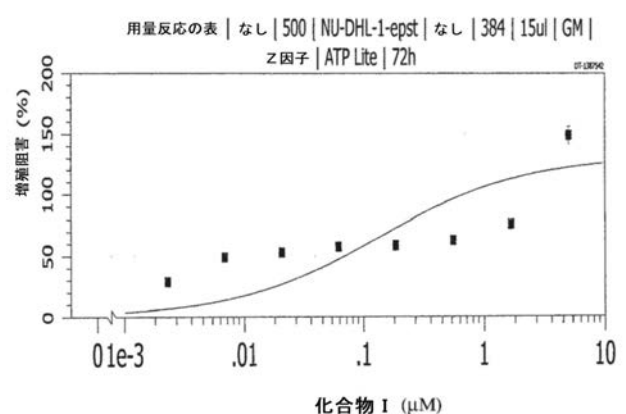
【図3】



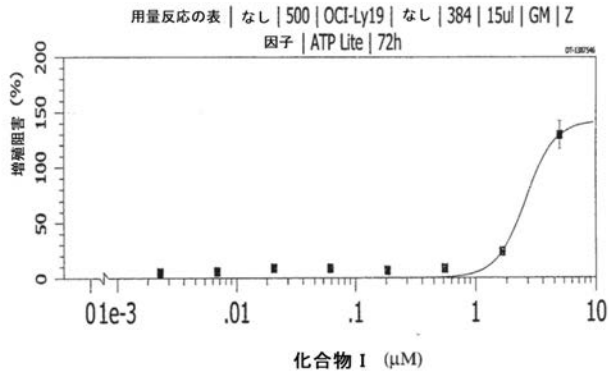
【図2】



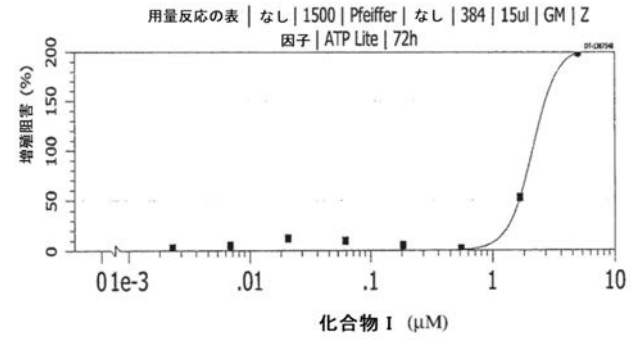
【図4】



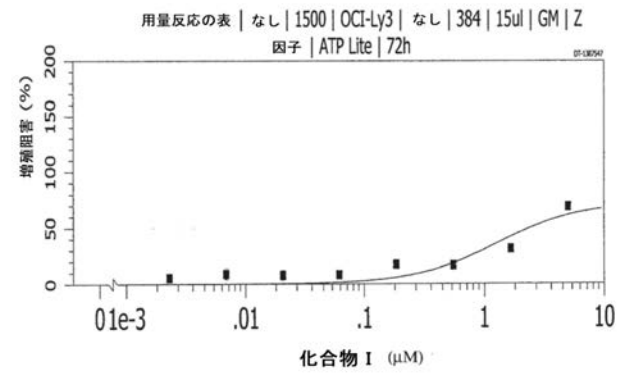
【図 5】



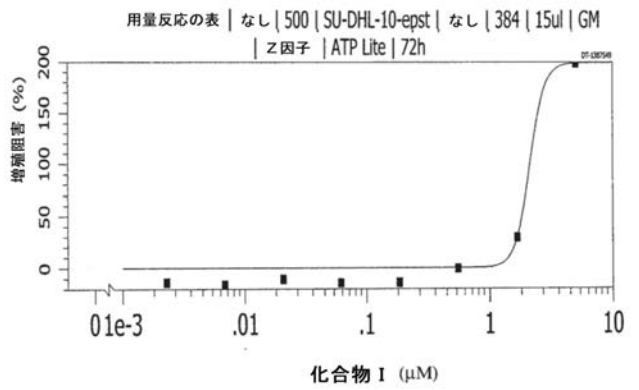
【図 7】



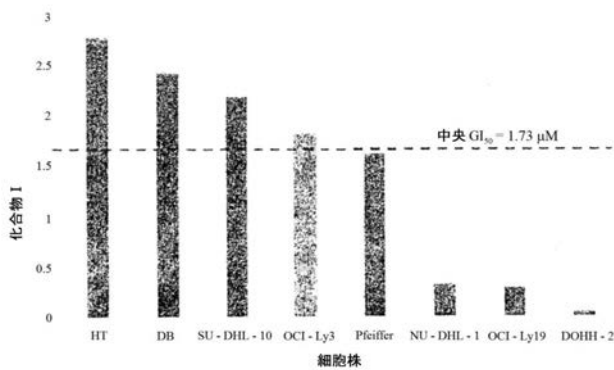
【図 6】



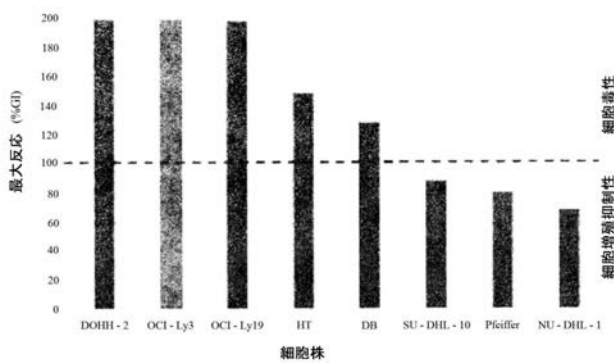
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 19/23172
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4184; A61K 31/519; A61P 35/00 (2019.01) CPC - C07D 235/04; C07D 401/04; A61K 31/4184; A61K 31/519		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 9,956,852 B2 (BROWN et al.) 16 June 2015 (16.06.2015) col 103, ln 1 to col 109, ln 65; col 129, ln 14-30; col 114, ln 64 to col 115, ln 3; col 132, ln 9-28; col 133, ln 4-16; col 135, ln 30-45; col 141, ln 10-25;	1-5, 7, 45-61
Y	US 2017/0136014 A1 (ACERTA PHARMA B.V.) 18 May 2017 (18.05.2017) para [0013], [0047], [0167]-[0168], [0296], [0299], [0809], [1822]-[1827]	1-5, 7, 45-61
A	PUBCHEM-SID: 340590222 Create Date: 23 August 2017 (23.08.2017) pages 1-4; pg 2	1-5, 7, 45-61
A	US 2017/0266191 A1 (ACERTA PHARMA B.V.) 21 September 2017 (21.09.2017) Entire Document	1-5, 7, 45-61
A	US 20170231995 A1 (ACERTA PHARMA B.V.) 17 August 2017 (17.08.2017) Entire Document	1-5, 7, 45-61
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 May 2019		Date of mailing of the international search report 06 JUN 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/23172

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6, 8-44 and 62
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

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