

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6814730号
(P6814730)

(45) 発行日 令和3年1月20日 (2021.1.20)

(24) 登録日 令和2年12月23日 (2020.12.23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 253/075 (2006.01)

C O 7 D 253/075 C S P

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

請求項の数 19 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-512677 (P2017-512677)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月2日 (2015.9.2)
 (65) 公表番号 特表2017-525740 (P2017-525740A)
 (43) 公表日 平成29年9月7日 (2017.9.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/048174
 (87) 国際公開番号 W02016/036873
 (87) 国際公開日 平成28年3月10日 (2016.3.10)
 審査請求日 平成30年8月31日 (2018.8.31)
 (31) 優先権主張番号 62/046,770
 (32) 優先日 平成26年9月5日 (2014.9.5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (73) 特許権者 513137422
 コンステレーション・ファーマシューティ
 カルズ・インコーポレイテッド
 CONSTELLATION PHARM
 ACEUTICALS, INC.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
 142、ケンブリッジ、ファースト・スト
 リート 215、スイート200
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

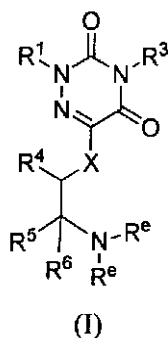
(54) 【発明の名称】 治療用化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

P C A F 媒介性障害または G C N 5 媒介性障害の予防的または治療的処置のための組成物であって、ここで、前記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患であり、前記組成物は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 3 5】

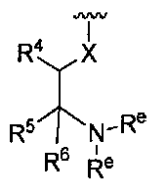


(式中、

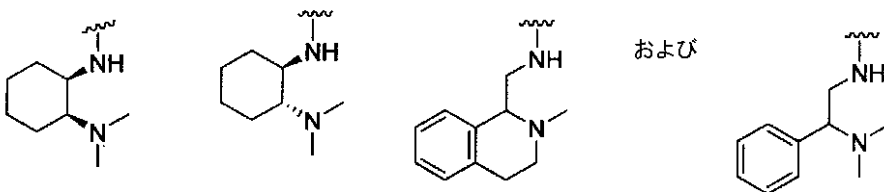
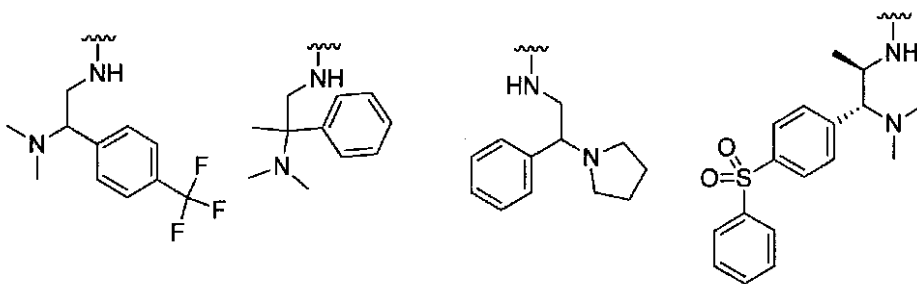
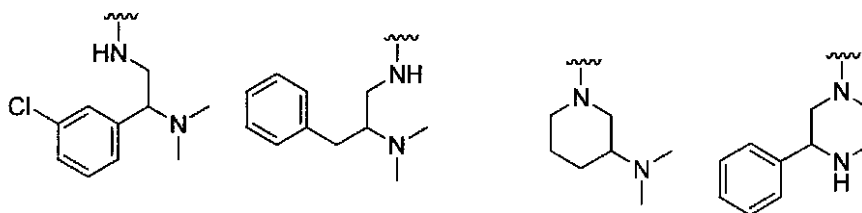
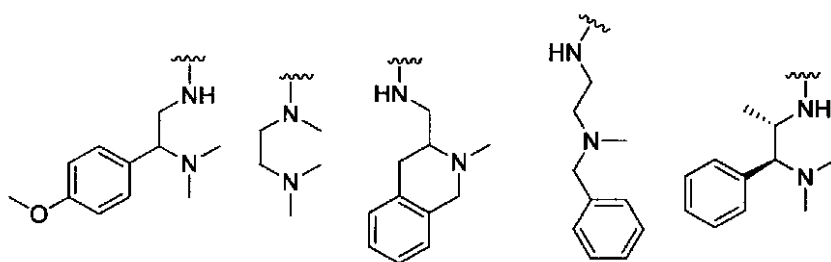
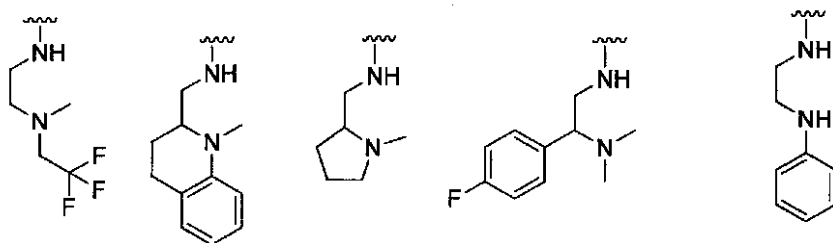
R¹ は、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、および C₂ - 6 アルキニルからなる群から選択され、

R³ は、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、および C₂ - 6 アルキニルからなる群

から選択され、
そして基：
【化 4 0 A】



が、
【化 4 1 A】

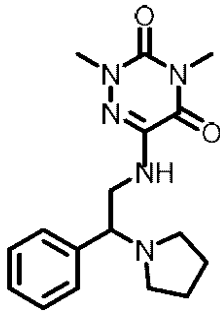


および

からなる群から選択され、
ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^5 は、フェニルではなく、

ただし、前記化合物は、

【化 1】



ではない)を含む、組成物。

【請求項 2】

前記がんが、聴神経腫瘍、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性 T 細胞白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性肺癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia)、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、薬物耐性乳がん、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上皮細胞腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胃がん、胚細胞精巣がん、グリア細胞腫、グリア芽細胞腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不応性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞もしくは B 細胞起源のリンパ系悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUT 正中癌 (NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭状腺癌、乳頭状癌、小児の急性リンパ芽球性白血病、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌、固形腫瘍 (癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、wnt 依存性乳がん、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記がんが、胃がん、肺がん、非小細胞肺癌、膵がん、小児の急性リンパ芽球性白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、乳がん、wnt 依存性乳がん、薬物耐性乳がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、白血病、神経芽細胞腫、結腸がん、および子宮頸がんからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記炎症性障害または前記自己免疫疾患が、アジソン病、急性痛風、アルツハイマー病 (炎症媒介性神経毒性)、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞性動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝臓血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、臓器移植拒否反応、骨関節炎、膵炎、心膜炎、結節性多発動脈炎、肺炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、毒素性ショック、甲状腺炎、I 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、血管炎、およびヴェグナー肉芽腫症からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

動物において、PCAF 媒介性障害を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用であって、ここで、前

10

20

30

40

50

記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、使用。

【請求項 6】

動物において、P C A F 媒介性障害を処置するための組成物であって、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、ここで、前記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、組成物。

【請求項 7】

動物において、がん治療に対する応答の期間を延長するための組成物であって、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

【請求項 8】

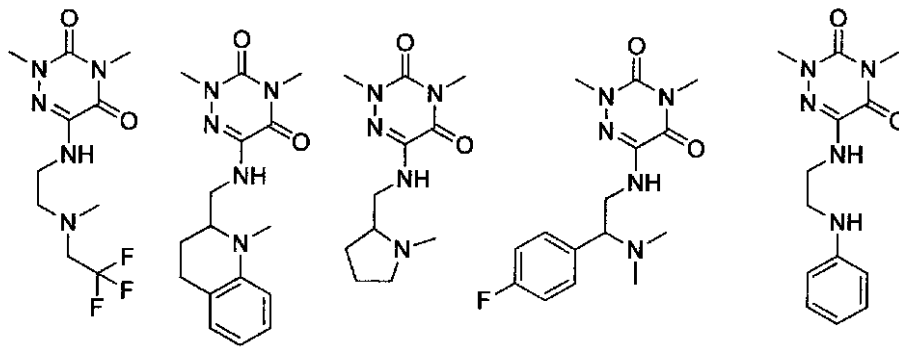
動物において、がん治療に対する応答の期間を延長するための医薬を調製するための、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

10

【請求項 9】

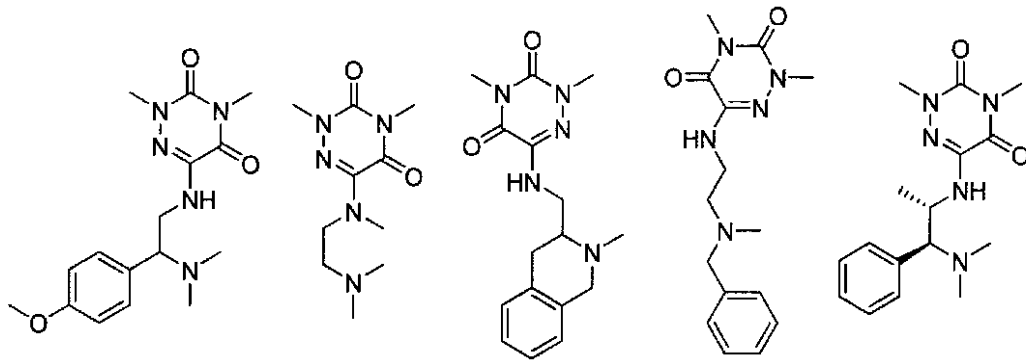
前記化合物が、

【化 3 6】

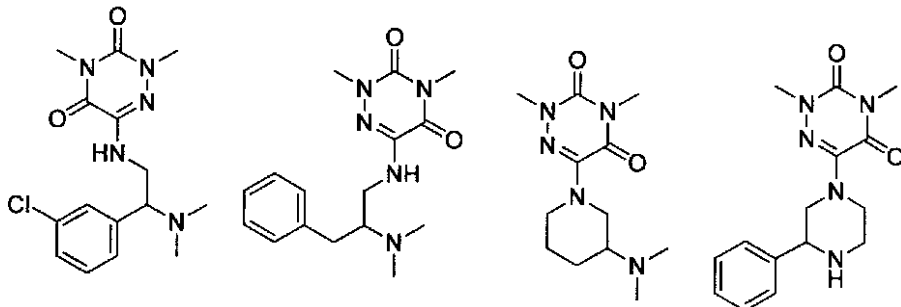


20

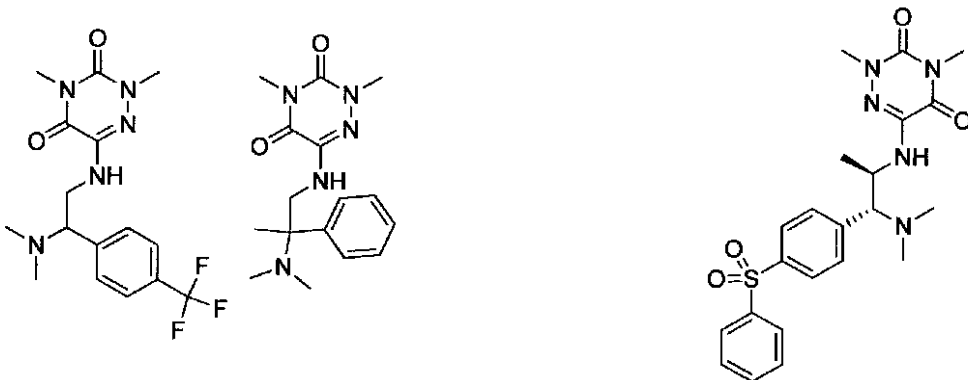
【化 3 7】



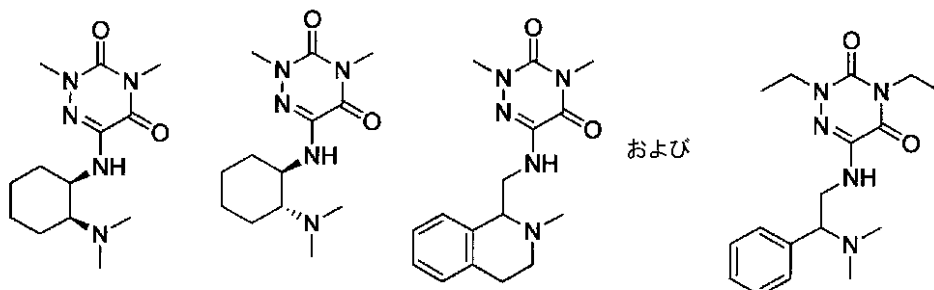
10



20



30



および

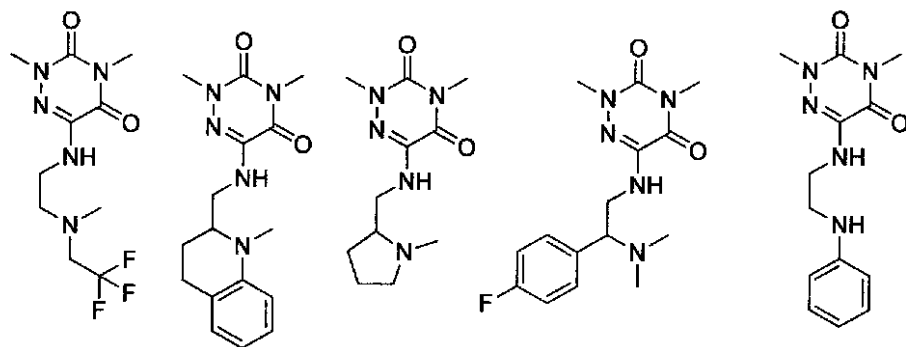
ならびにその塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 および 6 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 10】

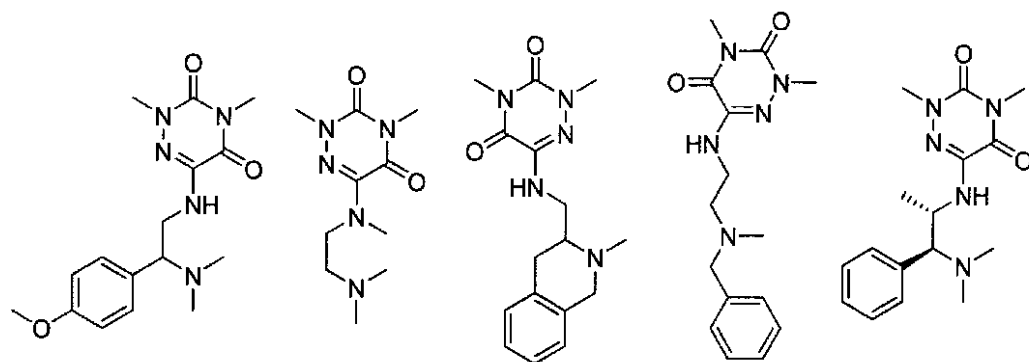
前記化合物が、

【化 3 6】

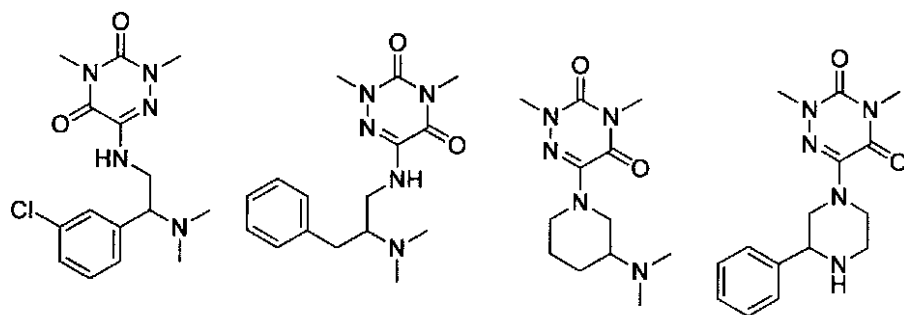


10

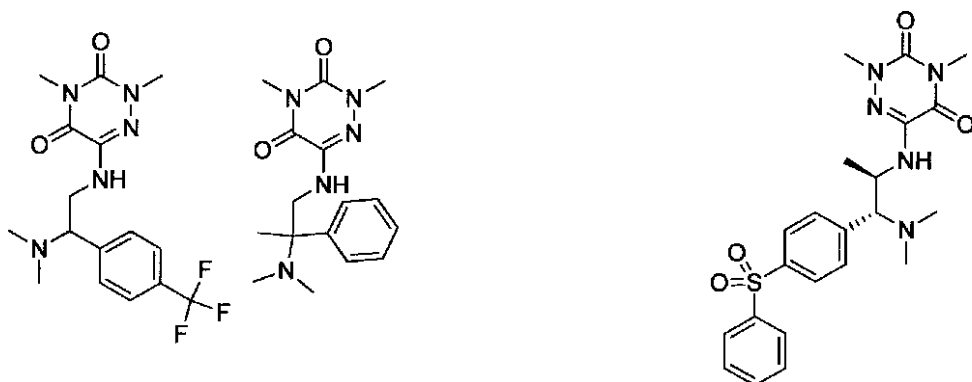
【化 3 7】



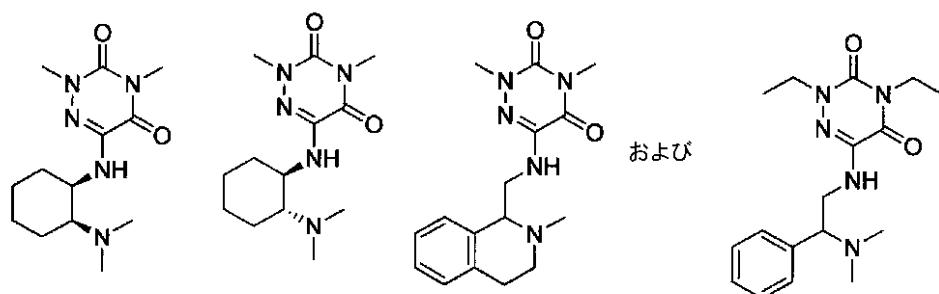
20



30



40



および

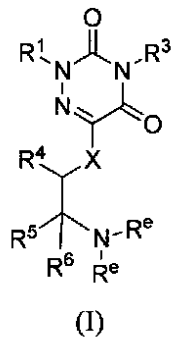
50

ならびにその塩からなる群から選択される、請求項 5 または 8 に記載の使用。

【請求項 11】

式 (I) の化合物、またはその塩：

【化 39】



10

(式中、

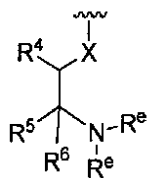
R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

20

そして基：

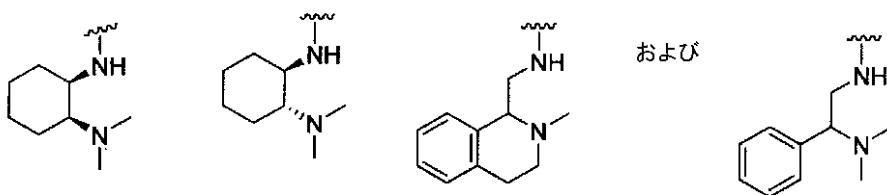
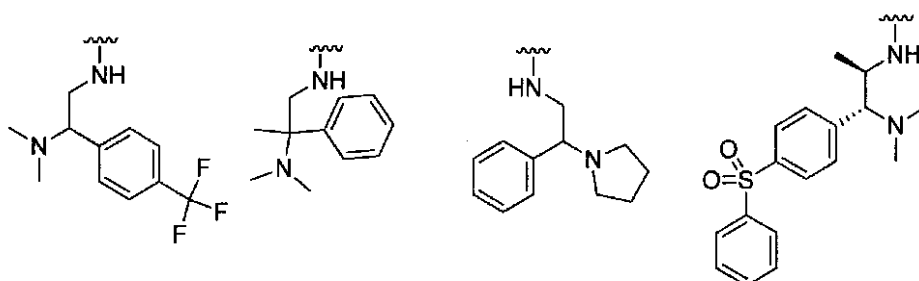
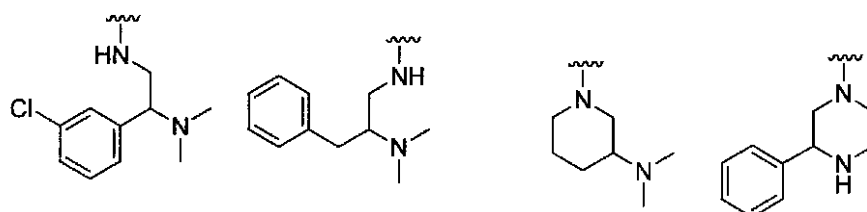
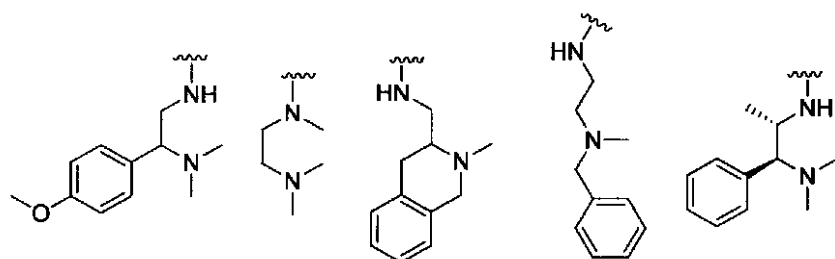
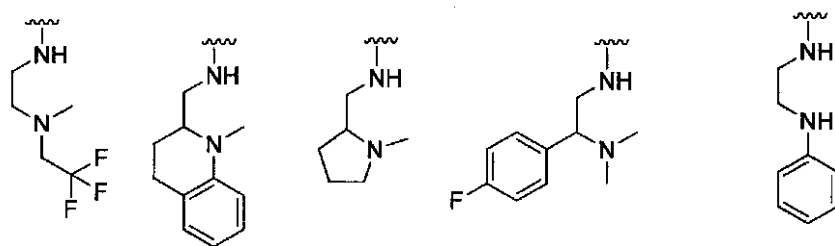
【化 40】



が、

30

【化 4 1】



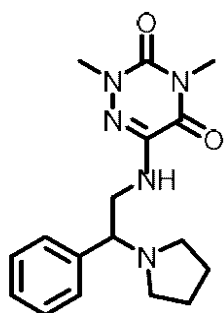
および

からなる群から選択され、

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^5 は、フェニルではなく、

ただし、前記化合物は、

【化 1】



10

20

30

40

50

ではない)。

【請求項 1 2】

R¹ が、メチルまたはエチルである、請求項 1 1 に記載の化合物。

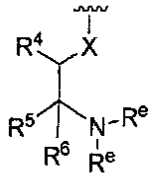
【請求項 1 3】

R³ が、メチルまたはエチルである、請求項 1 1 または請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

基：

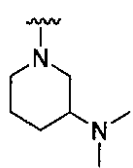
【化 4 2】



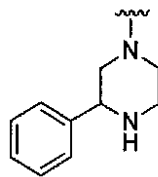
10

が、

【化 4 3】



および

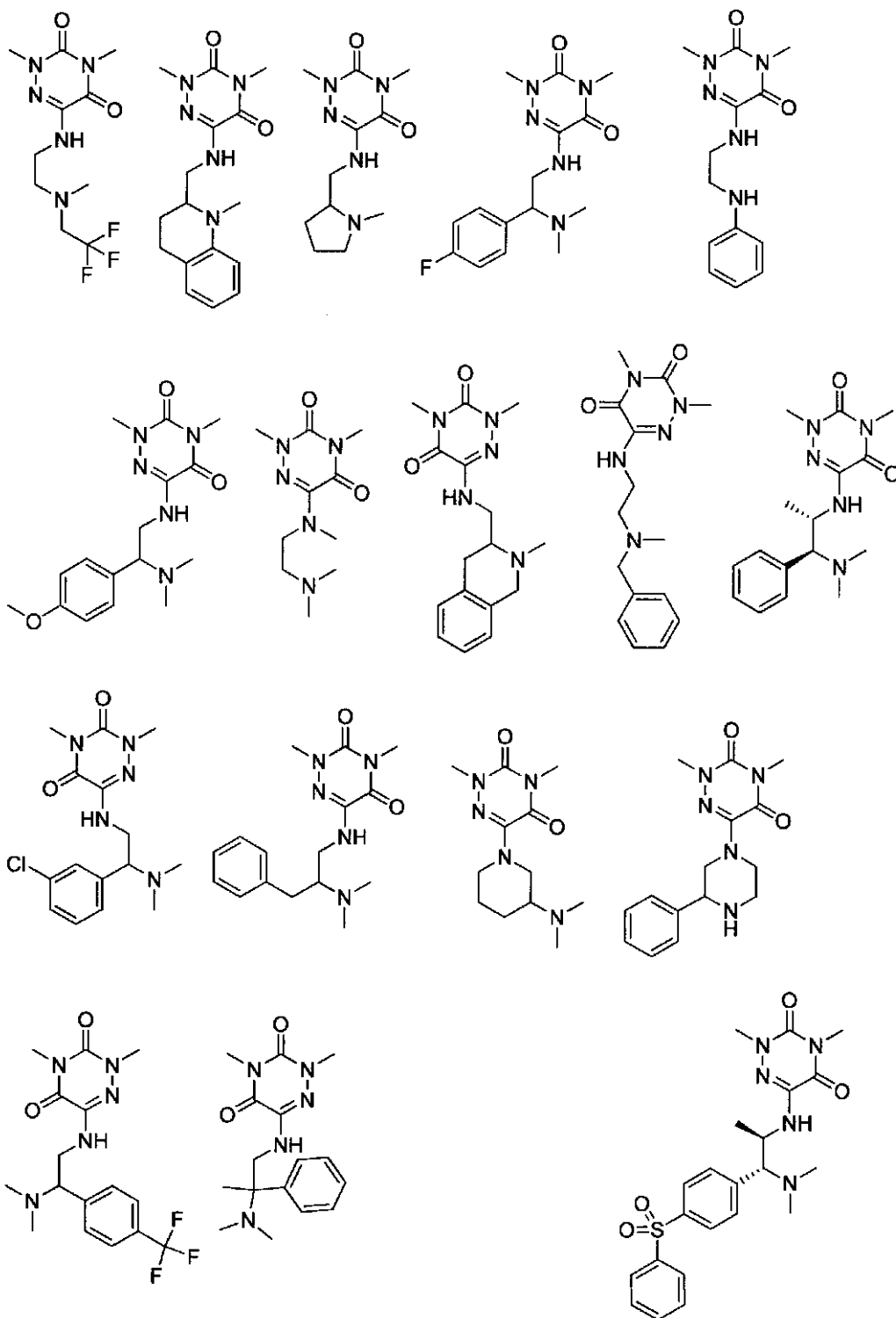


20

からなる群から選択される、請求項 1 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

【化 4 4】



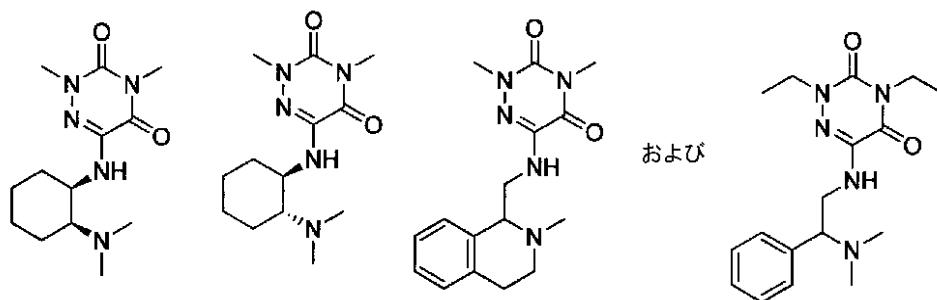
10

20

30

40

【化 4 5】



10

ならびにその塩からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容されるアジュバント、担体、またはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 1 7】

動物において、P C A F 媒介性障害または G C N 5 媒介性障害を処置するための組成物であって、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、ここで、前記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、組成物。

20

【請求項 1 8】

P C A F 媒介性障害または G C N 5 媒介性障害の予防的または治療的処置のための組成物であって、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、ここで、前記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、組成物。

【請求項 1 9】

動物において、P C A F 媒介性障害または G C N 5 媒介性障害を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用であって、ここで、前記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

この特許出願は、2014年9月5日に提出された米国出願第62/046,770号の優先権の利益を主張する。この米国出願は、参考として本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

発明の技術分野

本発明は、P 3 0 0 / C B P 関連因子 (P C A F) ならびに密接に関連するそのホモログ G C N 5 の阻害剤として有用な化合物、およびこのような阻害剤を使用してがんを処置する方法に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

発明の背景

クロマチンは、染色体を構成する、D N A とタンパク質の複合体組合せである。クロマチンは真核細胞の核の内側に見出され、ヘテロクロマチン (凝縮) とユークロマチン (拡張) 形態とに分けられる。クロマチンの主な構成成分は D N A およびタンパク質である。ヒストンは、D N A が巻き付くスプールとして作用する、クロマチンの主要なタンパク質の構成成分である。クロマチンの機能は、細胞に収まるように D N A をより小さな容量に包むこと、有糸分裂および減数分裂が可能になるように D N A を強化すること、ならびに

50

発現およびDNA複製を制御する機序として働くことである。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質、とりわけヒストンH3およびH4、最も一般的には、コアヌクレオソーム構造を超えて広がる「ヒストンテール」内のものに対する一連の翻訳後修飾により制御される。ヒストンテールは、タンパク質-タンパク質相互作用に対して自由な傾向にあり、翻訳後修飾を起こす傾向が最もあるヒストンの部分でもある。これらの修飾として、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、およびSUMO化が挙げられる。これらのエピジェネティックマークは、ヒストンテール内の特定の残基上にタグを配置する特定の酵素により書き込まれ、消され、これによって、エピジェネティックコードを形成し、次いで、これが細胞により解釈されることによって、クロマチン構造の遺伝子特異的な調節が可能となり、よって、転写が可能となる。

10

【0004】

すべてのクラスのタンパク質のうち、中でも、ヒストンは、翻訳後修飾に最も影響を受けやすい。ヒストン修飾は、これらが特定の刺激にตอบสนองして添加または除去され得るので動的であり、これらの修飾は、クロマチンに対する構造的変化と遺伝子転写における変更の両方を方向づける。異なるクラスの酵素、すなわちヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)およびヒストンデアセチラーゼ(HDAC)は、特定のヒストンリシン残基をアセチル化または脱アセチル化する(Struhl K., Genes Dev., 1989年、12巻、5号、599~606頁)。

【0005】

約110アミノ酸長であるプロモドメインは、多くのクロマチン関連タンパク質の中に見出され、約70種のヒトタンパク質中に、多くの場合他のタンパク質モチーフに隣接して同定されてきた(Jeanmougin F.ら、Trends Biochem. Sci., 1997年、22巻、5号、151~153頁; およびTamkun J.W.ら、Cell, 1992年、7巻、3号、561~572頁)。プロモドメインと修飾したヒストンとの間の相互作用は、クロマチンの構造的変化および遺伝子調節の根底にある重要な機序であり得る。プロモドメイン含有タンパク質は、がん、炎症およびウイルス複製を含む疾患プロセスに関わっている。例えば、Prinjhaら、Trends Pharm. Sci., 33巻(3号): 146~153頁(2012年)およびMullerら、Expert Rev., 13巻(29号): 1~20頁(2011年9月)を参照されたい。

20

【0006】

細胞タイプの特異性および適切な組織の機能性は、これらの環境により密に影響される異なる転写プログラムの厳格な管理を必要とする。この転写ホメオスタシスに対する変更は、多くの病態に直接関連し、最も顕著にはがん、免疫-炎症、神経学的障害、および代謝性疾患に関連する。プロモドメインは、特殊な疾患に関連する転写経路を制御する役目を果たす、主要なクロマチン修飾複合体の中に存在する。これは、プロモドメイン含有タンパク質における変異は、がん、ならびに免疫性および神経性機能障害に結びついているという観察により強調される。したがって、特定のファミリー全域でのプロモドメインの選択的阻害、例えば、PCAFのプロモドメインの選択的阻害は、ヒト機能障害における新規治療剤としての多様な機会を作り出す。

30

【0007】

がん、免疫学的障害、および他のPCAFプロモドメイン関連疾患に対する処置の必要性が存在する。GCN5媒介性障害のための処置の必要性もまた存在する。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Struhl K., Genes Dev., 1989年、12巻、5号、599~606頁

【非特許文献2】Jeanmougin F.ら、Trends Biochem. Sci., 1997年、22巻、5号、151~153頁

【非特許文献3】Tamkun J.W.ら、Cell, 1992年、7巻、3号、561~572頁

50

【非特許文献 4】Prinjhara、Trends Pharm. Sci., 33 巻 (3 号) : 146 ~ 153 頁 (2012 年)

【非特許文献 5】Mullerら、Expert Rev., 13 巻 (29 号) : 1 ~ 20 頁 (2011 年 9 月)

【発明の概要】

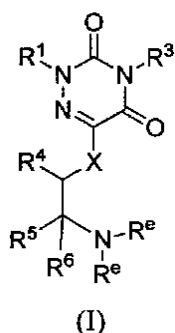
【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の概要

1つの態様は、動物（例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど）において、PCAF 媒介性障害またはGCN5 媒介性障害を処置する方法であって、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【化 1】



(式中、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

X は N (R^a) であり、

R^a は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、およびカルボシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、およびカルボシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または R^a および 1 つの R^e は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、この 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されているか、または R^a および R^4 は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、この 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されているか、または R^a および R^5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、この 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されており、

各 R^b は、水素、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基

で、任意選択で置換されており、

R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-OR^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-N(R^f)_2$ 、および $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

10

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、1 つもしくは複数の基 R^c で、任意選択で置換されているか、または R^4 および R^5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、このカルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^c で、任意選択で置換されており、

R^6 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、1 つもしくは複数の基 R^f で、任意選択で置換されているか、または R^6 および R^5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、このカルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^f で、任意選択で置換されており、

20

各 R^c は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-OR^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、および $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ からなる群から独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、および $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

30

各 R^d は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、1 つもしくは複数の R^k で、任意選択で置換されているか、または 2 つの R^d は、これらが結合している窒素と一緒にあって、1 つもしくは複数の R^k で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

40

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル (オ

50

キソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

または2つの R^e は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび C_{1-3} アルキル(オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成するか、または1つの R^e は、 R^4 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびカルボシクリルからなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

10

または1つの R^e は、 R^5 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびカルボシクリルから独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

20

各 R^f は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-OR^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-N(R^g)_2$ 、および $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ からなる群から独立して選択され、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-N(R^g)_2$ 、および $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

30

各 R^g は、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_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および C_1-C_6 アルキル(オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または2つの R^g は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび C_{1-3} アルキル(オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

40

各 R^k は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^m)_2$ 、 $-O-R^m$ 、 $-S-R^m$ 、 $-O-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-OR^m$ 、 $-S(O)$

50

$-R^m$ 、 $-S(O)_2-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-S(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-N(R^m)_2$ 、および $-N(R^m)-S(O)_2-R^m$ からなる群から独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^m)_2$ 、 $-O-R^m$ 、 $-S-R^m$ 、 $-O-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-O-R^m$ 、 $-S(O)-R^m$ 、 $-S(O)_2-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-S(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-N(R^m)_2$ 、および $-N(R^m)-S(O)_2-R^m$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

10

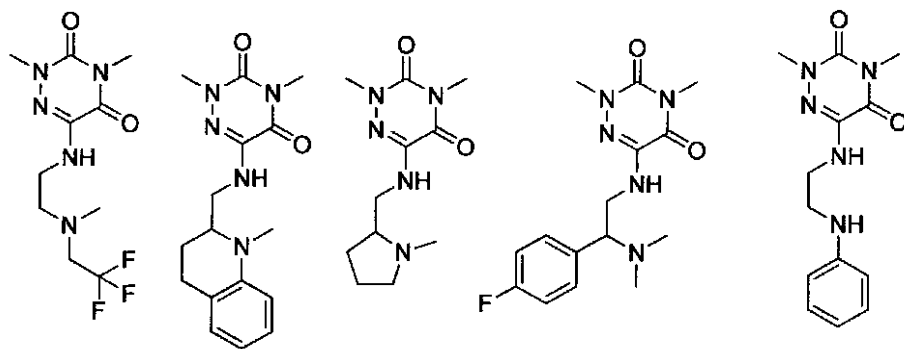
各 R^m は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または2つの R^m は、これらが結合している窒素と一緒に、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim 3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する）を、動物に投与することを含む方法を含む。

20

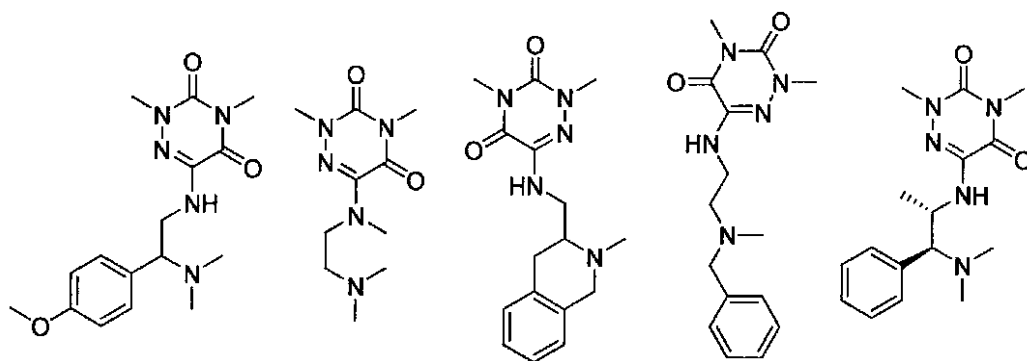
【0010】

別の態様は、動物（例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど）において、PCAF媒介性障害またはGCN5媒介性障害を処置する方法であって、

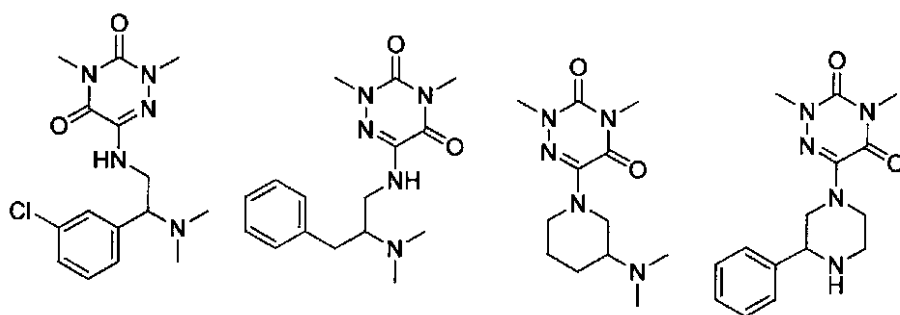
【化 2】



10

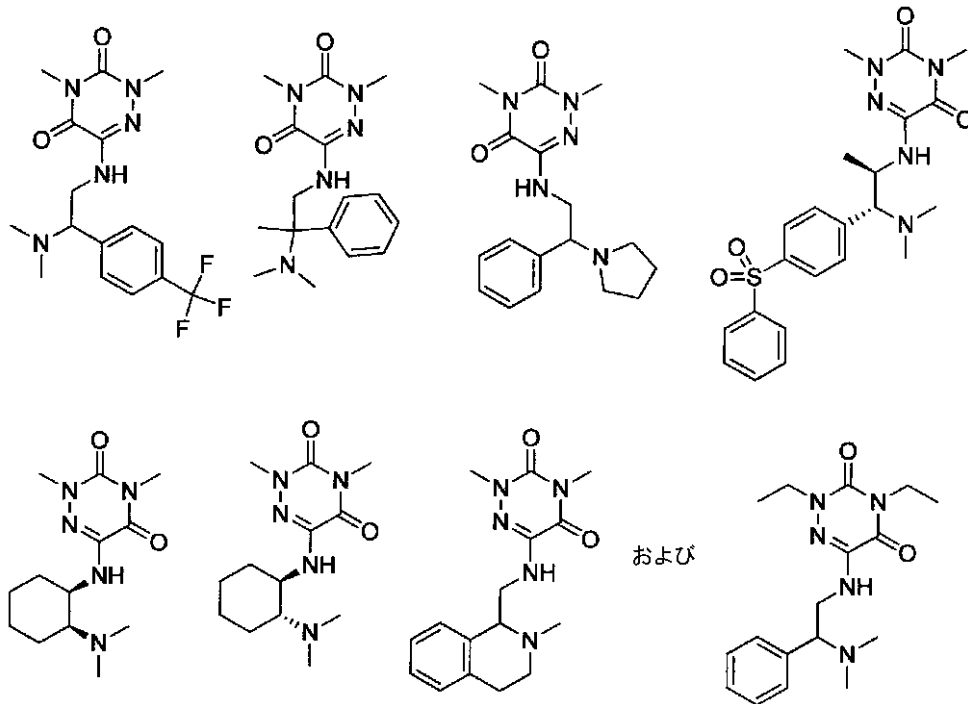


20



30

【化 3】



10

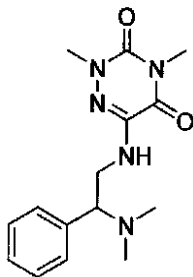
20

からなる群から選択される、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、動物に投与することを含む方法を含む。

【 0 0 1 1 】

別の態様は、動物（例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど）において、P C A F 媒介性障害またはG C N 5 媒介性障害を処置する方法であって、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を動物に投与することを含む方法を含み、式（Ⅰ）の化合物は以下：

【化 4】



30

である。

【 0 0 1 2 】

別の態様は、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容されるアジュバント、担体、またはビヒクルとを含む組成物を含む。

40

【 0 0 1 3 】

別の態様は、薬物療法における使用のための、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【 0 0 1 4 】

別の態様は、P C A F 媒介性障害の予防的または治療的処置のための、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【 0 0 1 5 】

別の態様は、動物（例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど）において、P C A F 媒介性障害を処置するための医薬を調製するための、式（Ⅰ）の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用を含む。

50

【 0 0 1 6 】

別の態様は、P C A Fの研究のための化合物を含む。

【 0 0 1 7 】

別の態様は、式 (I) の新規の化合物およびその塩を含む。

【 0 0 1 8 】

別の態様は、a) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤を含むがん処置の効力を増加させる、b) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤に対するがんの耐性の発生を遅延させるもしくは防止する、または c) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、がん治療に対する応答の期間を延長する方法であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を動物に投与することを含む方法を含む。

10

【 0 0 1 9 】

別の態様は、a) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤を含むがん処置の効力を増加させる、b) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤に対するがんの耐性の発生を遅延させるもしくは防止する、または c) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、がん治療に対する応答の期間を延長するための、請求項 1 に記載されるとおりの式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【 0 0 2 0 】

別の態様は、a) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤を含むがん処置の効力を増加させる、b) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤に対するがんの耐性の発生を遅延させるもしくは防止する、または c) 動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、がん治療に対する応答の期間を延長するための医薬を調製するための、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用を含む。

20

【 0 0 2 1 】

別の態様は、個体 (例えば、患者) においてがんを処置する方法であって、(a) 式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩、および (b) 細胞毒性剤を個体に投与することを含む方法を含む。

【 0 0 2 2 】

別の態様は、細胞毒性剤と組み合わせた、がんの予防的または治療的処置のための式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

30

【 0 0 2 3 】

別の態様は、細胞毒性剤と組み合わせてがんを処置するための医薬を調製するための、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用を含む。

【 0 0 2 4 】

別の態様は、式 (I) の化合物またはその塩を調製するのに有用な、本明細書で開示されている合成中間体および合成プロセスを含む。

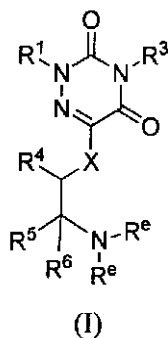
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

P C A F 媒介性障害または G C N 5 媒介性障害の予防的または治療的処置のための式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

40

【化 3 5】



10

(式中、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

X は $N(R^a)$ であり、

R^a は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、およびカルボシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、およびカルボシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または R^a および 1 つの R^e は、これらが結合している原子と一緒に、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されているか、または R^a および R^4 は、これらが結合している原子と一緒に、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されているか、または R^a および R^5 は、これらが結合している原子と一緒に、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されており、

20

30

各 R^b は、水素、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

40

R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-OR^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-N(R^f)_2$ 、および $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

50

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、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_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、1つもしくは複数の基 R^c で、任意選択で置換されているか、または R^4 および R^5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1つもしくは複数の基 R^c で、任意選択で置換されており、

R^6 は、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_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、1つもしくは複数の基 R^f で、任意選択で置換されているか、または R^6 および R^5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1つもしくは複数の基 R^f で、任意選択で置換されており、

各 R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-OR^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、および $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ からなる群から独立して選択され、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、および $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

各 R^d は、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_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、1つもしくは複数の R^k で、任意選択で置換されているか、または2つの R^d は、これらが結合している窒素と一緒にあって、1つもしくは複数の R^k で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

各 R^e は、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_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および C_1-C_6 アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

または2つの R^e は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび C_{1-3} アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成するか、または1つの R^e は、 R^4 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 C_1

10

20

30

40

50

\sim_6 アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、および $C_{1 \sim 6}$ アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシおよびカルボシクリルからなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており

、
または1つの R^e は、 R^5 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、および $C_{1 \sim 6}$ アルコキシからなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、および $C_{1 \sim 6}$ アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシおよびカルボシクリルから独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

各 R^f は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-OR^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-N(R^g)_2$ 、および $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ からなる群から独立して選択され、任意の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-N(R^g)_2$ 、および $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

各 R^g は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または2つの R^g は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび $C_{1 \sim 3}$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

各 R^k は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^m)_2$ 、 $-O-R^m$ 、 $-S-R^m$ 、 $-O-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-OR^m$ 、 $-S(O)-R^m$ 、 $-S(O)_2-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-S(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-N(R^m)_2$ 、および $-N(R^m)-S(O)_2-R^m$ からなる群から独立して選択され、任意の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)-N(R^m)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^m)_2$ 、 $-O-R^m$ 、 $-S-R^m$ 、 $-O-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-R^m$ 、 $-C(O)-O-R^m$ 、 $-S(O)-R^m$ 、 $-S(O)_2-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-S(O)-R^m$ 、 $-N(R^m)-C(O)-N(R^m)_2$ 、および $-N(R^m)-S(O)_2-R^m$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

10

20

30

40

50

各 R^m は、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_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および C_{1-6} アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 2 つの R^m は、これらが結合している窒素と一緒に、オキソ、ハロおよび C_{1-3} アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する）。

10

（項目 2）

前記障害が、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、項目 1 に記載の化合物。

（項目 3）

前記がんが、聴神経腫瘍、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性 T 細胞白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性肺癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病（chronic myelocytic leukemia）、慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia）、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、薬物耐性乳がん、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上皮細胞腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胃がん、胚細胞精巣がん、グリア細胞腫、グリア芽細胞腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不応性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞もしくは B 細胞起源のリンパ系悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUT 正中癌（NMIC）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭状腺癌、乳頭状癌、小児の急性リンパ芽球性白血病、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、wnt 依存性乳がん、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、項目 2 に記載の化合物。

20

30

（項目 4）

前記がんが、胃がん、肺がん、非小細胞肺癌、膵がん、小児の急性リンパ芽球性白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、乳がん、wnt 依存性乳がん、薬物耐性乳がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、白血病、神経芽細胞腫、結腸がん、および子宮頸がんからなる群から選択される、項目 2 に記載の化合物。

（項目 5）

前記炎症性障害または前記自己免疫疾患が、アジソン病、急性痛風、アルツハイマー病（炎症媒介性神経毒性）、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞性動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝臓血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、臓器移植拒否反応、骨関節炎、膵炎、心膜炎、結節性多発動脈炎、肺炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、毒素性ショック、甲状腺炎、I 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、血管炎、およびヴェグナー肉芽腫症からなる群から選択される、項目 2 に記載の化合物。

40

（項目 6）

50

- 前記障害が、骨粗鬆症である、項目 1 に記載の化合物。
- (項目 7)
- 前記障害が、肥満である、項目 1 に記載の化合物。
- (項目 8)
- 前記障害が、H I V 感染症である、項目 1 に記載の化合物。
- (項目 9)
- 前記障害が、寄生虫感染症である、項目 1 に記載の化合物。
- (項目 1 0)
- 薬物療法における使用のための、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。
- (項目 1 1)
- 動物において、P C A F 媒介性障害または G C N 5 媒介性障害を処置する方法であって、前記動物に、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。
- (項目 1 2)
- 動物において、P C A F 媒介性障害を処置するための医薬を調製するための、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。
- (項目 1 3)
- a) 動物において、細胞毒性剤を含むがん処置の効力を増加させる、b) 動物において、細胞毒性剤に対するがんの耐性の発生を遅延させるもしくは防止する、または c) 動物において、がん治療に対する応答の期間を延長する方法であって、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を前記動物に投与することを含む、方法。
- (項目 1 4)
- a) 動物において、細胞毒性剤を含むがん処置の効力を増加させる、b) 動物において、細胞毒性剤に対するがんの耐性の発生を遅延させるもしくは防止する、または c) 動物において、がん治療に対する応答の期間を延長するための、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。
- (項目 1 5)
- a) 動物において、細胞毒性剤を含むがん処置の効力を増加させる、b) 動物において、細胞毒性剤に対するがんの耐性の発生を遅延させるもしくは防止する、または c) 動物において、がん治療に対する応答の期間を延長するための医薬を調製するための、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。
- (項目 1 6)
- 細胞毒性剤を前記動物に投与することをさらに含む、項目 1 3、1 4、または 1 5 に記載の化合物、化合物、または使用。
- (項目 1 7)
- 個体においてがんを処置する方法であって、(a) 項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩、および (b) 細胞毒性剤を前記個体に投与することを含む、方法。
- (項目 1 8)
- 細胞毒性剤と組み合わせた、がんの予防的または治療的処置のための、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。
- (項目 1 9)
- 細胞毒性剤と組み合わせてがんを処置するための医薬を調製するための、項目 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。
- (項目 2 0)
- 前記細胞毒性剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質剤、トポイソメラーゼ I I 阻害剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法

10

20

30

40

50

剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aの阻害剤、脂肪酸生合成の阻害剤、細胞周期シグナル伝達阻害剤、HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ならびにがん代謝の阻害剤からなる群から選択される、項目17、18、または19に記載の方法、化合物、または使用。

。 (項目21)

前記細胞毒性剤が、タキサンである、項目17、18、または19に記載の方法、化合物、または使用。

(項目22)

前記タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルである、項目21に記載の方法、化合物、または使用。

(項目23)

前記細胞毒性剤が、白金製剤である、項目17、18、または19に記載の方法、化合物、または使用。

(項目24)

前記細胞毒性剤が、EGFRのアンタゴニストである、項目17、18、または19に記載の方法、化合物、または使用。

(項目25)

前記EGFRのアンタゴニストが、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたは薬学的に許容されるその塩である、項目24に記載の方法、化合物、または使用。

(項目26)

前記細胞毒性剤が、RAF阻害剤である、項目17、18、または19に記載の方法、化合物、または使用。

(項目27)

前記RAF阻害剤が、BRAFまたはCRAF阻害剤である、項目26に記載の方法、化合物、または使用。

(項目28)

前記RAF阻害剤が、ベムラフェニブである、項目26に記載の方法、化合物、または使用。

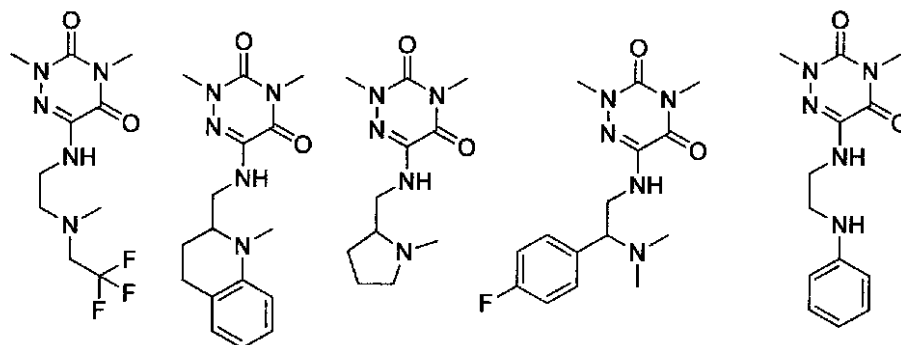
(項目29)

前記細胞毒性剤が、PI3K阻害剤である、項目17、18、または19に記載の方法、化合物、または使用。

(項目30)

前記化合物が、

【化36】



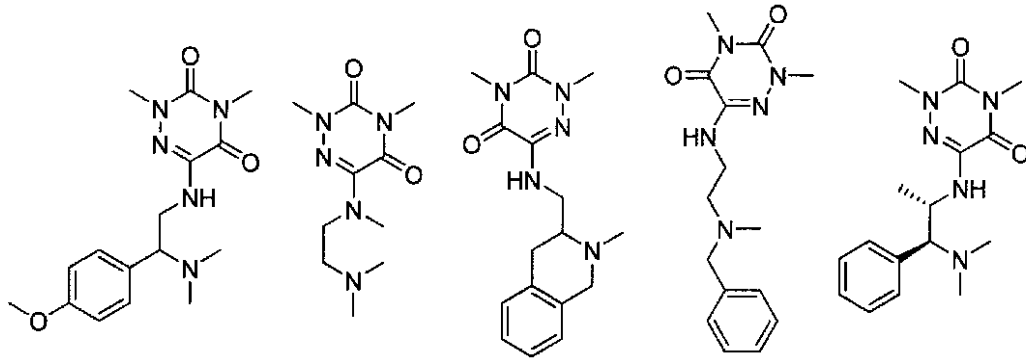
10

20

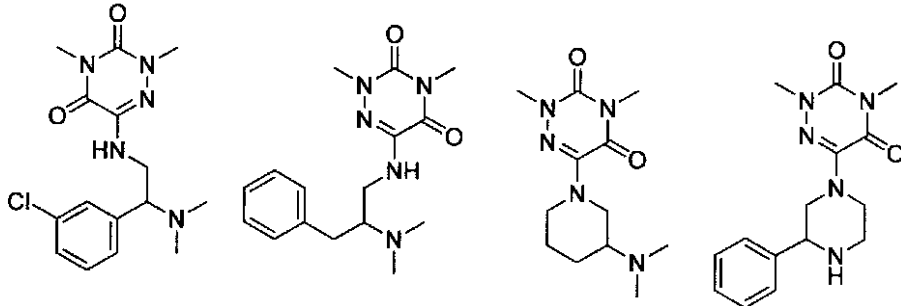
30

40

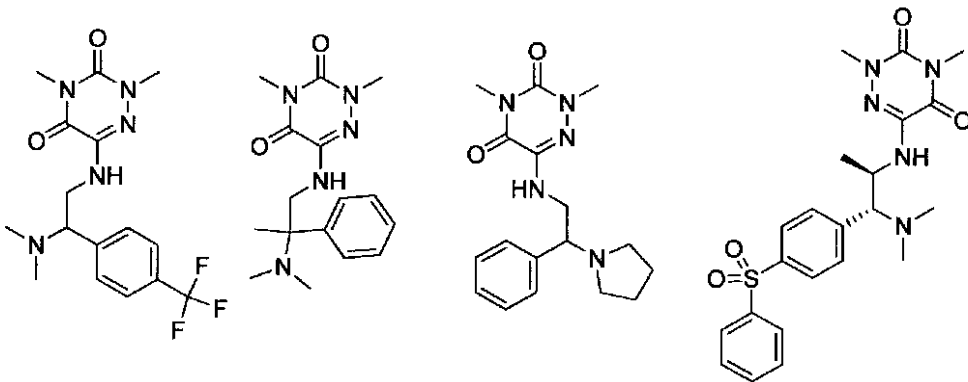
【化 3 7】



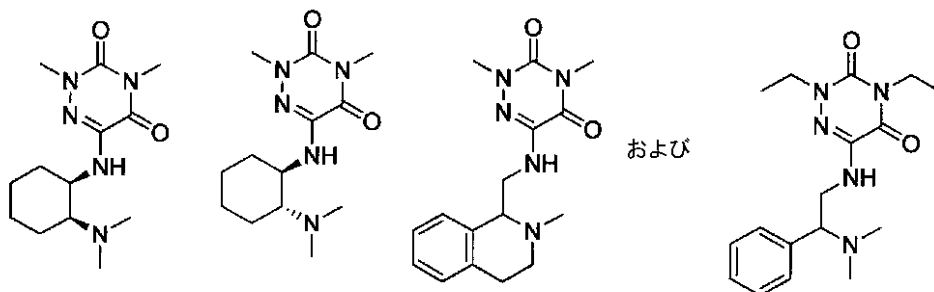
10



20



30



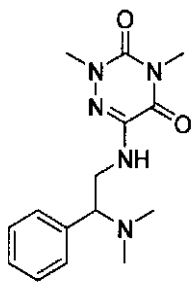
40

ならびにその塩からなる群から選択される、項目 1 から 29 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

(項目 3 1)

前記化合物が、

【化 3 8】



;

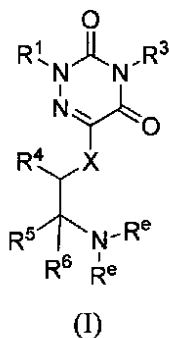
10

または薬学的に許容されるその塩である、項目 1 から 2 9 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

(項目 3 2)

式 (I) の化合物、またはその塩：

【化 3 9】



20

(式中、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

30

X は $N(R^a)$ であり、

R^a は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、およびカルボシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、およびカルボシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ アルキル (オキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または R^a および 1 つの R^e は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されているか、または R^a および R^4 は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されているか、または R^a および R^5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、1 つもしくは複数の基 R^b で、任意選択で置換されており、

40

各 R^b は、水素、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独

50

立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-OR^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-N(R^f)_2$ 、および $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、1つもしくは複数の基 R^c で、任意選択で置換されているか、または R^4 および R^5 は、これらが結合している原子と一緒に、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1つもしくは複数の基 R^c で、任意選択で置換されており、

R^6 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

各 R^c は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-OR^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、および $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ からなる群から独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-OR^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、および $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

各 R^d は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または2つの R^d は、これらが結合している窒素と一緒に、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim 3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C_6 アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 2 つの R^e は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim C_3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成するか、または 1 つの R^e は、 R^4 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシはの各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよびカルボシクリルからなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 1 つの R^e は、 R^5 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよびカルボシクリルから独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、
 各 R^f は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 2 つの R^f は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim C_3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
 ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^5 は、 H 、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、エチル、メチル、フェニルおよび 1 - ヒドロキシエチルからなる群から選択されないものとし、
 ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^5 は、 H 、フェニル、2 - メトキシフェニル、およびメチルからなる群から選択されないものとし、
 ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^4 は、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチル、エチル、ブチル、イソブチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択されないものとし、
 ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^4 は、 H 、メチル、イソプロピル、およびイソブチルからなる群から選択されないものとし、
 ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(R^a)$ であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^a は、メチル、エチ

10

20

30

40

50

ル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3-ペンチル、およびベンジルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がHであり、 R^3 がHであり、XがN(H)であり、 R^4 がHであり、 R^6 がHであり、各 R^e がHである場合、 R^5 は、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、1-ヒドロキシエチル、およびフェニルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がHであり、 R^3 がHであり、XがN(H)であり、 R^4 がHであり、 R^6 がHであり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^5 はメチルではないものとし、

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、XがN(H)であり、 R^4 がHであり、 R^6 がHであり、 R^5 がHである場合、 $-N(R^e)$ は、N-(2-メトキシエチル)アミノ、シクロヘプチルアミノ、N-(アミノカルボニル)アミノ、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、プロピルアミノ、N-(エチル)-N-メチルアミノ、エチルアミノ、メチルアミノ、N-(アセチル)アミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびN-(イソプロピル)-N-メチルアミノからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がHであり、 R^3 がHであり、XがN(H)であり、 R^4 がHであり、 R^6 がHであり、 R^5 がHである場合、 $-N(R^e)$ は、アミノカルボニルアミノ、N-(2-ヒドロキシプロピル)アミノ、シクロヘプチルアミノ、N-(2-メトキシエチル)アミノ、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、N-(エチル)-N-メチルアミノ、N-(イソプロピル)-N-メチルアミノ、プロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-(アセチル)アミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびN,N-ジメチルアミノからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がHであり、 R^3 がHであり、XがN(H)であり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、各 R^e がHである場合、 R^4 は、H、シクロヘキシル、ブチル、フェニル、シクロプロピル、ベンジル、イソプロピル、プロピル、イソブチル、エチル、およびメチルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がHであり、 R^3 がHであり、XがN(H)であり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^4 は、メチル、イソプロピル、およびイソブチルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がHであり、 R^3 がHであり、XがN(R^a)であり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、各 R^e がHである場合、 R^a は、シクロブチル、2-メトキシエチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、プロピル、シクロプロピル、ブチル、イソプロピル、3-ペンチル、ベンジル、エチル、およびメチルからなる群から選択されないものとし、

ただし、前記式(I)の化合物は、

1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン, 6-[(2-アミノ-1-シクロプロピルエチル)メチルアミノ] - ;

1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン, 6-[(2-アミノ-1-メチルエチル)メチルアミノ] - 2, 4-ジメチル - ;

1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン, 6-[(2-アミノ-1-メチルエチル)メチルアミノ] - ;

1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン, 6-[(2-アミノ-3-メトキシプロピル)メチルアミノ] - ;

1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン, 2, 4-ジメチル-6-[メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ] - ;

1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン, 6-[(2-アミノプロピル)メチルアミノ] - 2, 4-ジメチル - ;

1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン, 6-[(2-アミノプロピル)メチルアミノ] - ;

10

20

30

40

50

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [メチル [2 - (メチルアミノ)エチル]アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ)エチル]アミノ] - 2, 4 - ジ - 2 - プロペン - 1 - イル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ)エチル]アミノ] - 2, 4 - ジプロピル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ)エチル]アミノ] - 2, 4 - ビス (2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - イル) - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ)エチル]アミノ] - 2, 4 - ビス - (2 - メトキシエチル) - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ)エチル]アミノ] - 2, 4 - ビス (1 - メチルエチル) - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) - 1 - メチルエチル]アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) - 1 - メチルエチル]アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ)エチル]アミノ] - 2, 4 - ジエチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 3 - メトキシプロピル)メチルアミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[(1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘプチル)アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロペンチル)アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘプチル)アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘキシル)アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘキシル)アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - エチルブチル)アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - エチルブチル)アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - メチルプロピル)アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - メチルプロピル)アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル]アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル]アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル)アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル)アミノ] - ;
1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロペンチル)アミノ] - ; および

10

20

30

40

50

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6, 6' - (1, 2 - エタンジイルジイミノ) ピス -

からなる群から選択されないものとする)。

(項目 3 3)

R¹ が、メチルまたはエチルである、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 4)

R³ が、メチルまたはエチルである、項目 3 2 または項目 3 3 に記載の化合物。

(項目 3 5)

R⁶ が、H またはメチルである、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

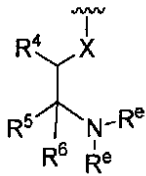
(項目 3 6)

R⁶ が H である、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 7)

基：

【化 4 0】

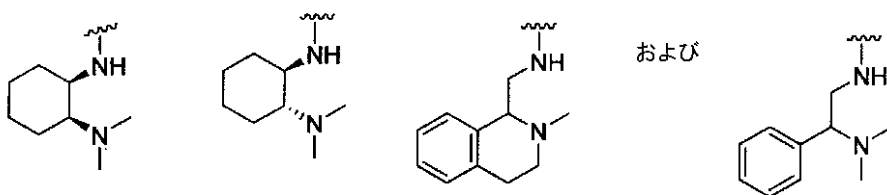
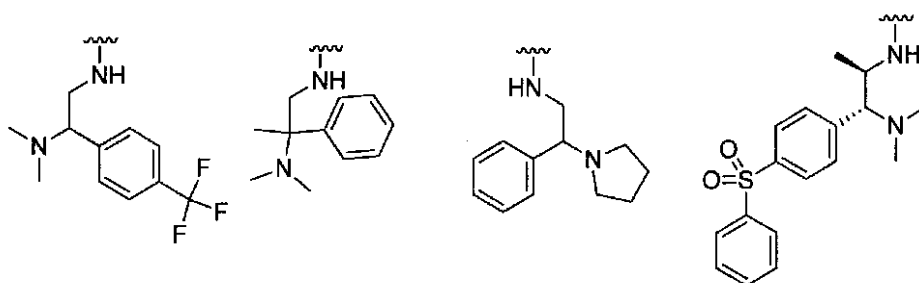
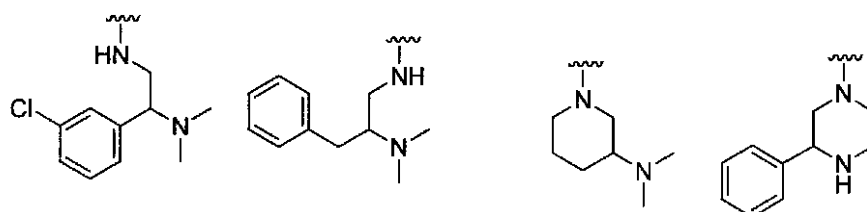
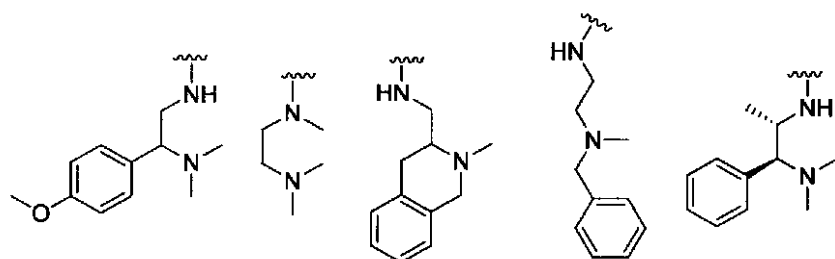
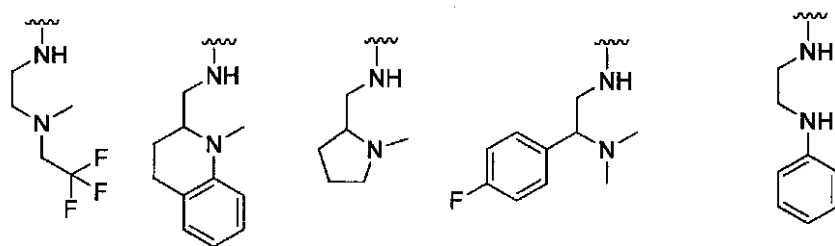


10

20

が、

【化 4 1】

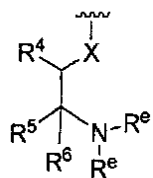


および

からなる群から選択される、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 3 8)

基：

【化 4 2】



が、

10

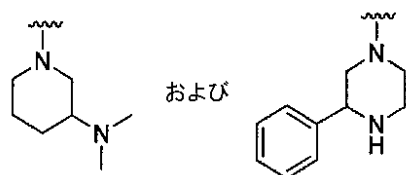
20

30

40

50

【化 4 3】



からなる群から選択される、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 3 9)

R^4 が、水素またはメチルである、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 0)

R^5 が、H、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - クロロフェニル、ベンジル、4 - (トリフルオロメチル) フェニル、フェニル、および 4 - (フェニルスルホニル) フェニルからなる群から選択される、項目 3 2 から 3 4 および 3 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 1)

R^4 および R^5 が、これらが結合している原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルおよびヘテロシクリルが、1 つまたは複数の基 R^c で、任意選択で置換されている、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 4 2)

R^4 および R^5 が、これらが結合している原子と一緒にあって、1 つまたは複数の基 R^c で、任意選択で置換されているシクロヘキサンを形成する、項目 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

R^a および 1 つの R^e が、これらが結合している原子と一緒にあって、5 員または 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 員および 6 員のヘテロシクリルが、1 つまたは複数の基 R^b で、任意選択で置換されている、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 4 4)

R^a および 1 つの R^e が、これらが結合している原子と一緒にあって、6 員のヘテロシクリルを形成する、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 5)

R^a および R^4 が、これらが結合している原子と一緒にあって、5 員または 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 員および 6 員のヘテロシクリルが、1 つまたは複数の基 R^b で、任意選択で置換されている、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 6)

R^a および R^4 が、これらが結合している原子と一緒にあって、6 員のヘテロシクリルを形成する、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 4 7)

R^a および R^5 が、これらが結合している原子と一緒にあって、5 員または 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5 員および 6 員のヘテロシクリルが、1 つまたは複数の基 R^b で、任意選択で置換されている、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 8)

R^e が、 R^5 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシの各々が、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびカルボ

50

シクリルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 9)

1 つの R^e が、R⁵ およびこれらが結合している原子と一緒にあって、C₁ - 6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 0)

2 つの R^e が、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび C₁ - 3 アルキル (オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 1)

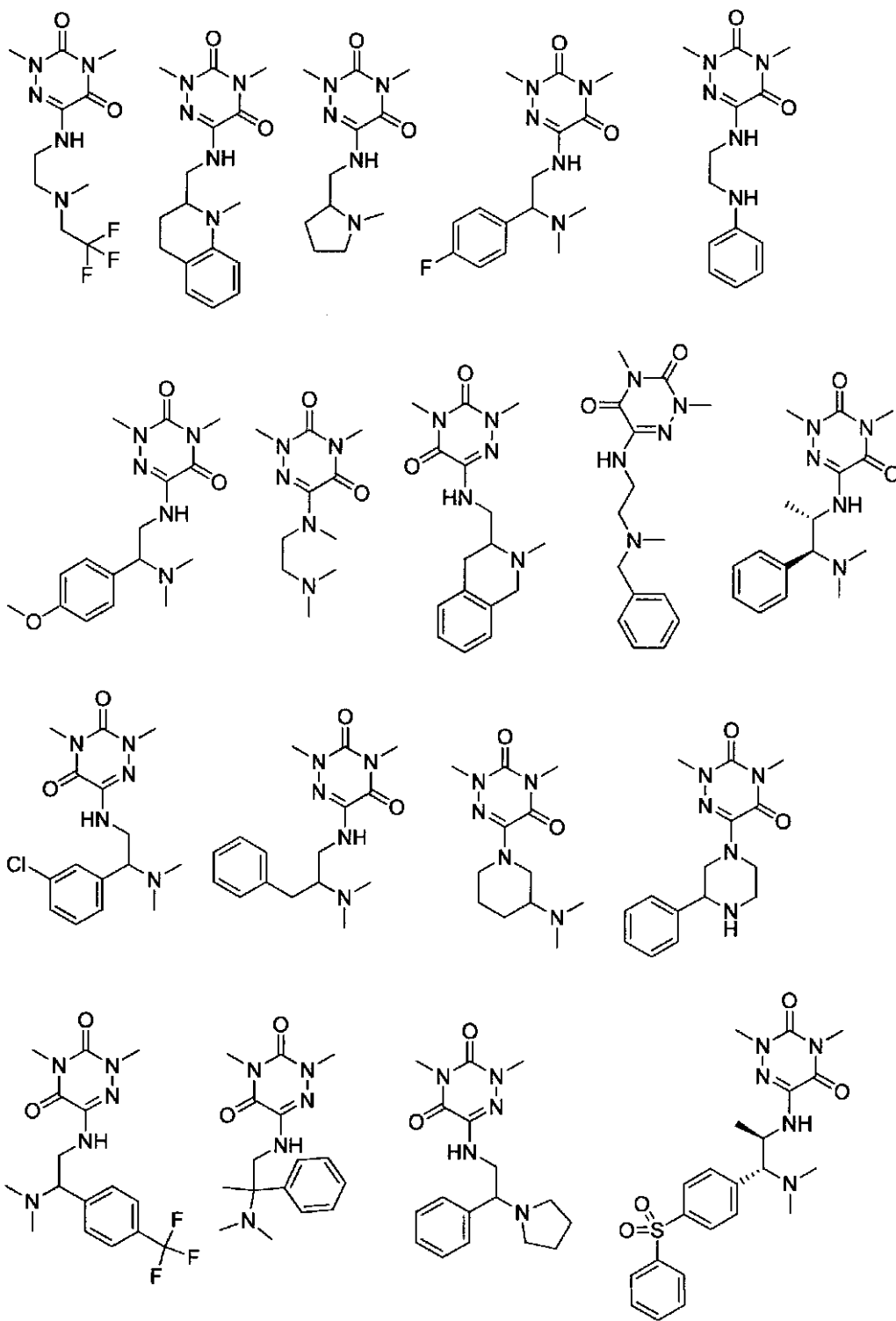
1 つの R^e が、R⁴ およびこれらが結合している原子と一緒にあって、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、および C₁ - 6 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、および C₁ - 6 アルコキシの各々が、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシおよびカルボシクリルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 2)

10

20

【化 4 4】



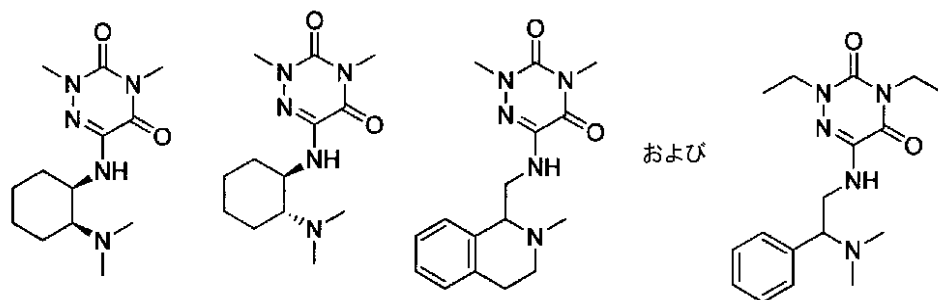
10

20

30

40

【化 4 5】



10

ならびにその塩からなる群から選択される、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 5 3)

項目 1 および 3 2 から 5 2 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容されるアジュバント、担体、またはビヒクルとを含む組成物。

(項目 5 4)

追加の治療剤と組み合わせられた、項目 5 3 に記載の組成物。

(項目 5 5)

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、項目 5 4 に記載の組成物。

20

【発明を実施するための形態】

【0025】

詳細な説明

化合物および定義

定義および用語は以下にさらに詳細に記載されている。化学元素は、Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics、75 版に従い特定されている。

【0026】

特に述べられていない限り、式 I の化合物は、所与の構造のエナンチオマーの形態、ジアステレオマーの形態および幾何（または立体配座）異性体の形態を含む。例えば、各不斉中心に対する R および S 配置、Z および E 二重結合異性体、Z および E 配座異性体、単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体配座）混合物が含まれる。特に述べられていない限り、本明細書で示されている構造のすべての互変異性形態が含まれる。さらに、特に述べられていない限り、本明細書で示されている構造はまた、同位体が富化された原子が 1 種または複数種存在するという点でのみ異なる化合物を含むことが意図される。例えば、1 個または複数の水素を重水素またはトリチウム、炭素を ^{13}C または ^{14}C 炭素で、窒素を ^{15}N 窒素で、硫黄を ^{33}S 、 ^{34}S または ^{36}S 硫黄で、酸素を ^{17}O または ^{18}O 酸素で、またはフッ素を ^{18}F で独立して置き換えているまたは富化している式 I の化合物が含まれる。このような化合物は、例えば、分析用ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとしてまたは治療

30

40

【0027】

特定のエナンチオマーが記載されている場合、特定の実施形態では、そのエナンチオマーは、対応するエナンチオマーを実質的に含まずに提供されてよく、「光学的に富化された」と呼ばれてもよい。「光学的に富化された」とは、本明細書で使用する場合、エナンチオマーの混合物が、有意に大きな割合の 1 種のエナンチオマーから構成され、エナンチオ過剰率 (e e %) で記載され得ることを意味する。特定の実施形態では、エナンチオマーの混合物は、少なくとも約 90 重量%の所与のエナンチオマー（約 90 % e e）から構成される。他の実施形態では、エナンチオマーの混合物は、少なくとも約 95 重量%、98 重量%または 99 重量%の所与のエナンチオマー（約 95 %、98 % または 99 % e e

50

）から構成される。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、1つの立体異性体が他よりも高い溶解性を有する溶媒からの再結晶、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）、キラル塩の形成および結晶化（キラル塩は、次いで上記方法のいずれかにより分離されるか、または不斉合成により調製され、そして任意選択でさらに富化される）を含めて、当業者に公知の任意の方法でラセミ混合物から単離することができる。例えばJacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981年)；Wilenskyら、Tetrahedron, 33巻：2725頁（1977年）；Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962年)；Wilensky, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268頁（E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, 1972年）を参照されたい。

10

【0028】

「ヘテロ原子」という用語は、炭素および水素以外の原子、例えば、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化形態；および任意の窒素の第四級化形態を含む）の1種または複数種から独立して選択される任意の原子を意味する。

【0029】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用する場合、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）およびヨウ素（ヨード、-I）から選択される原子を指す。

20

【0030】

「オキシ」という用語は=Oを指す。

【0031】

「不飽和（の）」という用語は、本明細書で使用する場合、ある部分が1個またはそれより多くの不飽和単位を有することを意味する。

【0032】

「カルボシクリル」という用語は、単独でまたはそれより大きい部分の一部として使用された場合、3～20個の炭素原子を有する飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族（例えば、アリール）環系を指す。一実施形態では、カルボシクリルは3～12個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{12}$ ）を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ または $C_5 \sim C_{10}$ を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは、単環式として、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ または $C_5 \sim C_6$ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、二環として、 $C_7 \sim C_{12}$ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、スピロ系として、 $C_5 \sim C_{12}$ を含む。単環式カルボシクリルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、ペルジユウテリオシクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシル；[4, 3]、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]環系、例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ナフタレン、およびビスシクロ[3.2.2]ノナンを含む7～12個の環原子を有する二環式カルボシクリル；ならびにスピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタンおよびスピロ[4.5]デカンを含むスピロカルボシクリルが挙げられる。カルボシクリルという用語は、本明細書で定義されたようなアリール環系を含む。カルボシクリル（carbocycl）という用語はまたシクロアルキル環（例えば、飽和または部分的に不飽和の単環式、二環式、またはスピロ環式炭素環）も含む。

30

40

【0033】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、飽和の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。一実施形態では、アルキル基は1～18個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{18}$ ）で

50

ある。他の実施形態では、アルキル基は $C_0 \sim C_6$ 、 $C_0 \sim C_5$ 、 $C_0 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ または $C_1 \sim C_3$ である。 C_0 アルキルは結合を指す。アルキル基の例として、メチル (Me 、 $-CH_3$)、エチル (Et 、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル ($n-Pr$ 、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル ($i-Pr$ 、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル ($n-Bu$ 、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル ($i-Bu$ 、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル ($s-Bu$ 、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル ($t-Bu$ 、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが挙げられる。

【0034】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を示す。アルケニルは、「シス」および「トランス」配向、または代わりに、「E」および「Z」配向を有する基を含む。1つの例では、アルケニル基は2~18個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{18}$) である。他の例では、アルケニル基は $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_3$ である。例として、これらに限定されないが、エテニルまたはビニル ($-CH=CH_2$)、プロパ-1-エニル ($-CH=CHCH_3$)、プロパ-2-エニル ($-CH_2CH=CH_2$)、2-メチルプロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエン、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニルおよびヘキサ-1,3-ジエニルが挙げられる。

【0035】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。1つの例では、アルキニル基は2~18個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{18}$) である。他の例では、アルキニル基は $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_3$ である。例として、これらに限定されないが、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロパ-1-イニル ($-C \equiv CCH_3$)、プロパ-2-イニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$)、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニルおよびブタ-3-イニルが挙げられる。

【0036】

「アルコキシ」という用語は、式 $-OR$ (式中、 R はアルキル、アルケニル、アルキニルまたはカルボシクリルである) で表される直鎖または分枝鎖の基を指す。アルコキシ基として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、およびシクロプロポキシが挙げられる。

【0037】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1つまたは複数の (例えば

1、2、3、または4つの)ハ口基で置換されている、本明細書で定義されたようなアルキルを指す。

【0038】

「アリール」という用語は、単独で、または「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、または「アリールオキシアリール」の場合のように、それより大きい部分の一部として使用された場合、この系内で少なくとも1つの環が芳香族である縮合環を含む、単環式、二環式または三環式、炭素環系を指す。「アリール」という用語は「アリール環」という用語と互換的に使用することができる。一実施形態では、アリールは、6~20個の炭素原子を有する基($C_6 \sim C_{20}$ アリール)を含む。別の実施形態では、アリールは、6~10個の炭素原子を有する基($C_6 \sim C_{10}$ アリール)を含む。アリール基の例として、フェニル、ナフチル、アントラシル、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニルなどが挙げられ、これらは、1つまたは複数の本明細書に記載の置換基で置換されていても、独立して置換されていてもよい。特定のアリールはフェニルである。別の実施形態では、アリールとして、基または結合点が芳香環上にある、1つまたは複数の炭素環に縮合しているアリール環、例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリイジニル(phenantriidinyI)、またはテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【0039】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で、またはそれより大きい部分、例えば、「ヘテロアリールアルキル」、または「ヘテロアリールアルコキシ」の一部として使用された場合、5~14個の環原子を有する単環式、二環式または三環式環系を指し、少なくとも1つの環は芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する。一実施形態では、ヘテロアリールは、1個または複数の環原子が、独立して任意選択で置換されている窒素、硫黄または酸素である、4~6員の単環式の芳香族基を含む。別の実施形態では、ヘテロアリールは、1個または複数の環原子が、独立して任意選択で置換されている窒素、硫黄または酸素である5~6員の単環式の芳香族基を含む。一部の実施形態では、ヘテロアリール基はヘテロアリール環が1~20個の炭素原子を含有し、残りの環原子が、1個または複数の窒素、硫黄、または酸素原子を含む、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリール基である。例示的なヘテロアリール基として、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル、イミダゾール[1,2-a]ピリミジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1,3-チアゾール-2-イル、1,3,4-トリアゾール-5-イル、1,3-オキサゾール-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、ピリド-2-イルN-オキシド、およびピラゾロ[4,3-c]ピリジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語はまた、ヘテロアリールが1つまたは複数のアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル環に縮合している基を含み、基または結合点がヘテロアリール環上にある。非限定的例としてインドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。ヘテロアリール基は単環式、二環式または三環式であってよい。

【0040】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、1個または複数の（例えば1、2、3、または4個の）炭素原子がヘテロ原子（例えばO、N、またはS）で置き換えられている本明細書で定義されたような「カルボシクリル」を指す。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和の環系、例えば、3～12員の飽和のヘテロシクリル環系などを指す。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、ヘテロアリール環系、例えば、5～14員のヘテロアリール環系を指す。ヘテロシクリルは、本明細書で定義されたものから独立して選択される1つまたは複数の置換基で、任意選択で置換されていてよい。

【0041】

1つの例では、ヘテロシクリルは3～12個の環原子を含み、環原子が炭素であり、1～5個の環原子が1つまたは複数の基で、独立して任意選択で置換されている、窒素、硫黄または酸素から選択されるヘテロ原子である、単環式、二環式、三環式およびスピロ環系を含む。1つの例では、ヘテロシクリルは1～4個のヘテロ原子を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される1個または複数のヘテロ原子を有する3～7員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される1個または複数のヘテロ原子を有する4～6員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは3員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、4員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは5～6員の単環を含む。1つの例では、ヘテロシクリル基は0～3つの二重結合を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は任意選択で酸化されていてよく（例えばNO、SO、SO₂）、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択で第四級化されていてよい（例えば[NR₄]⁺Cl⁻、[NR₄]⁺OH⁻）。例示的なヘテロシクリルとしてオキシラニル、アジリジニル、チイラニル（thiiranyl）、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ[2H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1,6-ジヒドロイミダゾール[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジニル、オキサジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2,4-ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザスピロ[3.5]ノナニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカン-2-オニル（only）、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1,1-ジオキソヘキ

10

20

30

40

50

サヒドロチオピラニルが挙げられる。硫黄または酸素原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する 5 員のヘテロシクリルの例は、チアゾール - 2 - イルおよびチアゾール - 2 - イル N 酸化物を含むチアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イルおよび 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルを含むチアジアゾリル、オキサゾリル、例えばオキサゾール - 2 - イル、およびオキサジアゾリル、例えば、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、および 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルなどである。2 ~ 4 個の窒素原子を含有する例示的な 5 員環ヘテロシクリルとして、イミダゾリル、例えば、イミダゾール - 2 - イルなど；トリアゾリル、例えば、1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イルなど；1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、およびテトラゾリル、例えば、1 H - テトラゾール - 5 - イルなどが挙げられる。例示的なベンゾ縮合 5 員ヘテロシクリルはベンゾオキサゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イルおよびベンゾイミダゾール - 2 - イルである。例示的な 6 員ヘテロシクリルは、1 ~ 3 個の窒素原子および任意選択で硫黄または酸素原子を含有し、例えばピリジル、例えば、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、およびピリド - 4 - イルなど；ピリミジル、例えば、ピリミド - 2 - イルおよびピリミド - 4 - イルなど；トリアジニル、例えば、1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イルおよび 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イルなど；ピリダジニル、特にピリダジン - 3 - イル、およびピラジニルである。ピリジン N 酸化物およびピリダジン N 酸化物およびピリジル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピリダジニルおよび 1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イル基は、他の例示的なヘテロシクリル基である。

【0042】

本明細書で使用する場合、「部分的に不飽和の」という用語は、環原子間に少なくとも 1 つの二重結合または三重結合を含む環部分を指すが、この環部分は芳香族でない。

【0043】

本明細書で使用する場合、「阻害剤」という用語は、測定可能な親和性および活性を有する P C A F に結合し、これを阻害する化合物を指す。特定の実施形態では、阻害剤は、約 20 μ M 未満、約 1 μ M 未満、約 500 nM 未満、約 100 nM 未満、または約 10 nM 未満の I C₅₀ または結合定数を有する。

【0044】

「測定可能な親和性」および「測定可能な程度に阻害する」という用語は、本明細書で使用する場合、(i) 式 I の化合物またはその組成物およびこのようなプロモドメインを含む試料と、(i i) 上記化合物、またはその組成物の不在下でこのようなプロモドメインを含む同等の試料との間でのプロモドメイン P C A F の活性の測定可能な減少（例えば、クロマチンのリシンアセチル認識の認識の減少）を指す。

【0045】

「薬学的に許容される塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。本明細書の化合物または実施例が特定の塩として示されている場合、対応する遊離塩基、ならびに対応する遊離塩基の他の塩（対応する遊離塩基の薬学的に許容される塩を含む）が企図されることを理解されたい。

【0046】

「薬学的に許容される酸付加塩」とは、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸、および有機酸と形成される、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にもその他の点でも望ましくないものでない塩を指し、有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボキシ、およびスルホン酸クラスの有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸 (malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などから選択することができる。

【0047】

「薬学的に許容される塩基付加塩」として、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基由来のものが挙げられる。特に塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機の非毒性塩基由来の塩として、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン (piperizine)、ピペリジン (piperidine)、N - エチルピペリジン (piperidine)、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。特定の有機の無毒性塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

【0048】

「互変異性体」または「互変異性形態」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換できる異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても公知である）は、プロトンの移動を介した相互変換、例えば、ケト - エノールおよびイミン - エナミン異性化などを含む。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再編成による相互変換を含む。

【0049】

「溶媒和物」は、1個または複数の溶媒分子および本発明の化合物の会合または複合体を指す。溶媒の例として、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが挙げられる。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0050】

「治療有効量」は、(i) 特定の疾患、状態もしくは障害を処置する、(ii) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1つもしくは複数の症状を減弱させる、改善するもしくは排除する、または (iii) 本明細書に記載の特定の疾患、状態もしくは障害の1つもしくは複数の症状の開始を遅延させる本発明の化合物の量を指す。がんの場合、薬物の治療有効量は、がん細胞の数を減少させる；腫瘍の大きさを減少させる；がん細胞の周辺器官への浸潤を阻害する（すなわち、ある程度遅くする、好ましくは停止する）；腫瘍の転移を阻害する（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは停止させる）；腫瘍の増殖をある程度阻害する；および/またはがんに伴う症状の1つもしくは複数にある程度軽減することができる。がん治療に対して、効力は、例えば、疾患進行 (TTP) の時間を評価することおよび/または応答率 (RR) を判定することによって測定することができる。免疫学的障害の場合、治療効果のある量とは、アレルギー性障害、自己免疫疾患および/もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症性反応（例えば喘息）の症状を低減または緩和するのに十分な量である。

【0051】

「処置」（および変化形、例えば、「処置する」または「処置すること」など）は、処置されている個体または細胞の自然経過を変更することを目指した臨床的介入を指し、予防のために、または臨床用病理の過程において実施され得る。処置の望ましい効果として、疾患の再発の防止、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的病理学的結果の減退、疾患の安定化した（すなわち、悪化していない）状態、転移の防止、疾患進行の速度の低減、病態の改善または一時的緩和、処置を受けていなかった場合に予想される生存期間と比較した場合の生存期間の延長、および寛解または予後の改善のうちの1つまたは複数が挙げられる。特定の実施形態では、式 I の化合物は、疾患もしくは障害の発生を遅延させるため、または疾患もしくは障害の進行を遅らせるために使用される。処置を必要とする個体として、状態または障害をすでに有するもの、ならびに状態または障害を起こす傾

向があるもの（例えば、遺伝子変異または遺伝子もしくはタンパク質の異常発現を経由して）が挙げられる。

【0052】

「PCAFプロモドメイン阻害剤」は、PCAFプロモドメインに結合し、PCAFの生物学的活性を阻害および／または減少させる化合物を指す。一部の実施形態では、PCAFプロモドメイン阻害剤は、主に（例えば、単に）PCAFプロモドメインとの接触および／または相互作用を介してPCAFに結合する。一部の実施形態では、PCAFプロモドメイン阻害剤は、PCAFの生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。一部の実施形態では、生物学的活性は、PCAFのプロモドメインのクロマチン（例えば、DNAと結合したヒストン）および／または別のアセチル化タンパク質への結合である。

10

【0053】

「PCAF」および「P300/CBP関連因子」、「K（リシン）アセチルトランスフェラーゼ2B」、「KAT2B」、「ヒストンアセチラーゼPCAF」、「ヒストンアセチルトランスフェラーゼPCAF」、「リシンアセチルトランスフェラーゼ2B」、「P/PCAF」、「EC2.3.1.48」、「CAF」、「CREBBP関連因子」、および「ヒストンアセチルトランスフェラーゼKAT2B」という用語は、本明細書で使用する場合、互換的に使用することができ、他に指摘されていない限り、霊長類（例えば、ヒト）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源からの任意の天然のPCAFを指す。この用語は、「全長の」未処理のPCAFならびに細胞内でのプロセッシングから生じる任意の形態のPCAFを包含する。この用語はまた、PCAFの天然に存在するバリエーション、例えばスプライスバリエーションまたは対立形質のバリエーションも包含する。

20

【0054】

GCN5という用語は、GCN5L2、PCAF-b、KAT2A、STAF97などを含む。

【0055】

本明細書で使用する場合、「a」または「an」は、特に明確に示されていない限り、1つまたは複数を意味する。本明細書で使用する場合、「別の」とは、少なくとも2番目またはそれを超えるものを意味する。

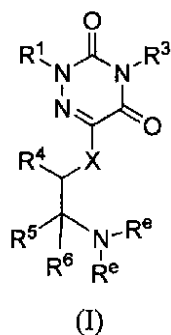
【0056】

30

例示的な値

一実施形態では、式(I)の化合物、またはその塩が提供される：

【化5】



40

（式中、

R¹ は、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、およびC₁ - 6 アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

XはN(R^a)であり、

50

10

20

30

40

40

50

$O) - R^d$ 、 $-C(O) - O - R^d$ 、 $-S(O) - R^d$ 、 $-S(O)_2 - R^d$ 、 $-N(R^d) - C(O) - R^d$ 、 $-N(R^d) - S(O) - R^d$ 、 $-N(R^d) - C(O) - N(R^d)_2$ 、および $-N(R^d) - S(O)_2 - R^d$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されており、

各 R^d は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 2 つの R^d は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim 3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 2 つの R^e は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim 3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成するか、または 1 つの R^e は、 R^4 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびカルボシクリルからなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 1 つの R^e は、 R^5 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびカルボシクリルから独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されており、

各 R^f は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているか、または 2 つの R^f は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim 3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

10

20

30

40

50

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^5 は、 H 、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、エチル、メチル、フェニルおよび 1 - ヒドロキシエチルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^5 は、 H 、フェニル、2 - メトキシフェニル、およびメチルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^4 は、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチル、エチル、ブチル、イソブチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択されないものとし、

10

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^4 は、 H 、メチル、イソプロピル、およびイソブチルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(R^a)$ であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^a は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3 - ペンチル、およびベンジルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 が H であり、 R^3 が H であり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^5 は、 H 、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、1 - ヒドロキシエチル、およびフェニルからなる群から選択されないものとし、

20

ただし、 R^1 が H であり、 R^3 が H であり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^5 はメチルではないものとし、

ただし、 R^1 がメチルであり、 R^3 がメチルであり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、 R^5 が H である場合、 $-N(R^e)_2$ は、 N - (2 - メトキシエチル) アミノ、シクロヘプチルアミノ、 N - (アミノカルボニル) アミノ、 N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、プロピルアミノ、 N - (エチル) - N - メチルアミノ、エチルアミノ、メチルアミノ、 N - (アセチル) アミノ、 N , N - ジイソプロピルアミノ、 N , N - ジエチルアミノ、および N - (イソプロピル) - N - メチルアミノからなる群から選択されないものとし、

30

ただし、 R^1 が H であり、 R^3 が H であり、 X が $N(H)$ であり、 R^4 が H であり、 R^6 が H であり、 R^5 が H である場合、 $-N(R^e)_2$ は、アミノカルボニルアミノ、 N - (2 - ヒドロキシプロピル) アミノ、シクロヘプチルアミノ、 N - (2 - メトキシエチル) アミノ、 N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、 N - (エチル) - N - メチルアミノ、 N - (イソプロピル) - N - メチルアミノ、プロピルアミノ、 N , N - ジイソプロピルアミノ、 N - (アセチル) アミノ、 N , N - ジエチルアミノおよび N , N - ジメチルアミノからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 が H であり、 R^3 が H であり、 X が $N(H)$ であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^4 は、 H 、シクロヘキシル、ブチル、フェニル、シクロプロピル、ペンチル、イソプロピル、プロピル、イソブチル、エチル、およびメチルからなる群から選択されないものとし、

40

ただし、 R^1 が H であり、 R^3 が H であり、 X が $N(H)$ であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が CH_3 である場合、 R^4 は、メチル、イソプロピル、およびイソブチルからなる群から選択されないものとし、

ただし、 R^1 が H であり、 R^3 が H であり、 X が $N(R^a)$ であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、各 R^e が H である場合、 R^a は、シクロブチル、2 - メトキシエチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、プロピル、シクロプロピル、ブチル、イソプロピル、3 - ペンチル、ペンチル、エチル、およびメチルからなる群から選択され

50

ないものとし、

ただし、式 (I) の化合物は、

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 1 - シクロプロピルエチル) メチルアミノ] ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 1 - メチルエチル) メチルアミノ] - 2, 4 - ジメチル ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 1 - メチルエチル) メチルアミノ] ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 3 - メトキシプロピル) メチルアミノ] ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 2, 4 - ジメチル - 6 - [メチル [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ] ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノプロピル) メチルアミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノプロピル) メチルアミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [メチル [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 2, 4 - ジ - 2 - プロペン - 1 - イル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 2, 4 - ジプロピル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 2, 4 - ビス (2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - イル) - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 2, 4 - ビス - (2 - メトキシエチル) - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 2, 4 - ビス (1 - メチルエチル) - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) - 1 - メチルエチル] アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) - 1 - メチルエチル] アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 2, 4 - ジエチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 3 - メトキシプロピル) メチルアミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[(1 R, 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘプチル) アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロペンチル) アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘプチル) アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘキシル) アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロヘキシル) アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - エチルブチル) アミノ] - ;

10

20

30

40

50

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - エチルブチル) アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル] アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル] アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ] - 2, 4 - ジメチル - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ] - ;

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6 - [(2 - アミノシクロペンチル) アミノ] - ; および

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン, 6, 6' - (1, 2 - エタンジイルジイミノ) ビス -

からなる群から選択されないものとする。

【0057】

特定の実施形態では、 R^1 は、メチルまたはエチルである。

【0058】

特定の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0059】

特定の実施形態では、 R^6 は、Hまたはメチルである。

【0060】

特定の実施形態で、 R^6 は、Hである。

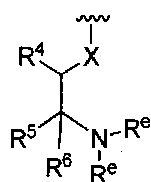
【0061】

特定の実施形態では、 R^6 は、メチルである。

【0062】

特定の実施形態では、基：

【化6】



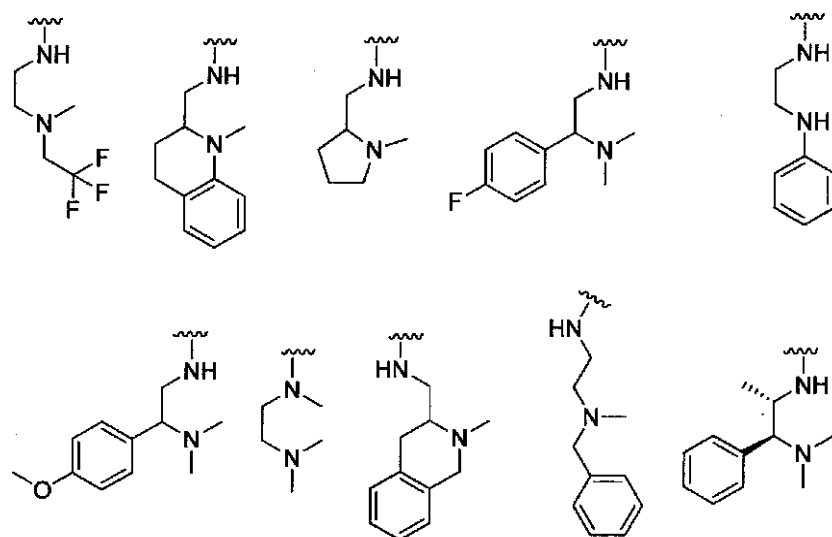
は、

10

20

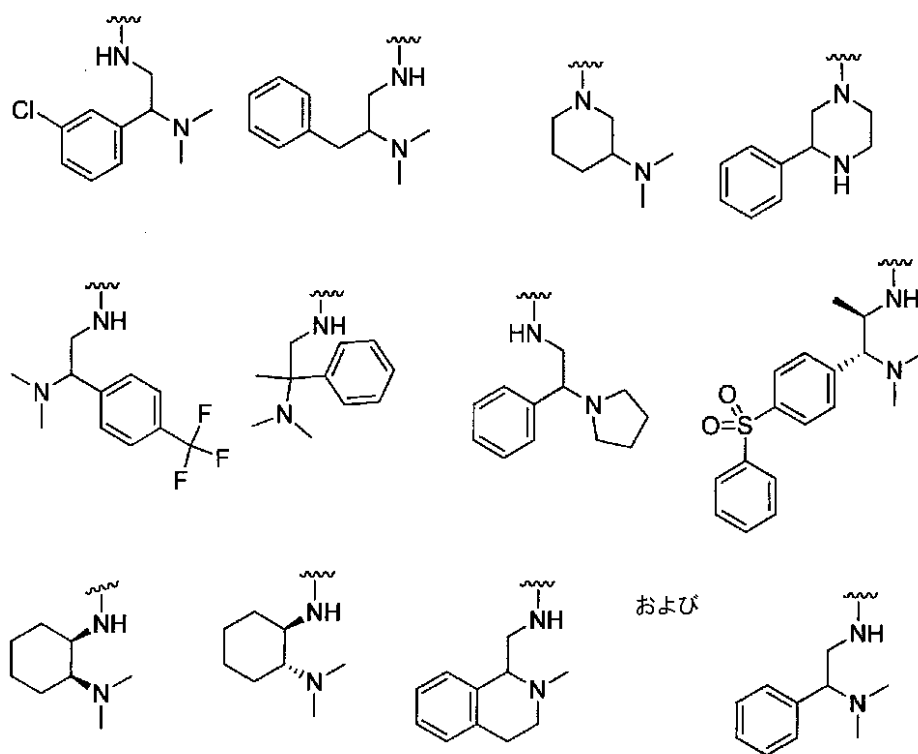
30

【化 7】



10

【化 8】



20

30

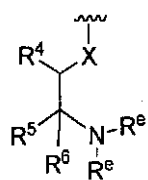
からなる群から選択される。

40

【 0 0 6 3 】

特定の実施形態では、基：

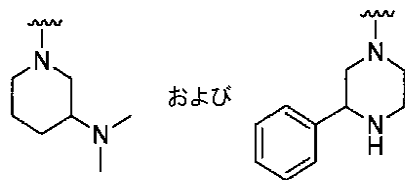
【化 9】



は、

50

【化 10】



からなる群から選択される。

【0064】

特定の実施形態では、 R^3 は、メチルまたはエチルである。

10

【0065】

特定の実施形態では、 R^3 は、メチルである。

【0066】

特定の実施形態では、 R^4 は、水素またはメチルである。

【0067】

特定の実施形態では、 R^5 は、H、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - クロロフェニル、ベンジル、4 - (トリフルオロメチル) フェニル、フェニル、および 4 - (フェニルスルホニル) フェニルからなる群から選択される。

【0068】

特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、これらが結合している原子と一緒に、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、このカルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1つまたは複数の基 R^c で、任意選択で置換されている。

20

【0069】

特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、これらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数の基 R^c で、任意選択で置換されているシクロヘキサンを形成する。

【0070】

特定の実施形態では、 R^a および 1つの R^e は、これらが結合している原子と一緒に、5員または6員のヘテロシクリルを形成し、この5員および6員のヘテロシクリルは、1つまたは複数の基 R^b で、任意選択で置換されている。

【0071】

特定の実施形態では、 R^a および 1つの R^e は、これらが結合している原子と一緒に、6員のヘテロシクリルを形成する。

30

【0072】

特定の実施形態では、 R^a および R^4 は、これらが結合している原子と一緒に、5員または6員のヘテロシクリルを形成し、この5員および6員のヘテロシクリルは、1つまたは複数の基 R^b で、任意選択で置換されている。

【0073】

特定の実施形態では、 R^a および R^4 は、これらが結合している原子と一緒に、6員のヘテロシクリルを形成する。

【0074】

特定の実施形態では、 R^a および R^5 は、これらが結合している原子と一緒に、5員または6員のヘテロシクリルを形成し、この5員および6員のヘテロシクリルは、1つまたは複数の基 R^b で、任意選択で置換されている。

40

【0075】

特定の実施形態では、 R^e は、 R^5 およびこれらが結合している原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{1-6} アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択

50

で置換されている。

【0076】

特定の実施形態では、 R^e は、 R^5 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する。

【0077】

特定の実施形態では、2つの R^e は、これらが結合している窒素と一緒にあって、オキソ、ハロおよび $C_1 \sim 3$ アルキル（オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する。

10

【0078】

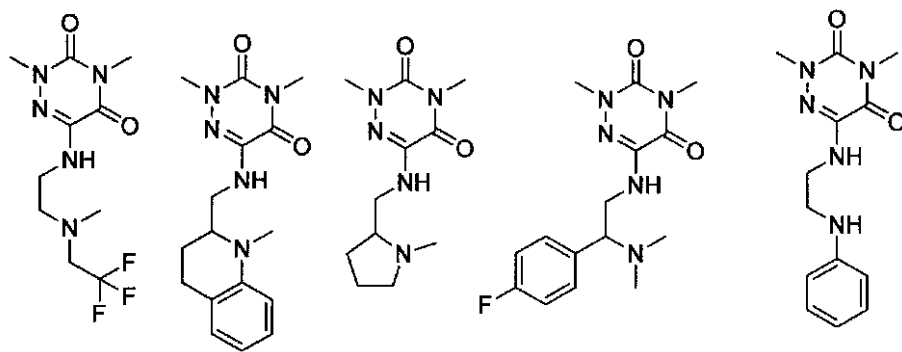
特定の実施形態では、1つの R^e は、 R^4 およびこれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ アルコキシの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびカルボシクリルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている。

【0079】

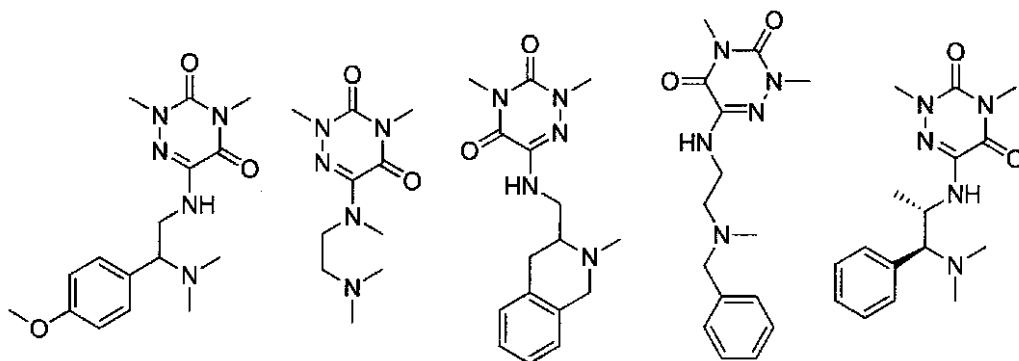
特定の実施形態では、化合物は、

20

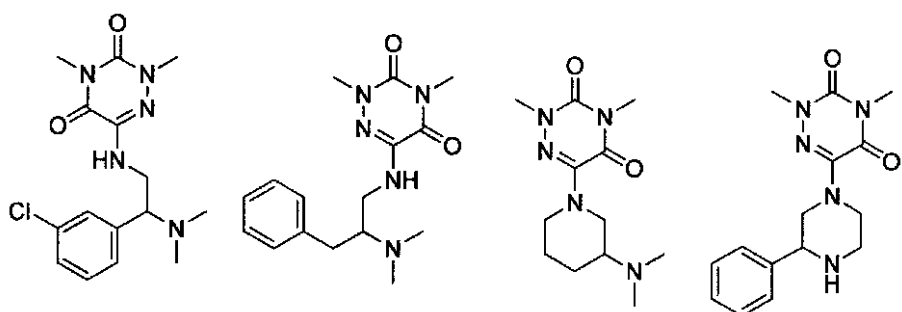
【化 1 1】



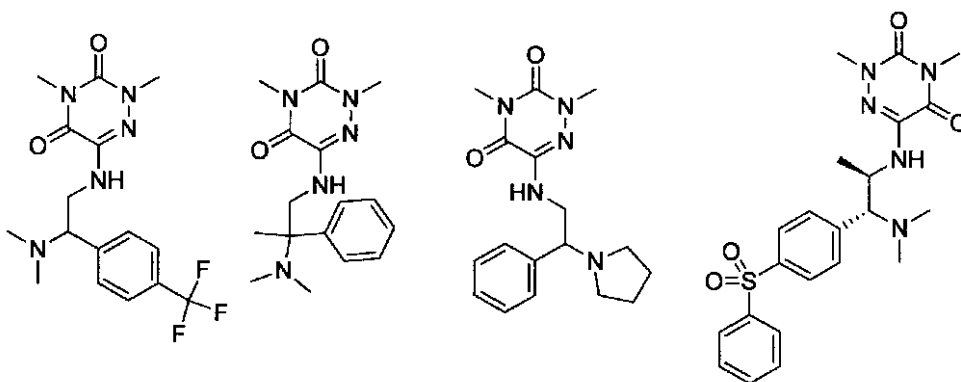
10



20

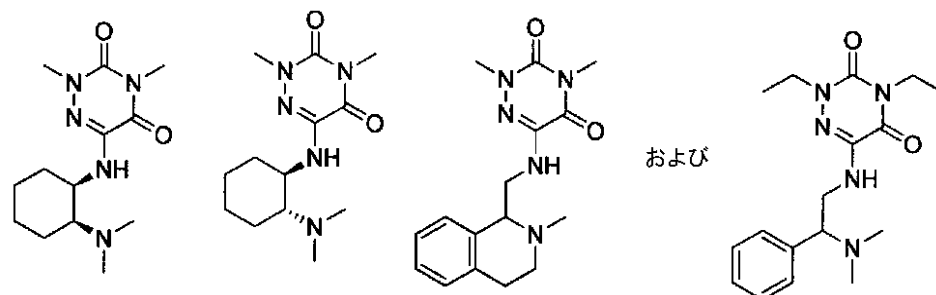


30



40

【化 1 2】



および

50

ならびにその塩からなる群から選択される。

【0080】

特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で、任意選択で置換されている。

【0081】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、本明細書の実施例に記載されている化合物、またはその遊離塩基もしくは塩である。

10

【0082】

使用、製剤化および投与
薬学的に許容される組成物

【0083】

別の態様は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を含む。一実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。別の実施形態では、組成物は、PCAFのプロモドメインを測定可能な程度に阻害するのに有効な化合物の量をさらに含む。特定の実施形態では、組成物は、それを必要とする患者への投与のために製剤化される。

【0084】

20

「患者」または「個体」という用語は、本明細書で使用する場合、動物、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなどを指す。一実施形態では、患者または個体はヒトを指す。

【0085】

「薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、それを用いて製剤化する化合物の薬理的活性を破壊しない無毒性担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本発明の組成物において使用することができる薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとして、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミンなど、緩衝物質、例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和の植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

30

【0086】

式Iの化合物またはその塩を含む組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレー剤により、局所的に、経皮的に、直腸に、経鼻的に、口腔内頬側に、舌下に、経膈により、腹腔内に、肺内に、皮内に、硬膜外にまたは埋め込みリザーバーを介して投与することができる。「非経口」という用語は、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内および脳内の注射または注入技術を含む。

40

【0087】

一実施形態では、式Iの化合物またはその塩を含む組成物は、経口投与のための固体制剤として製剤化される。経口投与のための固体制剤として、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。特定の実施形態では、式(I)の化合物またはその塩を含む固形経口剤は、(i) 不活性な、薬学的に許容される賦形剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなど、および(ii) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、またはケイ酸など、(iii) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラ

50

チン、ポリビニルピロリジノン、スクロースまたはアカシアなど、(i v) 保湿剤、例えば、グリセロールなど、(v) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートまたは炭酸ナトリウムなど、(v i) 溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど、(v i i) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム塩など、(v i i i) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールまたはモノステアリン酸グリセロールなど、(i x) 吸収剤、例えば、カオリンまたはベントナイト粘土など、ならびに(x) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールまたはラウリル硫酸ナトリウムなどのうちの1つまたは複数をさらに含む。特定の実施形態では、固形経口剤は、カプセル剤、錠剤または丸剤として製剤化される。特定の実施形態では、固形経口剤は緩衝剤をさらに含む。特定の
10 実施形態では、固形経口投与剤形に対するこのような組成物は、1種または複数種の賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、ポリエチレングリコールなどを含む軟質充填ゼラチンカプセル剤および硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として製剤化することができる。

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態では、式 I の化合物またはその塩を含む組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、コーティングまたはシェル、例えば、腸溶コーティングなどを任意選択で含む。これらは、不透明化剤を任意選択で含むことができ、これらが、活性成分(複数可)のみを、または優先的に、腸管のある特定の部分で、任意選択で、遅延方式で放出する組成物のものであることもできる。包埋組成物の例として、ポリマー物質
20 およびワックスが挙げられ、これらはラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレン(polyethylene) グリコールなどの賦形剤を使用して、軟質充填ゼラチンカプセル剤および硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤としても利用し得る。

【 0 0 8 9 】

別の実施形態では、組成物は、マイクロカプセル化した式(I)の化合物またはその塩を含み、1種または複数種の賦形剤を任意選択でさらに含む。

【 0 0 9 0 】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための式 I の化合物またはその塩を含み、1種または複数種の、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を任意選択でさらに含む液体剤形製剤を含む。特定の
30 実施形態では、液体剤形は、1種または複数種の、不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒など、可溶化剤、および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールまたはソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物を任意選択でさらに含む。特定の実施形態では、液体経口組成物は、1種または複数種の、アジュバント、例えば、湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などを任意選択でさらに含む。

【 0 0 9 1 】

注射用調製物、例えば、滅菌の注射用の水性または油性の懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術により製剤化することができる。滅菌の注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射可能な滅菌液剤、懸濁剤または乳剤、例えば、1, 3 - ブタンジオール溶液としてであってよい。利用し得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンガー液、U . S . P . および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌の、固定油が、溶媒または懸濁媒として慣例的に利用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の滅菌の固定油を利用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤(injectables)の調製において使用される。
40

【 0 0 9 2 】

10

20

30

40

50

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを介した濾過により、または、使用前に、滅菌水もしくは他の滅菌の注射用媒体中に溶解もしくは分散させることができる滅菌の固体組成物の形態で滅菌剤に組み込むことによって、滅菌化することができる。

【0093】

式(I)の化合物の効果を延ばすために、多くの場合、皮下注射または筋肉注射からの化合物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、難水溶性の結晶性または非晶質材料の液体懸濁剤を使用することにより達成することができる。次いで、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、ひいては、結晶の大きさおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物形態の遅延吸収は、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコライドなどの中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比および利用する特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することにより調製される。

10

【0094】

特定の実施形態では、直腸投与または経膈投与のための組成物は、坐剤として製剤化し、この坐剤は、式(I)の化合物またはその塩を、適切な無刺激性賦形剤または担体、例えば、周辺温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸または腹腔内で融解し、式(I)の化合物を放出するもの、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスなど、と混合することによって調製することができる。

20

【0095】

式(I)の化合物の局所的投与または経皮的投与のための例示的な剤形として、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤が挙げられる。式(I)の化合物またはその塩は、滅菌条件下、薬学的に許容される担体と、および任意選択で防腐剤または緩衝剤と混和される。追加の製剤の例として、眼用製剤、点耳剤、点眼剤、経皮的パッチ剤が挙げられる。経皮的剤形は、式(I)の化合物またはその塩を、媒体、例えばエタノールまたはジメチルスルホキシド中に溶解または分注することによって作製することができる。吸収強化剤はまた、皮膚の全域で化合物の流動を増加させるために使用することもできる。速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

30

【0096】

式(I)の化合物またはその塩の鼻腔用エアゾール製剤または吸入製剤は、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強する吸収プロモーター、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を利用して、生理食塩水溶液として調製することができる。

【0097】

特定の実施形態では、医薬組成物は、食物と共に、または食物なしで投与され得る。特定の実施形態では、薬学的に許容される組成物は食物なしで投与される。特定の実施形態では、薬学的に許容される本発明の組成物は食物と共に投与される。

40

【0098】

任意の特定の患者のための特定の用量および処置レジメンは、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、処置する医師の判断、および処置される特定の疾患の重症度を含む様々な因子に依存する。組成物中の提供される式Iの化合物またはその塩の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0099】

一実施形態では、非経口的に投与される本発明の化合物の1用量当たりの治療有効量は1日当たり約0.01~100mg/kg(患者の体重)、あるいは約0.1~20mg

50

/ kg (患者の体重) の範囲であり、使用される化合物の典型的な最初の範囲は 0.3 ~ 15 mg / kg / 日である。別の実施形態では、経口の単位剤形、例えば、錠剤およびカプセル剤などは、本発明の化合物の約 5 ~ 約 100 mg を含有する。

【0100】

例示的な錠剤の経口投与剤形は、約 2 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、250 mg または 500 mg の式 (I) の化合物またはその塩を含み、約 5 ~ 30 mg の無水ラクトース、約 5 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5 ~ 30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30 および約 1 ~ 10 mg のステアリン酸マグネシウムをさらに含む。錠剤を製剤化する方法は、粉末状成分と一緒に混合し、PVP の溶液をさらに混合することを含む。得られた組成物は、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合して、従来の装置を使用して、錠剤形態へと圧縮することができる。エアゾール製剤の例は、約 2 ~ 500 mg の式 I の化合物またはその塩を、適切な緩衝液、例えば、リン酸緩衝液中に溶解させ、所望する場合、等張剤、例えば、塩化ナトリウムなどの塩を加えることにより調製することができる。溶液は、例えば、0.2 ミクロンフィルターを使用して、濾過することによって、不純物および混入物を除去することができる。化合物および薬学的に許容される組成物の使用

10

【0101】

別の態様は、PCAF のプロモドメインの阻害 (in vitro または in vivo での) のための式 (I) の化合物またはその塩の使用を含む。

【0102】

20

別の実施形態は、動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) における PCAF 媒介性障害を処置する方法であって、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、動物に投与することを含む方法を含む。PCAF 媒介性障害は、これらに限定されないが本明細書に記載されているような障害を含む。

【0103】

別の態様は、GCN5 のプロモドメインの阻害 (in vitro または in vivo での) のための式 (I) の化合物またはその塩の使用を含む。

【0104】

別の実施形態は、動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、GCN5 媒介性障害を処置する方法であって、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、動物に投与することを含む方法を含む。

30

【0105】

別の実施形態は、動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤を含むがん処置の効力を増加させる方法であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を動物に投与することを含む方法を含む。

【0106】

別の実施形態は、動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、細胞毒性剤に対するがんの耐性の発生を遅延させるまたは防止する方法であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を、動物に投与することを含む方法を含む。

【0107】

40

別の実施形態は、動物 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど) において、がん治療に対する応答の期間を延長する方法であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を、がん治療を受けている動物に投与することを含む、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が投与される場合、がん治療に対する応答の期間が、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与がない場合のがん治療に対する応答の期間よりも延長される、方法を含む。

【0108】

別の実施形態は、個体においてがんを処置する方法であって、(a) 式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩、および (b) 細胞毒性剤を個体に投与することを含む方法を含む。一実施形態では、細胞毒性剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤

50

、抗生物質剤、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aの阻害剤、脂肪酸生合成の阻害剤、細胞周期シグナル伝達阻害剤、HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ならびにがん代謝の阻害剤から選択される。一実施形態では、細胞毒性剤はタキサンである。一実施形態では、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。一実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。一実施形態では、細胞毒性剤はEGFRのアンタゴニストである。一実施形態では、EGFRのアンタゴニストはN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたは薬学的に許容されるその塩(例えば、エルロチニブ)である。一実施形態では、細胞毒性剤はRAF阻害剤である。一実施形態では、RAF阻害剤はBRAFまたはCRAF阻害剤である。一実施形態では、RAF阻害剤はベムラフェニブである。一実施形態では、細胞毒性剤はPI3K阻害剤である。

10

【0109】

特定の実施形態では、処置は、1種または複数種の症状が発症した後、施すことができる。他の実施形態では、処置は症状の存在なしに施すことができる。例えば、処置は、症状の発現以前の罹患しやすい個体に施すことができる(例えば、症状の履歴を考慮しておよび/または遺伝的または他の感受性因子を考慮して)。処置はまた、症状が解消した後、例えば、これらの再発を防止または遅延させるために継続してもよい。

PCAF媒介性障害

20

【0110】

「PCAF媒介性障害」は、障害の開始、1種または複数種の、症状もしくは疾患マーカーの出現、重症度、または進行におけるPCAFの関与により特徴付けられる。

【0111】

PCAF媒介性障害として、これらに限定されないが、聴神経腫瘍、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性T細胞白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性肺癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病(chronic myelocytic leukemia)、慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia)、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、薬物耐性乳がん、増殖異常性変化(dysproliferative changes)、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫(endotheliosarcoma)、上衣細胞腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胃がん、胚細胞精巣がん、グリア細胞腫、グリア芽細胞腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不応性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫(lymphagioendotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T細胞もしくはB細胞起源のリンパ系悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUT正中癌(NMC)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭状腺癌、乳頭状癌、小児の急性リンパ芽球性白血病、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、wnt依存性乳がん、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍を含む、がんを含む。

30

40

【0112】

特定の実施形態では、がんは、胃がん、肺がん、非小細胞肺がん、膵がん、小児の急性リンパ芽球性白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、乳がん、wnt依存性乳がん、薬物耐性乳がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、白血病、神経芽細胞腫、結腸がん、および子宮頸がんからなる群から選択される。特定の実施形態では、がんは肺がんである。特定

50

の実施形態では、がんは膵がんである。特定の実施形態では、がんは乳がんである。特定の実施形態では、がんは白血病である。特定の実施形態では、がんは結腸がんである。特定の実施形態では、がんは子宮頸がんである。

【0113】

P C A F 媒介性障害はまた、これらに限定されないが、以下を含む炎症性疾患、炎症状態、および自己免疫疾患も含む：アジソン病、急性痛風、アルツハイマー病（炎症媒介性神経毒性）、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、臓器移植拒否反応、骨関節炎、膵炎、心膜炎、結節性多発動脈炎、肺炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、毒素性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、血管炎、およびヴェグナー肉芽腫症。一部の実施形態では、障害は自己免疫疾患である。一部の実施形態では、障害は喘息である。

10

【0114】

P C A F 媒介性障害はまた A I D S を含む；慢性腎臓疾患は、これらに限定されないが、糖尿病性腎症、高血圧腎症、H I V 関連腎症、糸球体腎炎、ループス腎炎、I g A 腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性糸球体腎炎、微小変化型疾患、多発性嚢胞腎および管状間質性腎炎；これらに限定されないが虚血再灌流誘発性、心臓および主要な手術誘発性、経皮的冠動脈形成術誘発性、造影剤誘発性、敗血症誘発性、肺炎誘発性、および薬物毒性誘発性を含む急性腎損傷または疾患または状態；H I V 感染症；肥満；骨粗鬆症、脂質異常症；高コレステロール血症；アルツハイマー病；メタボリックシンドローム；肝臓脂肪症；I I 型糖尿病；インスリン抵抗性；糖尿病性網膜症；骨粗鬆症；肥満、および寄生虫感染症（例えば、トキソプラズマ原虫（*T o x o p l a s m a g o n d i i*））を含む。一部の実施形態では、障害は骨粗鬆症である。一部の実施形態では、障害は肥満である。一部の実施形態では、障害はH I V 感染症である。一部の実施形態では、障害は寄生虫感染症である。

20

G C N 5 媒介性障害

【0115】

「G C N 5 媒介性障害」は、障害の開始、1種または複数種の症状もしくは疾患マーカーの出現、重症度、または進行におけるG C N 5の関与により特徴付けられる。

30

【0116】

G C N 5 媒介性障害として、これらに限定されないが、聴神経腫瘍、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性T細胞白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性肺癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病（chronic myelocytic leukemia）、慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia）、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、薬物耐性乳がん、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上皮細胞腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胃がん、胚細胞精巣がん、グリア細胞腫、グリア芽細胞腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不応性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T細胞もしくはB細胞起源のリンパ系悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T 正中癌（N M C）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭状腺癌、乳頭状癌、小児の急性リンパ芽球性白血病、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレーム型マ

40

50

クログロブリン血症、w n t 依存性乳がん、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍を含む、がんを含む。

【 0 1 1 7 】

特定の実施形態では、がんは、胃がん、肺がん、非小細胞肺がん、膵がん、小児の急性リンパ芽球性白血病、アンドロゲン応答前立腺がん、乳がん、w n t 依存性乳がん、薬物耐性乳がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、白血病、神経芽細胞腫、結腸がん、および子宮頸がんからなる群から選択される。特定の実施形態では、がんは肺がんである。特定の実施形態では、がんは膵がんである。特定の実施形態では、がんは乳がんである。特定の実施形態では、がんは白血病である。特定の実施形態では、がんは結腸がんである。特定の実施形態では、がんは子宮頸がんである。

10

【 0 1 1 8 】

G C N 5 媒介性障害はまた、これらに限定されないが、以下を含む炎症性疾患、炎症状態、および自己免疫疾患も含む：アジソン病、急性痛風、アルツハイマー病（炎症媒介性神経毒性）、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、臓器移植拒否反応、骨関節炎、膵炎、心膜炎、結節性多発動脈炎、肺炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、毒素性ショック、甲状腺炎、I 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、血管炎、およびヴェグナー肉芽腫症。一部の実施形態では、障害は自己免疫疾患である。一部の実施形態では、障害は喘息である。

20

【 0 1 1 9 】

G C N 5 媒介性障害はまた A I D S を含む；慢性腎臓疾患は、これらに限定されないが、糖尿病性腎症、高血圧腎症、H I V 関連腎症、糸球体腎炎、ループス腎炎、I g A 腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性糸球体腎炎、微小変化型疾患、多発性嚢胞腎および管状間質性腎炎；これらに限定されないが虚血再灌流誘発性、心臓および主要な手術誘発性、経皮的冠動脈形成術誘発性、造影剤誘発性、敗血症誘発性、肺炎誘発性、および薬物毒性誘発性を含む急性腎損傷または疾患または状態；H I V 感染症；肥満；骨粗鬆症、脂質異常症；高コレステロール血症；アルツハイマー病；メタボリックシンドローム；肝臓脂肪症；I I 型糖尿病；インスリン抵抗性；糖尿病性網膜症；骨粗鬆症；肥満、および寄生虫感染症（例えば、トキソプラズマ原虫（*T o x o p l a s m a g o n d i i*））を含む。一部の実施形態では、障害は骨粗鬆症である。一部の実施形態では、障害は肥満である。一部の実施形態では、障害はH I V 感染症である。一部の実施形態では、障害は寄生虫感染症である。

30

化合物と他の薬剤との共投与

【 0 1 2 0 】

式（I）の化合物またはその塩は、処置のために、単独でまたは他の薬剤と組み合わせることができる。例えば、医薬的組合せ製剤または投与レジメンの第2の薬剤は、これらが互いに悪影響を及ぼさないように、式（I）の化合物に対する相補活性を有し得る。化合物は、単一の医薬組成物と一緒にまたは別々に投与され得る。一実施形態では、化合物または薬学的に許容される塩は、細胞毒性剤と共投与して、増殖性疾患およびがんを処置することができる。

40

【 0 1 2 1 】

「共投与する（co-administering）」という用語は、式（I）の化合物またはその塩、ならびに細胞毒性剤および放射線処置を含むさらなる活性医薬成分（複数可）の同時投与、または任意の方式の別々の順次投与を指す。投与が同時ではない場合、化合物は、互いに密に近接した時間で投与される。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問題ではなく、例えば1つの化合物を局所的に投与し、別の化合物を経口投与してもよい。

【 0 1 2 2 】

これらの追加の薬剤は、複数の投与レジメンの一部として、本発明の化合物を含有する

50

組成物とは別々に投与し得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中で本発明の化合物と一緒に混合した単一剤形の一部であってよい。複数の投与計画の一部として投与される場合、2つの活性薬剤は、同時に、順次に、または互いにある期間内で、通常互いに5時間以内に服することができる。

【0123】

本明細書で使用する場合、「組合せ」、「組み合わせた」という用語および関連用語は、本発明による治療剤の同時投与または順次投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別々の単位剤形で、または単一の単位剤形中で一緒に、別の治療剤と同時にまたは順次投与することができる。したがって、本発明は、式Iの化合物、追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

10

【0124】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物および追加の治療剤（上に記載されているような追加の治療剤を含むような組成物）の両方の量は、処置される宿主および特定の投与モードに応じて異なる。特定の実施形態では、本発明の組成物は、0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の間の用量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化される。

【0125】

通常、処置される疾患または状態に対して活性を有する任意の薬剤は、共投与することができる。このような薬剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology、V.T. DevitaおよびS. Hellman（編）、第6版（2001年、2月15日）、Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者は、薬物の特定の特徴および関与する疾患に基づき、どの薬剤の組合せが有用であるかを見分けることができる。

20

【0126】

一実施形態では、処置方法は、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の細胞毒性剤との共投与を含む。「細胞毒性剤」という用語は、本明細書で使用する場合、細胞機能を阻害または阻止し、および/または細胞死または破壊を引き起こす物質を指す。細胞毒性剤として、これらに限定されないが、放射性同位元素（例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} およびLuの放射性同位元素）；化学療法剤；増殖阻害性薬剤；酵素およびその断片、例えば、核酸分解酵素など；ならびに毒素、例えば、小分子毒素または細菌性、真菌類、植物もしくは動物起源の、酵素的に活性な毒素（その断片および/またはバリエーションを含む）が挙げられる。

30

【0127】

例示的な細胞毒性剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質剤、トポイソメラーゼII阻害剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼI阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aの阻害剤；脂肪酸生合成の阻害剤；細胞周期シグナル伝達阻害剤；HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤；ならびにがん代謝の阻害剤から選択することができる。

40

【0128】

「化学療法剤」は、がんの処置において有用な化学化合物を含む。化学療法剤の例として、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスボラミドA、カルフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラディシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA（LDH-A）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）、スニチニブ（SUTENT（登録商標）、Pfizer/Sugen）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、フィナスネート（VATALANIB

50

(登録商標)、Novartis)、オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標)、Sano fi)、5-FU(5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE(登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ(TYKERB(登録商標)、GSK572016、Glaxo Smith Kline)、ロナファルニブ(Lonafamib)(SCH66336)、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標)、Bayer Labs)、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標)、Astrazeneca)、AG1478、アルキル化剤、例えば、チオテパおよびCYTOXAN(登録商標)シクロスホスファミドなど；スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなど；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルメラミン(methylamelamines)；アセトゲニン(特にプラタシンおよびプラタシノン)；カンプトテシン(トポテカンおよびイリノテカンを含む)；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびピセレシン合成類似体を含む)；クリプトフィシン(特にクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8)；副腎皮質ステロイド(プレドニゾンおよびプレドニゾロンを含む)；酢酸シプロテロン；5-還元酵素(フィナステリドおよびデュタステライドを含む)；ボリノスタット、ロミデプシン、パノピノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン(合成類似体、KW-2189およびCB1-TM1を含む)；エリテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど；ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチン；抗生物質、例えば、エンジン抗生物質(例えば、カリケアミシン、特にカリケアミシン 1 Iおよびカリケアミシン 1 I (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. 1994年、33巻：183~186頁)；ダイネミシン(ダイネミシン Aを含む)；ビスホスホネート、例えば、クロドロネートなど；エスペラマイシン；ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン(chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN(登録商標)(ドキシソルピシン)、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシンおよびデオキシドキシソルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンCなど、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ボルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキセートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)など；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎性製剤(anti-adrenal)、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充液、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン

10

20

30

40

50

；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリブチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン（lonidainine）；マイタンシノイド、例えば、マイタンシンおよびアンサマイトシンなど；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール；ニトラミン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products、Eugene、Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T - 2 毒素、ベルカリン A（verracurin A）、ロリジン A およびアングイジン）；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、TAXOL（パクリタキセル；Bristol - Myers Squibb Oncology、Princeton、N.J.）、ABRAXANE（登録商標）（クレモホール不含）、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners、Schauemberg、Ill.）、およびTAXOTERE（登録商標）（ドセタキセル、ドキシタキセル；Sanofi - Aventis）；クロラムブシル；GEMZAR（登録商標）（ゲムシタピン）；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金類似体、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチンなど；ピンブラスチン；エトボシド（VP - 16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；NAVELBINE（登録商標）（ピノレルピン）；ノパントロン；テニボシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタピン（XELODA（登録商標））；イバンドロネート；CPT - 11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えば、レチノイン酸など；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸および誘導体が挙げられる。

【0129】

化学療法剤としてまた、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）など、これは、例えば、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）；クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびFARESTON（登録商標）（クエン酸トレミフェン（toremifine citrate））を含む；(ii) 副腎においてエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4（5） - イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メゲストロール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、ホルメスタン（formestanie）、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール；Novartis）、およびARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）；(iii) 抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリンなど；ブセレリン、トリプトレリン（tripterelin）、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全トランス型レチノイン酸、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン（1, 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；(iv) タンパク質キナーゼ阻害剤；(v) 脂質キナーゼ阻害剤；(vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関わるシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC - アルファ、Ral f およびH - Ras；(vii) リボザイム、例えば、VEGF 発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標））およびHER2 発現阻害剤；(viii) ワクチン、例えば、遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）、およびVAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）、rIL - 2；トポイソメラーゼ1阻

害剤、例えば、LURTOTECAN（登録商標）；ABARELIX（登録商標）rm RH；ならびに（ix）上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸および誘導体も挙げられる。

【0130】

化学療法剤としてまた、抗体、例えば、アレムツズマブ（Campath）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）；セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech/Biogen Idec）、ペルツズマブ（OMNITARG（登録商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（Bexxar、Corixia）、および抗体薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、Wyeth）などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて薬剤としての治療的能力を有する追加のヒト化モノクローナル抗体として、アボリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブベゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、パキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルブリズマブ、シプロツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビシリズマブ、および抗インターロイキン-12（ABT-874/J695、Wyeth Research and Abbott Laboratories）（インターロイキン-12p40タンパク質を認識するように遺伝子操作された組換え型、専らヒト配列の、全長IgG₁抗体である）が挙げられる。

【0131】

化学療法剤はまた、EGFRに結合するか、そうでなければ直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を阻止または減少させる化合物を指し、代わりに「EGFRアンタゴニスト」とも呼ばれる「EGFR阻害剤」を含む。このような薬剤の例として、EGFRに結合する抗体および小分子が挙げられる。EGFRに結合する抗体の例として、MAb 579（ATCC CRL HB 8506）、MAb 455（ATCC CRL HB 8507）、MAb 225（ATCC CRL 8508）、MAb 528（ATCC CRL 8509）（米国特許第4,943,533号、Mendelsohnらを参照されたい）およびそのバリエーション、例えば、キメラ化225（C225またはCetuximab；ERBUTIX（登録商標））および再形成ヒト225（H225）（WO 96/40210、Imclone Systems Inc.を参照されたい）；IMC-11F8、完全ヒト、EGFRを標的とする抗体（Imclone）；II型変異型EGFRを結合する抗体（米国特許第5,212,290号）；米国特許第5,891,996号に記載されているEGFRと結合するヒト化およびキメラ抗体；およびEGFR、例えば、ABX-EGFまたはパニツムマブなどに結合するヒト抗体（WO 98/50433、Abgenix/Amgenを参照されたい）；EMD55900（Stragliottoら、Eur. J. Cancer、32A巻：636～640頁（1996年））；EGFR結合に対してEGFとTGF-アルファの両方と競合する、EGFRを標的とするEMD7200（マツズマブ）ヒト化EGFR抗体（EMD/Merck）；ヒトEGFR抗体、HuMax-EGFR（GenMab）；E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3およびE7.6.3として公知であり、ならびにUS 6, 2

10

20

30

40

50

35, 883に記載されているの完全ヒト抗体; MDX-447 (Medarex Inc.); ならびに mAb 806 または ヒト化 mAb 806 (Johnsら, J. Biol. Chem., 279巻(29号): 30375~30384頁(2004年))が挙げられる。抗EGFR抗体は、細胞毒性剤とコンジュゲートし、これによって、免疫コンジュゲートを生成することができる(例えば、EP659、439A2、Merck Patent GmbHを参照されたい)。EGFRアンタゴニストは、例えば、米国特許第5,616,582号、第5,457,105号、第5,475,001号、第5,654,307号、第5,679,683号、第6,084,095号、第6,265,410号、第6,455,534号、第6,521,620号、第6,596,726号、第6,713,484号、第5,770,599号、第6,140,332号、第5,866,572号、第6,399,602号、第6,344,459号、第6,602,863号、第6,391,874号、第6,344,455号、第5,760,041号、第6,002,008号、および第5,747,498号、ならびに以下のPCT公報: WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016、およびWO99/24037に記載されている化合物などの小分子を含む。特定の小分子EGFRアンタゴニストとして、OSI-774 (CP-358774、エルロチニブ、TARCEVA (登録商標) Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD183805 (CI 1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-ホルホルニル)プロボキシ]-6-キナゾリニル]-, 二塩酸塩、Pfizer Inc.); ZD1839、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)) 4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-ホルホルノプロボキシ)キナゾリン、Astrazeneca); ZM 105180 ((6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール); (R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン); CL-387785 (N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド); EKB-569 (N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 二重EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016またはN-[3-クロロ-4-[(3フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6[[5[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン)が挙げられる。

【0132】

化学療法剤としてまた、前の段落において述べられたEGFRを標的とする薬物を含む「チロシンキナーゼ阻害剤」; 小分子HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Takeedaから入手可能なTAK165; CP-724,714、ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口の選択的阻害剤 (PfizerおよびOSI); 二重-HER阻害剤、例えば、EGFRに優先的に結合するが、HER2およびEGFRを過剰発現する細胞の両方を阻害するEKB-569 (Wyethから入手可能); ラパチニブ (GSK572016; Glaxo-SmithKlineから入手可能)、経口のHER2およびEGFRチロシンキナーゼ阻害剤; PKI-166 (Novartisから入手可能); pan-HER阻害剤、例えば、カネルチニブ (CI-1033; Pharmacia); Raf-1阻害剤、例えば、Raf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス薬剤ISIS-5132; 非HER標的TK阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブなど (GLEEVEC (登録商標)、Glaxo

10

20

30

40

50

SmithKline から入手可能) ; マルチ標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブなど (SUTENT (登録商標)、Pfizer から入手可能) ; VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バタラニブなど (PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AG から入手可能) ; MAPK 細胞外調節キナーゼ I 阻害剤 CI-1040 (Pharmacia から入手可能) ; キナゾリン、例えば、PD153035、4-(3-クロロアニリノ)キナゾリンなど ; ピリドピリミジン ; ピリミドピリミジン ; ピロロピリミジン、例えば、CGP 59326、CGP 60261 および CGP 62706 など ; ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン ; クルクミン (ジフェルロイルメタン、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド) ; ニトロチオフェン部分を含むチルホスチン (tyrphostine) ; PD-0183805 (Warner-Lambert) ; アンチセンス分子 (例えば、HER をコードしている核酸に結合するもの) ; キノキサリン (米国特許第 5,804,396 号) ; チルホスチン (tryphostin) (米国特許第 5,804,396 号) ; ZD6474 (AstraZeneca) ; PTK-787 (Novartis/Schering AG) ; pan-HER 阻害剤、例えば、CI-1033 など (Pfizer) ; Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly) ; メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)) ; PKI 166 (Novartis) ; GW2016 (GlaxoSmithKline) ; CI-1033 (Pfizer) ; EKB-569 (Wyeth) ; セマキシニブ (Semaxinib) (Pfizer) ; ZD6474 (AstraZeneca) ; PTK-787 (Novartis/Schering AG) ; INC-1C11 (Imclone)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)) ; または以下の特許公開のいずれかに記載されているもの : 米国特許第 5,804,396 号 ; WO1999/09016 (American Cyanamid) ; WO1998/43960 (American Cyanamid) ; WO1997/38983 (Warner Lambert) ; WO1999/06378 (Warner Lambert) ; WO1999/06396 (Warner Lambert) ; WO1996/30347 (Pfizer, Inc) ; WO1996/33978 (Zeneca) ; WO1996/3397 (Zeneca) および WO1996/33980 (Zeneca) が挙げられる。

【0133】

化学療法剤としてまた、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アムホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG (生)、ベバシズマブ (bevacuzimab)、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサソ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、レナリドミド、レバミソール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマラーゼ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルピシン、ゾレドロン酸、およびゾレドロン酸、および薬学的に許容されるその塩が挙げられる。

【0134】

化学療法剤としてまた、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバル酸チキソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ジプロピオン酸アルクロメタゾン (aclometasone

dipropionate)、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン - 17 - ブチレート、クロベタゾール - 17 - プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロンおよび酢酸フルプレドニデン；免疫選択的抗炎症性ペプチド (IMSAID)、例えば、フェニルアラニン - グルタミン - グリシン (FEG) およびそのD異性体形態 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗リウマチ薬物、例えば、アザチオプリン、シクロスポリン (シクロスポリンA)、D - ペニシラミン、金塩、ヒドロキシシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン、スルファサラジン、腫瘍壊死因子アルファ (TNF) 遮断剤、例えば、エタネルセプト (Enbrel)、インフリキシマブ (Remicade)、アダリムマブ (Humira)、セルトリズマブベゴール (Cimzia)、ゴリムマブ (Simponi) など、インターロイキン1 (IL - 1) 遮断剤、例えば、アナキンラ (Kineret) など、T細胞共刺激遮断剤、例えば、アバタセプト (Orencia) など、インターロイキン6 (IL - 6) 遮断剤、例えば、トシリズマブ (ACTEMERA (登録商標)) など；インターロイキン13 (IL - 13) 遮断剤、例えば、レプリキズマブなど；インターフェロンアルファ (IFN) 遮断剤、例えば、ロンタリズマブなど；ベータ7インテグリン遮断剤、例えば、rhumaB Beta7など；IgE経路遮断剤、例えば、抗M1プライムなど；分泌されたホモトリマーLTa3および膜結合したヘトロトリマーLTa1 / 2遮断剤、例えば、抗リンホトキシナルファ (LTa) など；放射性同位元素 (例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} およびLuの放射性同位元素)；様々な研究用薬剤、例えば、チオプラチン、PS - 341、フェニルブチレート、ET - 18 - OCH₃、またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤など (L - 739749、L - 744832)；ポリフェノール、例えば、ケルセチン、リスベラトロール、ピセタノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸およびその誘導体など；オートファジー阻害剤、例えば、クロロキン；デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (ドロナビノール、MARINOL (登録商標)) など；ベータ - ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコポレチン (scopolectin)、および9 - アミノカンプトテシン)；ポドフィロトキシシン；テガフル (UFTORAL (登録商標))；ベキサロテン (TARGRETIN (登録商標))；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート (例えば、BONEFOS (登録商標) またはOSTAC (登録商標))、エチドロネート (DIDROCAL (登録商標))、NE - 58095、ゾレドロ酸 / ゾレドロネート (ZOMETA (登録商標))、アレンドロネート (FOSAMAX (登録商標))、パミドロネート (AREDIA (登録商標))、チルドロネート (SKELED (登録商標))、またはリセドロネート (ACTONEL (登録商標)) など；および上皮成長因子受容体 (EGF - R)；ワクチン、例えば、THERATOPE (登録商標) ワクチンなど；ペリホシン、COX - 2阻害剤 (例えばセレコキシブまたはエトリコキシブ)、プロテオソーム阻害剤 (例えばPS341)；CCI - 779；チピファルニブ (R11577)；ソラフェニブ (oraf enib)、ABT510；Bcl - 2阻害剤、例えば、オブリメルセンナトリウム (GENASENSE (登録商標)) など；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ロナファルニブ (SCH 6636、SARASAR (商標))；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体；ならびに上記のうちの2種またはそれ超の組合せ、例えば、CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用治療に対する略語)；およびFOLFOX (オキサリプラチン (ELOXATIN (商標)) の5 - FUおよびロイコボリンと組み合わせた処置レジメンに対する略語) が挙げられる。

【0135】

化学療法剤はまた、鎮痛、解熱および抗炎症効果を有する非ステロイド性抗炎症性薬物も含む。NSAIDは酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤を含む。NSAIDの具体例として、アスピリン、プロピオン酸誘導体、例えば、イブプロフェン、フェノプロ

10

20

30

40

50

フェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジンおよびナプロキセンなど、酢酸誘導体、例えば、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナクなど、エノール酸誘導体、例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカムおよびイソキシカムなど、フェナム酸誘導体、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸など、およびCOX-2阻害剤、例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブなどが挙げられる。NSAIDは、例えば、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織傷害による軽度から中等度の疼痛、発熱、腸閉塞、ならびに腎仙痛などの状態の症状軽減に

10

【0136】

特定の実施形態では、化学療法剤として、これらに限定されないが、中でも、ドキソルビシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、インターフェロン、白金誘導体、タキサン（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）、エピドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、シスプラチン、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）、メトトレキサート、アクチノマイシンD、ドラスタチン10、コルヒチン、トリメトレキサート、メトプリン、シクロスポリン、ダウノルビシン、テニポシド、アムホテリシン、アルキル化剤（例えば、クロラムブシル）、

20

【0137】

特定の実施形態では、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその組成物は、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、BCG（生）、ベバシズマブ（bevacuzimab）、フルオロウラシル、ベキサロテン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カンプトテシン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダウノルビシン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン（中性）、塩酸ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エビルピシン、エポエチンアルファ、エロチニブ、エストラムスチン、エトポシドリン酸塩、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロキシウリジン、フルダラビン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、6-MP、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ポリフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブマレイン酸塩、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、チオグアニン、6-TG、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ATRA、ウラシルマスタード、バルルビシン、

30

40

50

ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルビン、ゾレドロネート、またはゾレドロネートのいずれか1種または複数種から選択される抗増殖剤または化学療法剤と組み合わせて投与される。

【0138】

化学療法剤はまた、アルツハイマー病のための処置剤、例えば、塩酸ドネペジルおよびリバスチグミンなど；パーキンソン病のための処置剤、例えば、L-DOPA/カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール(ropinrole)、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル(trihexephendyl)、およびアマンタジンなど；多発性硬化症(MS)を処置するための薬剤、例えば、ベータインターフェロン(例えば、Avonex(登録商標)およびRebif(登録商標))、酢酸グラチラマー、およびミトキサントロンなど；喘息のための処置剤、例えば、アルブテロールおよびモンテルカストナトリウムなど；統合失調症を処置するための薬剤、例えば、ジブレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール；抗炎症剤、例えば、コルチコステロイド、TNF遮断剤、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなど；免疫調節剤および免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、アザチオプリン、およびスルファサラジン；神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネル遮断剤、リルゾール、および抗パーキンソン病剤など；心血管疾患を処置するための薬剤、例えば、ベータ遮断剤、ACE阻害剤、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャネル遮断剤およびスタチン；肝疾患を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤など；血液障害を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および成長因子など；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤、例えば、ガンマグロブリンなどを含む。

【0139】

さらに、化学療法剤は、本明細書に記載の化学療法剤のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体、ならびにこれらのうちの2種またはそれ超の組合せを含む。

【0140】

炎症性疾患または自己免疫疾患を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、メトトレキサート、トファシチニブ、6-メルカプトプリン、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジシクロキニネ/ヒドロキシシクロキニネ、ペニシラミン、アウロチオマレート(筋肉内および経口)、アザチオプリン、コルヒチン(cochicine)、コルチコステロイド(経口、吸入、および局所注入)、ベータ-2アドレナリン受容体アゴニスト(サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール)、キサンチン(テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリケート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID(例えばイブプロフェン)、コルチコステロイド(例えばプレドニゾロン)、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン(adenosine)アゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン作動性剤、炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する薬剤、例えば、TNFまたはIL-1など(例えば、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1変換酵素阻害剤、T細胞シグナル伝達阻害剤(例えば、キナーゼ阻害剤)、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、溶解性サイトカイン受容体(例えば、溶解性p55またはp75TNF受容体および誘導体p75TNFRigG(エタネルセプト)およびp55TNFRigG(レネルセプト)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、抗炎症性サイトカイン(例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF)、セレコキシブ、葉酸、ヒドロキシシクロキニン硫酸塩、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、トシリズマブ、アバタ

セプト、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、メチルプレドニゾロンアセテート、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロボキシフェンナブシレート / a p a p、フォレート (folate)、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドン H C 1、酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドール H C 1、サルサレート、スリンダク、シアノコバラミン / f a / ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、コルチゾン、ベタメタゾン、モルヒネ硫酸塩、リドカイン塩酸塩、インドメタシン、グルコサミン s u l f / コンドロイチン、アミトリプチリン H C 1、スルファジアジン、オキシコドン H C V アセトアミノフェン、オロパタジン H C 1 ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、I L - 1 T R A P、M R A、C T L A 4 - I G、I L - 1 8 B P、抗 I L - 1 2、抗 - I L 1 S、B I R B - 7 9 6、S C I 0 - 4 6 9、V X - 7 0 2、A M G - 5 4 8、V X - 7 4 0、ロフルミラスト、I C - 4 8 5、C D C - 8 0 1、S 1 P 1 アゴニスト (例えば、F T Y 7 2 0)、P K C ファミリー阻害剤 (例えば、ルボキシスタウリンまたは A E B - 0 7 1) またはメソプラムと共投与することができる。特定の実施形態では、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩は、メトトレキセートまたはレフルノミドと共投与することができる。中程度または重症の関節リウマチの場合、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を、上述のようなシクロスポリンおよび抗 T N F 抗体と共投与することができる。式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩はまた、以下と共投与することができる：ブデノシド；上皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチレート；6 - メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロンボキサン阻害剤；I L - 1 受容体アンタゴニスト；抗 I L - 1 モノクローナル抗体；抗 I L - 6 モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニル - イミダゾール化合物；他のヒトサイトカインもしくは成長因子に対する抗体または他のヒトサイトカインもしくは成長因子のアンタゴニスト (例えば、T N F、L T、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 6、I L - 2 3、E M A P - I I、G M - C S F、F G F、および P D G F)；細胞表面分子 (例えば、C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、または C D 9 0 またはこれらのリガンド)；メトトレキセート；シクロスポリン；F K 5 0 6；ラパマイシン；ミコフェノレートモフェチル；レフルノミド；N S A I D (例えば、イブプロフェン)；コルチコステロイド (例えば、プレドニゾロン)；ホスホジエステラーゼ阻害剤；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体阻害剤；アドレナリン作動性剤；炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する薬剤、例えば、T N F 5 または I L - 1 など (例えば、N I K、I K K、または M A P キナーゼ阻害剤)；I L - 1 変換酵素阻害剤；T N F 変換酵素阻害剤；T 細胞シグナル伝達阻害剤、例えば、キナーゼ阻害剤など；メタロプロテイナーゼ阻害剤；スルファサラジン；アザチオプリン；6 - メルカプトプリン；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；溶解性サイトカイン受容体 (例えば、溶解性 p 5 5 または p 7 5 T N F 受容体、s i L - 1 R I、s i L - 1 R I I、s i L - 6 R)、ならびに抗炎症性サイトカイン (例えば、I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 1、I L - 1 3 または T G F)。

【 0 1 4 1 】

クローン病を処置するために、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩は、T N F アンタゴニスト (例えば、抗 T N F 抗体)、D 2 E 7 (アダリムマブ)、C A 2 (インフリキシマブ)、C D P 5 7 1、T N F R - I g コンストラクト、(p 7 5 T N F R i g G (エタネルセプト))、p 5 5 T N F R i g G (L E N E R C E P T (商標)) 阻害剤、または P D E 4 阻害剤と共投与することができる。

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

50

炎症性腸疾患を処置するために、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、コルチコステロイド(例えばブデノシドまたはデキサメタゾン);スルファサラジン、5-アミノサリチル酸;オルサラジン;炎症促進性サイトカインの合成または作用を妨害する薬剤、例えば、IL-1(例えば、IL-1変換酵素阻害剤またはIL-1ra);T細胞シグナル伝達阻害剤(例えば、チロシンキナーゼ阻害剤);6-メルカプトプリン;IL-11;メサラミン;プレドニゾン;アザチオプリン;メルカプトプリン;インフリキシマブ;メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム;ジフェノキシレート/atrop硫酸塩;ロペラミド塩酸塩;メトトレキセート;オメプラゾール;フォレート;シプロフロキサシン/ブドウ糖-水;酒石酸水素ヒドロコドン/apap;塩酸テトラサイクリン;フルオシノニド;メトロニダゾール;チメロサル/ホウ酸;コレスチラミン/スクロース;塩酸シプロフロキサシン;硫酸ヒヨスチアミン;塩酸メペリジン;塩酸ミダゾラム;オキシコドンHCl/アセトアミノフェン;塩酸プロメタジン;リン酸ナトリウム;スルファメトキサゾール/トリメトプリム;セレコキシブ;ポリカルボフィル;プロボキシフェンナブシレート;ヒドロコルチゾン;マルチビタミン剤;バルサラジド二ナトリウム;リン酸コデイン/apap;コレセベラムHCl;シアノコバラミン;葉酸;レボフロキサシン;メチルプレドニゾロン;ナタリズマブまたはインターフェロン-ガンマと共投与することができる。

【0143】

多発性硬化症を処置するために、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、コルチコステロイド;プレドニゾン;メチルプレドニゾン;アザチオプリン;シクロホスファミド;シクロスポリン;メトトレキセート;4-アミノピリジン;チザニジン;インターフェロン-1a(AVONEX(登録商標);Biogen);インターフェロン-1b(BETASERON(登録商標);Chiron/Berlex);インターフェロン-n3)(Interferon Sciences/Fujimoto)、インターフェロン-(Alfa Wassermann/J&J)、インターフェロン1A~1F(Serono/Inhale Therapeutics)、ペグインターフェロン2b(Enzon/Schering-Plough)、コポリマー1(Copolymer1)(Cop-1;COPAXONE(登録商標);Teva Pharmaceutical Industries, Inc.);高圧酸素;静脈内イムノグロブリン;クラドリピン;他のヒトサイトカインもしくは成長因子に対する抗体または他のヒトサイトカインもしくは成長因子のアンタゴニストおよびこれらの受容体(例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF、またはPDGF)と共投与することができる。

【0144】

AIDSを処置するために、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、細胞表面分子に対する抗体、例えば、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはこれらのリガンドなどと共投与することができる。式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩はまた、メトトレキセート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、SLP1アゴニスト、NSAID(例えば、イブプロフェンなど)、コルチコステロイド(例えばプレドニゾン)、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン作動性剤、炎症促進性サイトカイン(例えば、TNFまたはIL-1など)によるシグナル伝達を妨害する薬剤(例えば、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、T細胞シグナル伝達阻害剤(例えば、キナーゼ阻害剤)、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、溶解性サイトカイン受容体(例えば、溶解性p55またはp75TNF受容体、siL-1RI、siL-1RII、またはsiL-6R)、または抗炎症性サイトカイン(例えば、IL-4、IL-

10

20

30

40

50

10、IL-13またはTGF)と共投与することができる。

【0145】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩はまた、例えば、アレムツズマブ、ドロナビノール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムブリジン、グラチラマー酢酸塩、ナタリズマブ、シンナビドール、イムノカインNNS03、ABR-215062、Anergix、MS、ケモカイン受容体アンタゴニスト、BBR-2778、カラグアリン、CPI-1189、LEM(リボソーム封入ミトキサントロン)、THC-CBD(カンナビノイドアゴニスト)、MBP-8298、メソプラム(PDE4阻害剤)、MNA-715、抗IL-6受容体抗体、ニューロバックス、ピルフェニドンアロトラップ1258(pirfenidone allotrap 1258)(RDP-1258)、sTNF-R1、タランパネル、テリフルノミド、TGF-ベータ2、チプリモチド、VLA-4アンタゴニスト(例えば、TR-14035、VLA4 UltraHaler、またはAntegran-ELAN/Biogen)、インターフェロンガンマアンタゴニスト、またはIL-4アゴニストなどの薬剤と共投与することができる。

【0146】

強直性脊椎炎を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、抗TNF抗体、D2E7(HUMIRA(登録商標))、CA2(インフリキシマブ)、CDP571、TNFR-Igコンストラクト、(p75TNFRigG(ENBREX(登録商標))、またはp55TNFRigG(LENERCEPT(登録商標))と共投与することができる。

【0147】

喘息を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロールHCl、アルブテロール硫酸塩/イプラトロピウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウム臭化物、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾン、無水テオフィリン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマルホルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水和物、フルニソリド、クロモリンナトリウム、フェキソフェナジン塩酸塩、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラン酸(amoxicillin/clavulanate)、レボフロキサシン、グアイフェネシン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクレート、グアイフェネシン/d-メトルファン、p-エフェドリン/cod/-クロルフェニル、ガチフロキサシン、セチリジン塩酸塩、フランカルボン酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナテート、セファレキシン、pe/ヒドロコドン/クロルフェニル、セチリジンHCl/プソイドエフェド、フェニレフリン/cod/プロメタジン、コデイン/プロメタジン、セフプロジル、デキサメタゾン、グアイフェネシン/プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、テルブタリン硫酸塩、エピネフリン、メチルプレドニゾロン、抗IL-13抗体、またはメタプロテレノール硫酸塩と共投与することができる。

【0148】

COPDを処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、アルブテロール硫酸塩/イプラトロピウム、イプラトロピウム臭化物、サルメテロール/フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、無水テオフィリン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸ホルモテロール、トリウムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタ

ゾン、レバルブテロールHCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン/クラブラン酸、フルニソリド/メントール、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、メタプロテレノール硫酸塩、メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、酢酸ビルブテロール、p-エフェドリン/ロラタジン、テルブタリン硫酸塩、チオトロピウム臭化物、(R,R)-ホルモテロール、TgAAT、シロミラスト、またはロフルミラストと共投与することができる。

【0149】

乾癬を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリウムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、ベタメタゾンジプロップ増強型(betamethasone diprop augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フランカルボン酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシシン/フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/エモル、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、二酢酸ジフロラゾン、エタネルセプトフォレート、乳酸、メトキサレン、he/次没食子酸ビスマス(bismuth subgal)/znnox/resor、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、日焼け止め剤、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、ピバル酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール/サリチル酸、コールタール/サリチル酸/硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼパム、皮膚軟化剤、フルオシノニド/皮膚軟化剤、鉱油/ヒマシ油/乳酸ナトリウム(nalact)、鉱油/ピーナッツ油、石油/ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、石炭/トリブロンサラン、チメロサル/ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、PUVA、UVB、スルファサラジン、ABT-874またはウステキヌマブ(ustekinamab)と共投与することができる。

【0150】

乾癬性関節炎を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、メトトレキセート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾンジプロップ増強型、インフリキシマブ、メトトレキセート、フォレート、トリウムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、イブプロフェン、リセドロネートナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D2E7(アダリムマブ)、またはエファリズマブと共投与することができる。

【0151】

狼瘡を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、NSAID(例えばジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、またはインドメタシン);COX2阻害剤(例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブ);抗マラリア剤(例えばヒドロキシクロロキン);ステロイド(例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド、またはデキサメタゾン);細胞毒性剤(例えばアザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、またはメトトレキセート);PDE4の阻害剤、またはプリン合成阻害剤(例えば、Cellcept(登録商標))と共投与することができる。例えば、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、Imuran

10

20

30

40

50

(登録商標)、炎症促進性サイトカイン(例えばIL-1)の合成、産生、もしくは作用を妨害する薬剤、またはカスパーゼ阻害剤(例えば、IL-1変換酵素阻害剤またはIL-1ra)と共投与することができる。

【0152】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩はまた、T細胞シグナル伝達阻害剤(例えば、チロシンキナーゼ阻害剤)、またはT細胞活性化を標的とする分子(例えばCTLA-4-IgG、抗B7ファミリー抗体、または抗PD-1ファミリー抗体)と共投与することができる。

【0153】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩はまた、IL-11抗体、抗サイトカイン抗体(例えば、フォントリズマブ(fonotolizumab)(抗IFN γ 抗体))、または抗受容体受容体抗体(例えば、抗IL-6受容体抗体またはB細胞表面分子に対する抗体)と共投与することができる。

10

【0154】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩はまた、LJP394(アベチムス)、B細胞を枯渇または失活させる薬剤(例えば、リツキシマブ(抗CD20抗体)またはリンフォスタット-B(抗BlyS抗体))、TNFアンタゴニスト(例えば、抗TNF抗体)、D2E7(アダリムマブ)、CA2(インフリキシマブ)、CDP571、TNFR-Igコンストラクト、(p75TNFR α IgG(エタネルセプト)、またはp55TNFR α IgG(LENERCEPT(商標))と共投与することができる。

20

【0155】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩はまた、AIDSの防止または処置に使用される1種または複数種の薬剤と共投与することができる: HIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、免疫調節物質、または別のレトロウイルス薬物。逆転写酵素阻害剤の例として、これらに限定されないが、アバカビル、アデフォビル、ジダノシン、ジビボキシルデラビルジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、ラミブジン、ネビラピン、リルピビル、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、およびジドブジンが挙げられる。プロテアーゼ阻害剤の例として、これらに限定されないが、アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ホスアンブレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、およびチプラナビルが挙げられる。他のレトロウイルス薬物の例として、これらに限定されないが、エルビテグラビル、エンフビルチド、マラビロクおよびラルテグラビルが挙げられる。

30

【0156】

II型糖尿病、肝臓脂肪症、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームまたは関連する障害を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、体内の作用期間を改善するように改変されているインスリン(複数可);インスリン分泌を刺激する薬剤、例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリブリド、グリメピリド、グリビジド、グリクラジド(glicazide)、グリコピラミド、グリキドン、レパグリニド(rapaglinide)、ナテグリニド(nataglinide)、トラザミドまたはトルブタミドなど;グルカゴン様ペプチドアゴニストである薬剤、例えば、エキセナチド(exanatide)、リラグルチドまたはタスポグルチド;ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害する薬剤、例えば、ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチンまたはセプタグリプチンなど;ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマに結合する薬剤、例えば、ロシグリタゾンまたはピオグリタゾンなど;インスリン抵抗性を低減する薬剤、例えば、メトホルミンなど;または小腸においてグルコース吸収度を減少させる薬剤、例えば、アカルボース、ミグリトールまたはボグリボースなどと共投与することができる。

40

【0157】

急性腎臓障害または慢性腎臓疾患を処置するために、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、ドーパミン、利尿剤(例えばフロセミド)、ブメタニド、チアジド

50

、マンニトール、グルコン酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルブテロール、パリカルシトール、ドキシセルカルシフェロール、シナカルセト、またはパルドキソロンメチルと共投与することができる。

【 0 1 5 8 】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる式 (I) の化合物またはその塩と、追加の薬剤の両方の量 (上に記載されているような追加の治療剤を含むような組成物中の) は、処置される宿主および特定の投与モードに応じて異なる。特定の実施形態では、本発明の組成物は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg / kg 体重 / 日}$ の本発明の用量を投与できるように製剤化される。

【 0 1 5 9 】

追加の治療剤および式 (I) の化合物は相乗的に作用し得る。したがって、このような組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤治療において必要とされる量より少なくすることができ、またはより低い用量が使用されることから患者に対する副作用が少なくなり得る。特定の実施形態では、このような組成物中で、 $0.01 \sim 1,000 \mu\text{g / kg 体重 / 日}$ の追加の治療剤の用量を投与することができる。

【 0 1 6 0 】

がんを有する個体において、細胞毒性剤に対する応答期間を延長する方法であって、個体に、(a) 式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量および (b) 細胞毒性剤の有効量を投与することを含む方法が本明細書に提供されている。

【 0 1 6 1 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、細胞毒性剤は標的療法 (targeted therapy) である。特定の実施形態では、標的療法は、E G F R アンタゴニスト、R A F 阻害剤、および / または P I 3 K 阻害剤の 1 種または複数種である。

【 0 1 6 2 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、標的療法は E G F R アンタゴニストである。いずれかの方法の特定の実施形態では、E G F R アンタゴニストは N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミンおよび / または薬学的に許容されるその塩である。特定の実施形態では、E G F R アンタゴニストは N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミンである。特定の実施形態では、E G F R アンタゴニストは N - (4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル) - 6 - (5 - ((2 - (メチルスルホニル) エチルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン , ジ 4 - メチルベンゼンスルホネートまたは薬学的に許容されるその塩 (例えば、ラパチニブ) である。

【 0 1 6 3 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、標的療法は R A F 阻害剤である。特定の実施形態では、R A F 阻害剤は B R A F 阻害剤である。特定の実施形態では、R A F 阻害剤は C R A F 阻害剤である。特定の実施形態では、B R A F 阻害剤はベムラフェニブである。特定の実施形態では、R A F 阻害剤は 3 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) フェニル) ベンズアミドまたは薬学的に許容されるその塩 (例えば、A Z 6 2 8 (C A S # 8 7 8 7 3 9 - 0 6 - 1)) である。

【 0 1 6 4 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、標的療法は P I 3 K 阻害剤である。

【 0 1 6 5 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、細胞毒性剤は化学療法 (chemotherapy) である。いずれかの方法の特定の実施形態では、化学療法はタキサンである。特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。

【 0 1 6 6 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。特定の実施形態

10

20

30

40

50

では、白金製剤はカルボプラチンである。特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。いずれかの方法の特定の実施形態では、細胞毒性剤はタキサンおよび白金製剤である。特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。

【 0 1 6 7 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、細胞毒性剤はビンカアルカロイド (vinca alkaloid) である。特定の実施形態では、ビンカアルカロイドはビノレルビンである。いずれかの方法の特定の実施形態では、化学療法はヌクレオシド類似体である。特定の実施形態では、ヌクレオシド類似体はゲムシタピンである。

10

【 0 1 6 8 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、細胞毒性剤は放射線療法 (radiotherapy) である。

【 0 1 6 9 】

いずれかの方法の特定の実施形態では、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩は、細胞毒性剤 (例えば、標的療法、化学療法剤、および / または放射線療法) と同時に投与される。特定の実施形態では、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩は、細胞毒性剤 (例えば、標的療法、化学療法、および / または放射線療法) の以前に、および / または同時に投与される

20

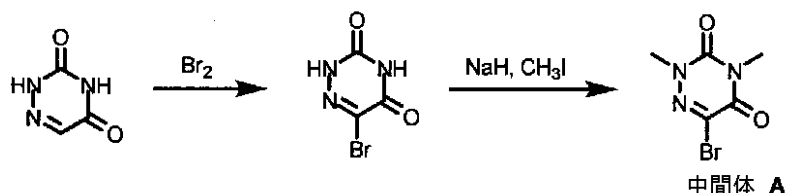
【実施例】

【 0 1 7 0 】

例示

中間体 A に対する実験手順

【化 1 3】

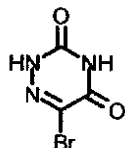


30

ステップ 1 :

6 - ブロモ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン

【化 1 4】



【 0 1 7 1 】

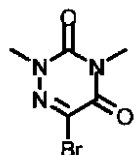
40

Br_2 (2 0 . 3 m L 、 4 0 6 . 8 m m o l) を、1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (2 0 g 、 1 7 6 . 8 m m o l) の水 (2 5 0 m L) 中攪拌溶液に、周辺温度で加えた。添加後、混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌し、この時点で T L C は反応が完了まで進んだことを示した。得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させることによって、白色の固体として、表題化合物を得た (1 5 . 0 g 、 4 4 % 収率) 。 L C M S M / Z (M + H) 1 9 1 、 1 9 3 。

ステップ 2 :

6 - ブロモ - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン

【化 15】



【0172】

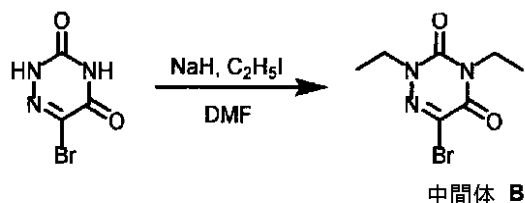
水素化ナトリウム（60%、2.6 g、65.1 mmol）を、6 - ブロモ - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン（5.0 g、26.0 mmol）のDMF（100 mL）中撹拌および冷却溶液にゆっくりと加えた。添加後、混合物を0 で1時間撹拌し、次いでヨードメタン（9.2 g、65.1 mmol）を滴下添加し、得られた混合物を周辺温度で2時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）の添加により、反応物をクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した（3 × 100 mL）。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、赤色の固体として、表題化合物を得た（3.5 g、61%収率）。この粗材料を次のステップでさらなる精製なしに使用した。LCMS M/Z（M+H）219、221。

10

【0173】

中間体Bに対する実験手順

【化 16】



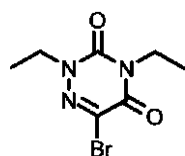
20

ステップ1：

6 - ブロモ - 2 , 4 - ジエチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン

30

【化 17】



【0174】

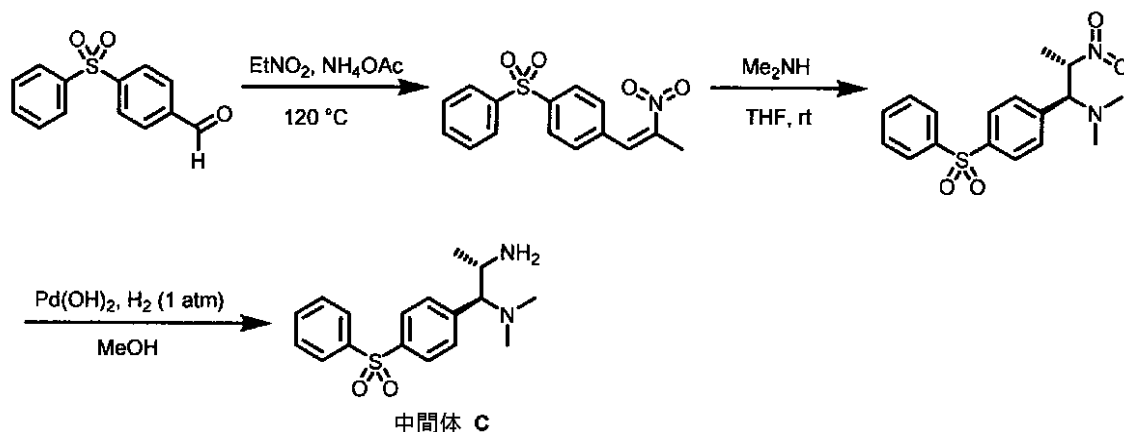
水素化ナトリウム（60%、2.6 g、65.1 mmol）を6 - ブロモ - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン（5.0 g、26.0 mmol）のDMF（100 mL）中撹拌および冷却（0 ）溶液にゆっくりと加えた。添加後、混合物を0 で1時間撹拌し、次いでヨードエタン（10.2 g、65.1 mmol）を滴下添加し、得られた混合物を周辺温度で2時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）の添加により、反応物をクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した（3 × 100 mL）。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、赤色の固体として、表題化合物を得た（3.8 g、59%収率）。この粗材料を次のステップでさらなる精製なしに使用した。LCMS M/Z（M+H）248、250。

40

【0175】

中間体Cに対する実験手順

【化 18】

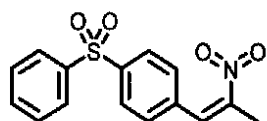


10

ステップ 1 :

1 - (2 - ニトロプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - (フェニルスルホニル) ベンゼン

【化 19】



20

【 0 1 7 6 】

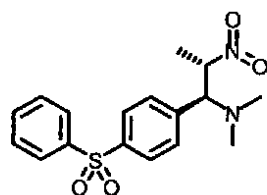
4 - (フェニルスルホニル) ベンズアルデヒド (1 . 0 0 g 、 4 . 0 6 m m o l) 、 ニトロエタン (3 . 0 5 g 、 4 0 . 6 m m o l) 、 および酢酸アンモニウム (0 . 0 8 g 、 1 . 0 1 m m o l) の混合物を、120 で2時間加熱した。得られた混合物を冷却し、真空下で濃縮し、ヘキサンからヘキサン中30%酢酸エチルを用いる40gバイオタージカラムで精製することによって、表題化合物を得た (3 6 0 m g 、 3 0 % 収率) 。 L C M S M / Z (M + N a) 3 2 6 。 E / Z 立体配置または比は未決定であった。

ステップ 2 :

(1 S , 2 S) - N , N - ジメチル - 2 - ニトロ - 1 - (4 - (フェニルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン

30

【化 20】



【 0 1 7 7 】

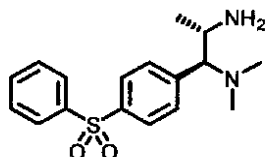
1 - (2 - ニトロプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - (フェニルスルホニル) ベンゼン (0 . 3 6 g 、 1 . 1 9 m m o l) に、THF中2Mジメチルアミン溶液 (0 . 7 2 m L 、 1 . 4 3 m m o l) を加えた。反応完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、メタノールと同時に蒸発させて、白色の固体として、表題化合物を得た (3 6 0 m g 、 8 7 % 収率) 。不安定な化合物であるため、これを次のステップで直ちに使用した。L C M S M / Z (M + H) 3 4 9 。化合物をラセミ混合物として単離し、相対立体配置は不明であった。帰属は文献により最も予想されるものに基づいた。

40

ステップ 3 :

(1 S , 2 S) - N 1 , N 1 - ジメチル - 1 - (4 - (フェニルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 , 2 - ジアミン

【化 2 1】



【0178】

メタノール (10 mL) 中の (1S, 2S) - N, N - ジメチル - 2 - ニトロ - 1 - (4 - (フェニルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン (0.36 g、1.03 mmol) に、水酸化パラジウム (0.14 g、1.03 mmol) を加えた。得られた混合物を水素 1 気圧下で 18 時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮乾燥させた。残渣はそのまま次のステップで使用した。LCMS M/Z (M+H) 319。化合物をラセミ混合物として単離し、相対立体配置は不明であった。帰属は以前のステップに基づいた。

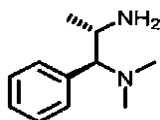
10

【0179】

中間体 D に対する実験手順

(1S, 2S) - N1, N1 - ジメチル - 1 - フェニルプロパン - 1, 2 - ジアミン

【化 2 2】



20

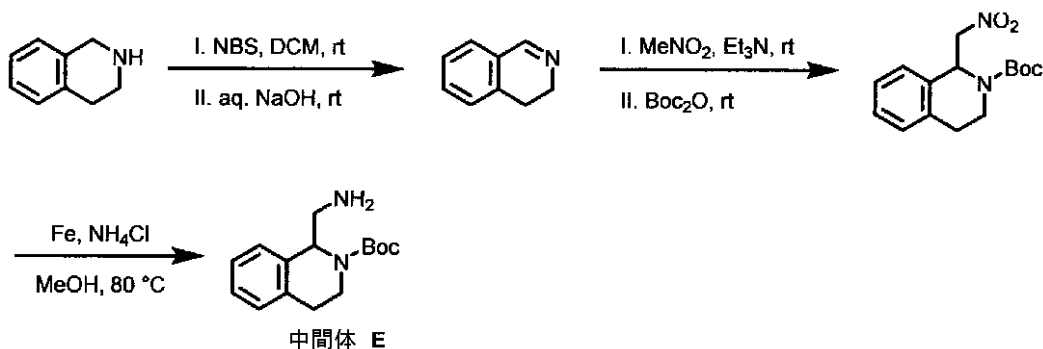
【0180】

表題中間体を中間体 C と同様の方式で調製した。LCMS M/Z (M+H) 179。化合物をラセミ混合物として単離し、相対立体配置は不明であった (E/Z 立体配置はステップ 1 において未確定だった)。帰属は文献により最も予想されるものに基づいた。

【0181】

中間体 E に対する実験手順

【化 2 3】



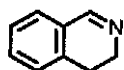
30

ステップ 1

3, 4 - ジヒドロイソキノリン

40

【化 2 4】



【0182】

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (5.0 g、37.54 mmol) の DCM (200 mL) 中撹拌溶液に、20 分間にわたり NBS (7.4 g、41.3 mmol) を少しずつ加えた。添加後、混合物を周辺温度で 1 時間撹拌した。NaOH 水溶液 (30 重量%、50 mL) を加え、撹拌をもう 1 時間継続した。分離した有機層を水で洗浄し

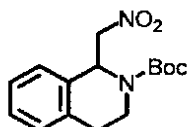
50

、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、茶色の油状物として、粗製の表題化合物を得た(3.8 g、77%収率)。LCMS M/Z (M+H) 132。

ステップ2

tert-ブチル1-(ニトロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

【化25】



10

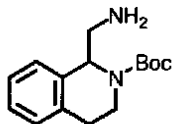
【0183】

3,4-ジヒドロイソキノリン(2.0 g、15.2 mmol)の MeNO_2 (25 mL)中溶液に Et_3N (1.7 g、16.8 mmol)を加えた。混合物を周辺温度で5時間攪拌した。次いで、 Boc_2O (6.6 g、30.4 mmol)を加え、得られた混合物を周辺温度でもう10時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水で洗浄した(3×30 mL)。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=9:1)で精製することによって、白色の固体として、粗製の表題化合物を得た(3.5 g、80%収率)。LCMS M/Z (M+H) 293。

ステップ3

tert-ブチル1-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

【化26】



【0184】

tert-ブチル1-(ニトロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(1.0 g、3.24 mmol)の MeOH (25 mL)および H_2O (15 mL)中溶液に、鉄(0.960 g、17.1 mmol)および NH_4Cl (0.91 g、17.1 mmol)を加えた。得られた懸濁液を80℃で2時間加熱し、この時点でLCMSは反応が完了まで到達したことを示した。反応物を冷却した後、固体を濾過で除去した。濾液を酢酸エチル(80 mL)で希釈し、水で洗浄した(2×50 mL)。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、粗製の表題化合物を得た(600 mg、67%収率)。この粗生成物は、次のステップで精製なしで使用するのに十分純粋であった。LCMS M/Z (M+H) 263。化合物をラセミ混合物として単離した。

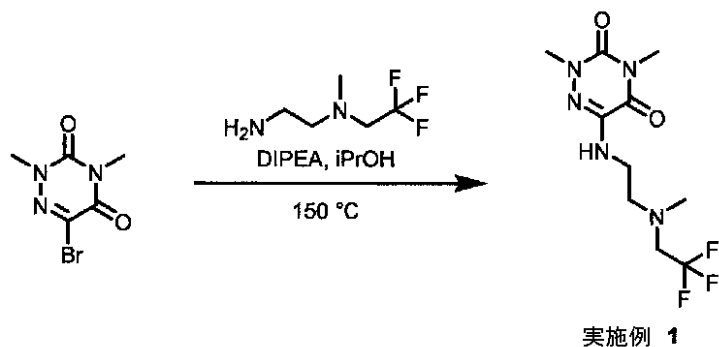
【0185】

(実施例1)

2,4-ジメチル-6-((2-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン

40

【化 27】



10

【0186】

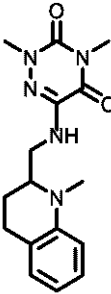
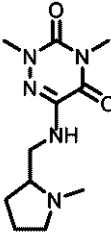
6 - ブロモ - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジ
 オン (中間体 A 、 200 mg 、 0.91 mmol) 、 N¹ - メチル - N¹ - (2 , 2 , 2
 - トリフルオロエチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン (426 mg 、 2.73 mmol) お
 よび DIPEA (587 mg 、 4.54 mmol) のイソプロパノール (3 mL) 中混合
 物を、N₂ 雰囲気下、マイクロ波条件、150 で2時間加熱し、この時点でLCMSは
 反応が完了まで進んだことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相クロマトグラ
 フィー (アセトニトリル 7 ~ 37 % / 水中 0.1 % NH₄OH) で精製することによって
 、白色の固体として、表題化合物を得た (7.0 mg 、 3 %) 。¹H NMR (400 MHz, C 20
 DCl₃) 5.62 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m,
 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 2H), 2.48 (s, 3H). LC
 MS M/Z (M + H) 296。

【0187】

(実施例 2) ~ (実施例 3)

実施例 1 と同様の方式で以下の化合物を調製した。以下の表のすべての実施例は、市販
 のアミンを使用して調製した。

【表 1】

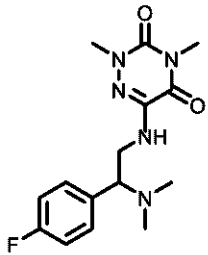
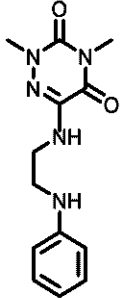
実施例	化合物の名称	NMR	M/Z (M+H)
2	 2,4-ジメチル-6-(((1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.57 – 6.52 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (s, 3H), 3.33 – 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 2.44 – 2.00 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H). (ラセミ混合物)	316
3	 2,4-ジメチル-6-(((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6.19 – 6.32 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (br. s., 1H), 3.26 (ddd, J = 3.07, 6.84, 13.30 Hz, 1H), 3.16 – 3.19 (m, 3H), 2.94 – 3.06 (m, 2H), 2.45 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 2.25 – 2.30 (m, 3H), 2.11 – 2.20 (m, 1H), 1.78 – 1.89 (m, 1H), 1.49 – 1.67 (m, 3H). (ラセミ混合物)	254

【0188】

(実施例4)～(実施例17)

イソプロパノールを150 で使用する代わりに、n-ブタノールを180 で使用して、実施例1と同様の方式で以下の化合物を調製した。実施例17に対して、中間体Dを反応物質として使用した。以下の表のすべての他の実施例は、市販のアミンを使用して調製した。

【表 2 - 1】

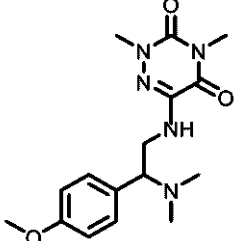
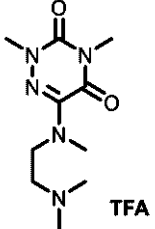
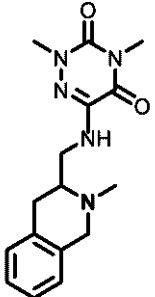
実施例	化合物の名称	NMR	M/Z (M+H)
4	 <p>6-((2-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (dd, <i>J</i> = 5.63, 8.65 Hz, 2H), 7.10 – 7.18 (m, 2H), 6.17 (t, <i>J</i> = 5.22 Hz, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 7.00 Hz, 1H), 3.52– 3.57 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31 – 3.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.08 (s, 6H). (ラセミ混合物)	322
5	 <p>2,4-ジメチル-6-((2-(フェニルアミノ)エチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.42, 8.24 Hz, 2H), 6.75 (t, <i>J</i> = 5.77 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.69 Hz, 2H), 6.50 (t, <i>J</i> = 7.28 Hz, 1H), 5.66 (t, <i>J</i> = 5.77 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26 – 3.30 (m, 2H), 3.18 – 3.22 (m, 2H), 3.17 (s, 3H)	276

10

20

30

【表 2 - 2】

6	 <p>6-((2-(ジメチルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.18 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 2H), 5.93 – 6.18 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 – 3.67 (m, 1H), 3.49 – 3.55 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30–3.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.07 (s, 6H). (ラセミ混合物)	334
7	 <p>6-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(トリフルオロ酢酸塩)</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (br. s., 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.87 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (t, <i>J</i> = 5.49 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (s, 6H)	242
8	 <p>2,4-ジメチル-6-[(2-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-3-イル)メチルアミノ]-1,2,4-トリアジン-3,5-ジオン</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.14 – 6.98 (m, 4H), 6.44 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.12 (dt, <i>J</i> = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 2.69 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). (ラセミ混合物)	316

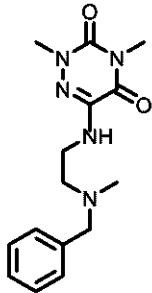
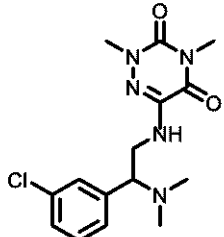
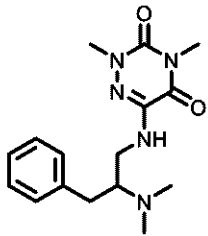
10

20

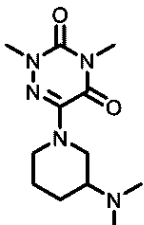
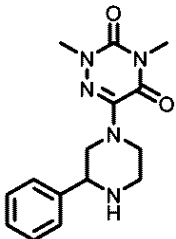
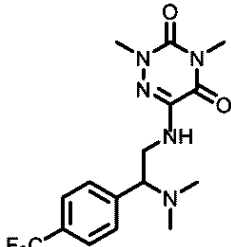
30

40

【表 2 - 3】

9	 <p>6-((2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.28 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 4H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 6.37 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).	304	10
10	 <p>6-((2-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (dt, <i>J</i> = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.5 Hz, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). (ラセミ混合物)	338	20
11	 <p>6-((2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35 – 7.13 (m, 5H), 6.15 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.89 (dd, <i>J</i> = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, <i>J</i> = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H). (ラセミ混合物)	318	30 40

【表 2 - 4】

12	 <p>6-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.32 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.87 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.25 (m, 1H). (ラセミ混合物)	268
13	 <p>2,4-ジメチル-6-(3-フェニルピペラジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 - 7.23 (m, 5H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.82 - 2.62 (m, 2H). (ラセミ混合物)	302
14	 <p>6-((2-(ジメチルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 13.5, 7.0, 4.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H). (ラセミ混合物)	372

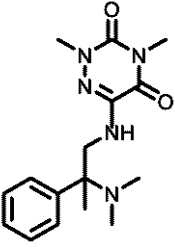
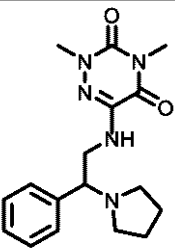
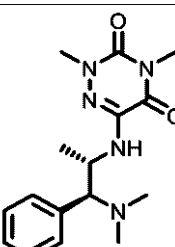
10

20

30

40

【表 2 - 5】

15	 <p>6-((2-((ジメチルアミノ)-2-フェニルプロピル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 - 7.16 (m, 5H), 5.56 (dd, J = 5.9, 4.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.36 (s, 3H). (ラセミ混合物)</p>	318	10
16	 <p>2,4-ジメチル-6-((2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 - 7.14 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 3.55 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.38 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 5.7 Hz, 4H). (ラセミ混合物)</p>	330	20
17	 <p>6-(((1S,2S)-1-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 - 7.42 (m, 3H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 6.31 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 3.95 - 4.06 (m, 1H), 3.56 (d, J = 10.14 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 0.96 (d, J = 6.18 Hz, 3H). (ラセミ混合物:相対立体配置は不明;および単一ジアステレオ異性体)</p>	318	30

10

20

30

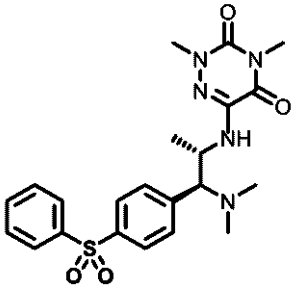
40

【 0 1 8 9 】

(実施例 1 8)

イソプロパノールを 1 5 0 で使用する代わりに、ジメチルアセトアミドを 1 8 0 で使用して、実施例 1 と同様の方式で以下の化合物を調製した。中間体 C を反応物質として使用した。

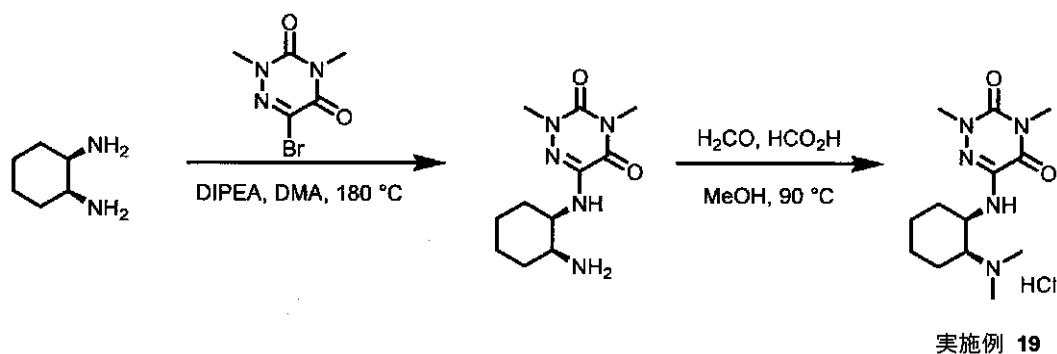
【表 3】

実施例	化合物の名称	NMR	M/Z (M+H)
18	 6-(((1S,2S)-1-(ジメチルアミノ)-1-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)プロパン-2-イル)-1-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)プロパン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 – 8.00 (m, 4H), 7.64 – 7.71 (m, 3H), 7.49 (m, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.25 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.04 – 4.08 (m, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H). (ラセミ混合物; 相対立体配置は不明; および単一ジアステレオ異性体)	458

【0190】

(実施例 19)

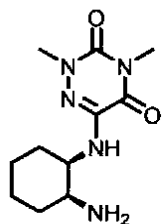
【化 28】



ステップ 1 :

6 - ブトキシ - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン

【化 29】



【0191】

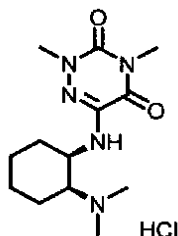
マイクロ波バイアルに、6 - ブロモ - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (300 mg、1.36 mmol)、DMA (2 mL)、cis - 1 , 2 - シクロヘキサジアミン (0.33 mL、2.7 mmol) および DIP

E A (0 . 4 7 m L 、 2 . 7 m m o l) を投入した。反応物を 1 0 0 で 9 時間加熱した。DMA をロータリーエバポレーション (浴槽温度 8 5) で除去し、D C M : M e O H : N H ₄ O H の 9 5 : 5 : 0 . 5 混合物を溶離液として使用してシリカゲルクロマトグラフィーで粗材料を精製することによって、黄色の固体として、表題化合物を得た (1 4 6 . 9 m g 、 4 3 %) 。 L C M S M / Z (M + H) 2 5 4 。

ステップ 2 :

6 - ((2 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン塩酸塩

【化 3 0】



10

【 0 1 9 2】

2 5 m L 丸底フラスコ内で、6 - ((2 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (0 . 1 4 6 g 、 0 . 5 8 m m o l) を E t O H (7 m L) に溶解した。ホルムアルデヒド (水中 3 7 % 、 1 . 5 m L) およびギ酸 (8 8 % 、 1 . 5 m L) を加え、反応物を 9 0 で一晩加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液に注ぎ入れ、D C M (3 x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、D C M と混合した均一濃度 5 5 % の 9 0 : 1 0 : 1 の D C M : M e O H : N H ₄ O H を溶離液として使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物の画分を濃縮し、次いでジオキササン中 4 M H C l (5 m L) で処理し、この溶液を真空下で一晩濃縮することによって、オフホワイト色の固体として、表題化合物を得た (1 4 1 m g 、 7 7 %) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.90 (s, 1 H), 6.05 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.32 - 3.27 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.76 (dd, J = 4.7, 16.3 Hz, 6 H), 2.03 (br. s., 1 H), 1.97 - 1.89 (m, 1 H), 1.80 (t, J = 10.9 Hz, 2 H), 1.46 - 1.21 (m, 4 H). L C M S M / Z (M + H) 2 8 2 。 (ラセミ混合物 ; 単一の公知のジアステレオ異性体)

(実施例 2 0)

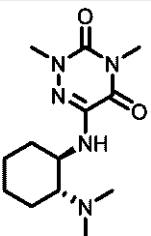
【 0 1 9 3】

c i s - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミンの代わりに t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミンを使用して、実施例 1 9 と同様の方式で以下の化合物を調製した。

20

30

【表 4】

実施例	化合物の名称	NMR	M/Z (M+H)
20	 6-(((1R,2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 6.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 6H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.28 – 1.00 (m, 4H). (ラセミ混合物; 単一の公知のジアステレオ異性体)	282

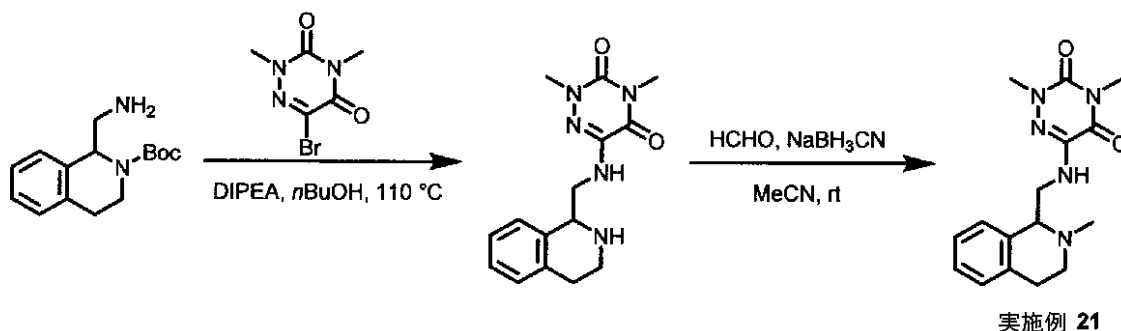
10

【0194】

(実施例 21)

【化 31】

20

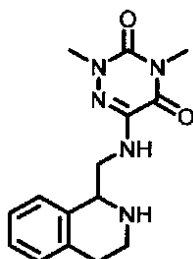


30

ステップ 1

2,4-ジメチル-6-(((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(ラセミ混合物)

【化 32】



40

【0195】

tert-ブチル 1-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(中間体 E、200 mg、0.76 mmol)の nBuOH (4 mL) 中溶液に、6-ブロモ-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(184 mg、0.84 mmol)および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(197 mg、1.52 mmol)を加えた。混合物を、マイクロ

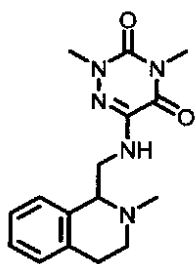
50

波条件下、110 で1時間加熱し、この時点でLCMSは反応が完了まで進んだことを示した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)で精製することによって、淡黄色の油状物として、表題化合物を得た(180mg、59%収率)。LCMS M/Z(M+H)302。

ステップ2

2,4-ジメチル-6-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(ラセミ混合物)

【化33】



10

【0196】

2,4-ジメチル-6-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(200mg、0.663mmol)のMeCN(10mL)中溶液に、30%ホルムアルデヒド水溶液(2mL)およびNaBH₃CN(125mg、1.99mmol)を加えた。混合物を周辺温度で2時間攪拌し、この時点でLCMSは反応の完了を示した。2NHCl溶液の添加により、反応物をクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(30mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)で洗浄した。分離した有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィー(アセトニトリル40~70% / 水中0.1% NH₄OH)で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(20mg、10%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 6.12 - 6.09 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). LCMS M/Z(M+H)316。

20

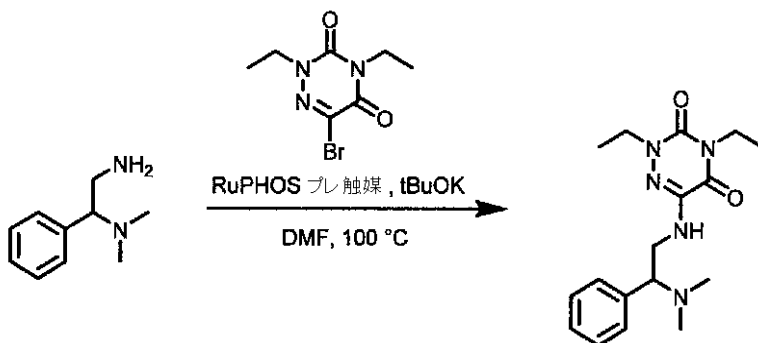
30

【0197】

(実施例22)

6-((2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)アミノ)-2,4-ジエチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(ラセミ混合物)

【化34】



実施例 22

40

【0198】

DMF(8mL)中の6-ブromo-2,4-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3,

50

5 (2 H , 4 H) - ジオン (中間体 B 、 3 0 0 m g 、 1 . 3 6 m m o l) 、 N , N - ジメチル - 1 - フェニルエタン - 1 , 2 - ジアミン (3 3 6 m g 、 2 . 0 5 m m o l) 、 t - B u O K (3 0 6 m g 、 2 . 7 3 m m o l) および R u p h o s 第 3 世代プレ触媒 (3 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の混合物を、N₂下、マイクロ波条件下、100 で2時間加熱し、この時点でLCMSは反応が完了まで到達したことを示した。反応混合物を水の中に注ぎ入れ (5 m L) 、次いで酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 m L) 。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル 3 0 ~ 6 5 % / 水中 0 . 1 % NH₄OH) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (8 m g 、 2 % 収率) 。¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) 7.39 - 7.29 (m , 5H) , 3.97 - 3.59 (m , 7H) , 2.29 (s , 6H) , 1.31 - 1.27 (m , 3H) , 1.21 - 1.17 (m , 3H) . LCMS M / Z (M + H) 3 3 2 。

10

【 0 1 9 9 】

生物学的データ

P C A F A l p h a L i s a 結合アッセイを使用した阻害剤に対する I C₅₀ 測定

【 0 2 0 0 】

H i s / F l a g エピトープタグ付けした P C A F₇₁₉₋₈₃₂ プロモドメインを社内でクローン化し、発現させ、均質に精製した。本明細書で開示されている化合物の P C A F プロモドメイン結合および阻害を、A l p h a L i s a 技術 (P e r k i n - E l m e r) を使用して、標的を有するビオチン化した小分子リガンド (P C A F プロモドメインに結合することが公知である) の会合をモニタリングことによって評価した。具体的には、384 ウェル P r o x i P l a t e 内で、DMSO (最終 0 . 2 % DMSO) または DMSO 中の化合物希釈系列の存在下で、50 mM H E P E S (p H 7 . 5) 、75 mM N a C l 、1 mM T C E P 、0 . 0 1 % (w / v) B S A 、および 0 . 0 0 8 % (w / v) B r i j - 3 5 中で、P C A F プロモドメイン (225 nM 、最終) を、ビオチン化した小分子リガンド (6 nM 最終) と合わせた。15 分間のインキュベーション後、室温で A l p h a L i s a ストレプトアビジン受容体ビーズおよび A l p h a L i s a 抗ヒスチジンドナービーズを、それぞれ 12 . 5 μ g / m L の最終濃度まで加えた。90 分間の平衡化後、E n v i s i o n 装置上でプレートを読み取り、4 つのパラメーターの非線形の曲線フィットを使用して、I C₅₀ を計算した。

20

30

【 0 2 0 1 】

上に記載されている一般的手順を使用して、実施例 1 ~ 22 に対する P C A F I C₅₀ 値を判定した。

【表 5】

実施例	PCAF IC ₅₀ (μM)
1	>20
2	>20
3	2.5
4	0.28
5	65
6	0.15
7	37
8	0.38
9	7.5
10	0.43
11	1.4
12	>20
13	>20
14	0.25
15	0.48
16	8.1
17	0.12
18	0.070
19	1.1
20	0.23
21	1.2
22	12

10

20

30

40

【0202】

多くの実施形態が記載されているが、これらの実施例は、本明細書に記載の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために変更されてよい。したがって、本発明の範囲は、実施例により表されている特定の実施形態よりもむしろ、添付の特許請求の範囲により定義される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アルブレヒト, ブライアン ケー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

(72)発明者 コート, アレクサンドル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

(72)発明者 クローフォード, テリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌエー ウェイ 1

(72)発明者 デュブレシス, マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

(72)発明者 グッド, アンドリュー チャールズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

- (72)発明者 レブラン, イブ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200
- (72)発明者 マグヌソン, スティーブン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 ナスヴェスチャック, クリストファー ジー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200
- (72)発明者 パスター, リチャード
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 ロメロ, エフ. アントニー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 テイラー, アレクサンダー エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表2011-528007(JP, A)
特表2008-531662(JP, A)
国際公開第2013/092574(WO, A1)
特表平08-512304(JP, A)
特表2013-528180(JP, A)
野崎正勝 等, 創薬化学, 株式会社化学同人, 1995年, 第1版, p.98-99
C.G.WERMUTH編, 『最新 創薬化学 上巻』, 株式会社テクノミック, 1998年 8月15日, 2
35-271頁, 13章 等価置換に基づく分子の変換
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 95003
3-03-1, 2007年10月10日, 2, 4-ジメチル-6-[[2-フェニル-2-(1-ピロ
リジニル)エチル]アミノ]-1, 2, 4-トリアジン-3, 5-(2H, 4H)-ジオン
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 160
4293-02-8, 2014年 5月14日, 6-[(3R)-3-methyl-1-piperazinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 160
4292-81-0, 2014年 5月14日, 6-[(3S)-3-methyl-1-piperazinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione,
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 159
7934-50-3, 2014年 5月 6日, 6-[3-(aminomethyl)-4-morpholinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 159
7880-18-6, 2014年 5月 6日, 6-[(2-methyl-3-piperidinyl)amino]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 159
5661-67-8, 2014年 5月 2日, 6-[2-(aminomethyl)-3-methyl-1-pyrrolidinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 156
1981-84-7, 2014年 3月 4日, 6-[(7-amino-2-oxabicyclo[4.2.0]oct-8-yl)amino]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 156
1467-71-7, 2014年 3月 4日, 6-[(6-amino-2-oxabicyclo[3.2.0]hept-7-yl)amino]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 156
1083-97-3, 2014年 3月 3日, 6-[(6-amino-2-oxabicyclo[3.2.0]hept-7-yl)amino]-2,4-dimethyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione,

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 156
0825-80-0, 2014年 3月 3日, 6-[(2-amino-4-ethoxycyclobutyl)amino]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 156
0556-34-4, 2014年 3月 3日, 6-[(7-amino-2-oxabicyclo[4.2.0]oct-8-yl)amino]-2,4-dimethyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 156
0490-50-7, 2014年 3月 3日, 6-[(2-amino-4-ethoxycyclobutyl)amino]-2,4-dimethyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 155
2890-36-4, 2014年 2月 23日, 6-[2-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 155
2855-84-1, 2014年 2月 23日, 6-(3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-yl)-2,4-dimethyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 155
2661-69-4, 2014年 2月 23日, 6-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 155
2029-91-0, 2014年 2月 21日, 6-[(4-methoxy-3-pyrrolidinyl)amino]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 155
1487-08-1, 2014年 2月 20日, 6-(3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-yl)-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 154
5371-12-7, 2014年 2月 16日, 2,4-dimethyl-6-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 154
5236-02-9, 2014年 2月 16日, 2,4-dimethyl-6-[2-[(methylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 154
4908-62-4, 2014年 2月 16日, 4-(2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-yl)-1-Piperazinepropanoic acid, methyl ester

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 153
8195-91-3, 2014年 2月 6日, 6-(3-amino-5-methyl-1-piperidinyl)-2,4-dimethyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 152
5602-00-9, 2014年 1月 20日, 6-(3-amino-5-methyl-1-piperidinyl)-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 152
5461-69-1, 2014年 1月 20日, 6-[2-(aminomethyl)-4-methyl-1-piperazinyl]-2,4-dimethyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-dione

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, US, Retrieved from STN, RN 152
2308-54-8, 2014年 1月 16日, 6-[2-(aminomethyl)-4-methyl-1-piperazinyl]-1,2,4-Tr

iazine-3,5(2H,4H)-dione

Fiziologiya Biokhimiya Kul'turnykh Rastenii , 1 9 8 5 年 , 17(1) , 48-54

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)