(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-535743
(P2022-535743A)
(43)公表日　令和4年8月10日(2022.8.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12		4C063
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	104Z	4C065
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12	CSP	4C086
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12		
A61K 31/437	*(2006.01)*	A61K	31/437		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全141頁）　最終頁に続く

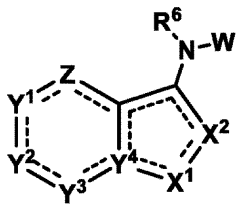
(21)出願番号　特願2021-570361(P2021-570361)
(86)(22)出願日　令和2年5月29日(2020.5.29)
(85)翻訳文提出日　令和4年1月11日(2022.1.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/035249
(87)国際公開番号　WO2020/243519
(87)国際公開日　令和2年12月3日(2020.12.3)
(31)優先権主張番号　62/854,288
(32)優先日　令和1年5月29日(2019.5.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521005580
アイエフエム デュー インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ０２１１６ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート ８５５ スイート １１０３
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名 雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＴＩＮＧ活性に関連する状態を治療するための化合物および組成物

(57)【要約】
本開示は、STING（Stimulator of Interferon Gene）を阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化学的実体（例えば、化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶および/もしくは組合せ薬物）を特徴とする。該化学的実体は、例えば、対象（例えば、ヒト）における状態、疾患、または障害（例えば、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する該状態、疾患、または障害を治療するために有用である。本開示はまた、該化学的実体を含有する組成物、ならびに該化学的実体を使用および作製する方法も特徴とする。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式I:



式(I)

の化合物であって、
式（I）中、
Zは、結合、CR^1、$C(R^3)_2$、N、およびNR^2からなる群より選択され；
Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれは、O、S、CR^1、$C(R^3)_2$、N、およびNR^2からなる群より独立して選択され；
Y^4はCまたはNであり；
X^1は、O、S、N、NR^2、およびCR^1からなる群より選択され；
X^2は、O、S、N、NR^4、およびCR^5からなる群より選択され；
各

は独立して単結合または二重結合であり、但し、Y^4、X^1、およびX^2を含む5員環はヘテロアリールであり；
Wは下記（A）または（B）に従って定義され：
（A）
WはQ^1-Q^2-Aであり、ここで、
Q^1は、
（a）1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよいフェニル、ならびに
（b）5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい、該ヘテロアリール
からなる群より選択され、
Q^2は、結合、-NH-、-N（$C_{1～3}$アルキル）-、-O-、-C（＝O）、および-$S(O)_{0～2}$-からなる群より選択され、
Aは、
（i）-$(YA1)_n$-YA2であって、
・nが0もしくは1であり、
・YA1が、1～6個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキレンであり、かつ
・YA2が、
（a）1～4個のR^bで置換されていてもよい$C_{3～20}$シクロアルキル、
（b）1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～20}$アリール、
（c）5～20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、該ヘテロアリール、もしくは
（d）3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子が

ヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、該ヘテロシクリル

である、

該-（$YA1$）$_n$-$YA2$、

または

（ii）-Z^1-Z^2-Z^3であって、

・Z^1が、1～4個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレンであり、

・Z^2が、-N（H）-、-N（R^d）-、-O-、もしくは-S-であり、かつ

・Z^3が、1～4個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～7}$アルキルである、

該-Z^1-Z^2-Z^3、

または

（iii）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル

である、

または、

（B）

Wは、

（a）1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～20}$二環式もしくは多環式アリール、ならびに

（b）7～20個の環原子を含む二環式もしくは多環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、該二環式もしくは多環式ヘテロアリール

からなる群より選択される；

R^1の各出現は、

・H、

・ハロ、

・シアノ、

・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、

・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルケニル、

・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル、

・$C_{1～4}$ハロアルキル、

・$C_{1～4}$アルコキシ、

・$C_{1～4}$ハロアルコキシ、

・-L^3-L^4-R^i、

・-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、

・-S（O）（＝NH）（$C_{1～4}$アルキル）、

・SF_5、

・-NR^eR^f、

・-OH、

・オキソ、

・-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、

・-$C_{1～4}$チオアルコキシ、

・-NO_2、

・-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）、

・-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）、

・-C（＝O）OH、および

・-C（＝O）N（R’）（R’’）

からなる群より独立して選択されるか、
または、隣接する原子上の一対のR^1が、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；
R^2の各出現は、
（i）1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、
（ii）$C_{3～6}$シクロアルキル、
（iii）3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択される、該ヘテロシクリル、
（iv）$C_{6～10}$アリール、
（v）5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択される、該ヘテロアリール、
（vi）-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、
（vii）-C（O）O（$C_{1～4}$アルキル）、
（viii）-CON（R’）（R’’）、
（ix）-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、
（x）-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、
（xi）-OH、
（xii）$C_{1～4}$アルコキシ、ならびに
（xiii）H
からなる群より独立して選択されるか、
または、隣接する原子上の一対のR^1とR^2とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、（R^2が結合した窒素原子に加えて）0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；
R^3の各出現は、H;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-OH;-F;-Cl;-Br;-NR^eR^f;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;-C（＝O）N（R’）（R’’）;-S（O）$_2$（NR’R’’）;-S（O）$_2$（$C_{1～4}$アルキル）;シアノ;および1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキルより独立して選択されるか、または
同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成するか、または
一対のR^3が、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいか、または
隣接する原子上の一対のR^1とR^3とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される

1～4個の置換基で置換されていてもよいか、または

または、隣接する原子上の一対のR^2とR^3とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、（R^2が結合した窒素原子に加えて）0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

R^4は、Hおよび$C_{1～6}$アルキルより選択され；

R^5は、Hおよびハロより選択され；

R^6は、H;$C_{1～6}$アルキル;-OH;$C_{1～4}$アルコキシ;C（＝O）H;C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;CN;1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール;および5～10個の環原子を含むヘテロアリールより選択され、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよく；

R^{q1}の各出現は、

（a）ハロ、（b）シアノ、（c）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル、（d）$C_{2～6}$アルケニル、（e）$C_{2～6}$アルキニル、（f）$C_{3～6}$シクロアルキル、（g）$C_{1～4}$アルコキシ、（h）$C_{1～4}$ハロアルコキシ、（i）-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、（j）$-NR^eR^f$、（k）-OH、（l）-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、（m）-$C_{1～4}$チオアルコキシ、（n）-NO_2、（o）-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）、（p）-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）、（q）-C（＝O）OH、（r）-C（＝O）N（R’）（R’’）、および（s）オキソ

からなる群より独立して選択され；

R^aの各出現は、-OH;-F;-Cl;-Br;$-NR^eR^f$;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;-CON（R’）（R’’）;-S（O）$_2$（NR’R’’）;-S（O）$_2$（$C_{1～4}$アルキル）;シアノ;および1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

R^bの各出現は、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-OH;オキソ;-F;-Cl;-Br;$-NR^eR^f$;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;-C（＝O）N（R’）（R’’）;-S（O）$_2$（NR’R’’）;-S（O）$_2$（$C_{1～4}$アルキル）;シアノ;および$-L^1-L^2-R^h$からなる群より独立して選択され；

R^cの各出現は、

（a）ハロ、

（b）シアノ、

（c）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル、

（d）$C_{2～6}$アルケニル、

（e）$C_{2～6}$アルキニル、

（g）$C_{1～4}$アルコキシ、

（h）$C_{1～4}$ハロアルコキシ、

（i）-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、

（j）$-NR^eR^f$、

（k）-OH、

（l）-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、

（m）-$C_{1～4}$チオアルコキシ、

（n）-NO_2、

（o）-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）、

（p）-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）、

（q）-C（＝O）OH、
（r）-C（＝O）N（R’）（R’’）、
（s）-L^1-L^2-R^h、および
（t）オキソ
からなる群より独立して選択され；
R^dは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、-C（O）O（$C_{1～4}$アルキル）、-CON（R’）（R’’）、-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、-OH、および$C_{1～4}$アルコキシからなる群より選択され；
R^eおよびR^fの各出現は、H;ハロ、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、およびCNよりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～6}$ハロアルキル;$C_{3～6}$シクロアルキル;-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-CON（R’）（R’’）;-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）;-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）;-OH;ならびに$C_{1～4}$アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または、R^eおよびR^fは、それぞれが結合している窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、該環が、（a）Hおよび$C_{1～3}$アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換された1～7個の環炭素原子、ならびに（b）N（R^d）、NH、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子（R^eおよびR^fに結合した窒素原子に加えて）を含み；
-L^1-は、結合、または、ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレンであり；
-L^2-は、-O-、-N（H）-、-S（O）$_{0～2}$-、または結合であり；
R^hは、
・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキル（但し、ある特定の態様では、R^hが、$C_{1～4}$アルキルより独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキルである場合、-L^1-が結合であるか、または-L^2-が、-O-、-N（H）-、もしくは-S-である）、
・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、該ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル、
・5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに
・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール
より選択され；
-L^3-は、結合;ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレン;CH＝CH;またはC≡Cであり；
-L^4-は、-O-、-N（H）-、-S（O）$_{0～2}$-、または結合であり；
R^iは、
・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキル、

・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、該ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル、

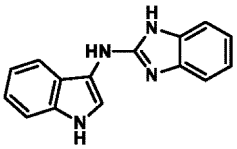
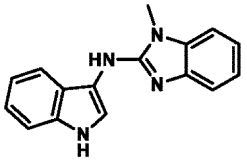
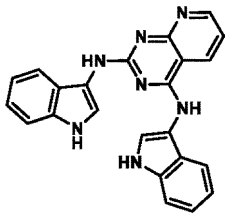
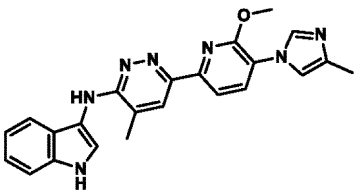
・5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに

・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール

より選択され；かつ

R’およびR’’の各出現は、$H_{1～4}$アルキル、ならびに、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルより選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールからなる群より独立して選択されるか、または、R’およびR’’は、それぞれが結合している窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、該環が、（a）HおよびC$_{1～3}$アルキルからなる群より独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換された1～7個の環炭素原子、ならびに（b）N（H）、N（$C_{1～6}$アルキル）、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子（R’およびR’’に結合した窒素原子に加えて）を含み、

但し、該化合物は


、

、

、および


からなる群より選択される化合物以外であり、かつ

さらに但し、Z、Y^2、およびY^3がそれぞれCHであり、Y^4がCであり、Y^1がCHまたはC-OHであり、X^1がNHであり、かつX^2がCHである場合、Wは

・メチル、-CH_2NH_2、-CH_2N（H）Me、-$CH_2CH_2NH_2$、-CH_2CH_2N（H）Me、-N（H）Me、-N（H）Et、-N（H）$CH_2CH_2NH_2$、-N（H）CH_2CH_2OH、-N（H）iPr、-N（H）CH_2CN、シアノ、C（＝O）OH、および-Clからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されたピリミジニル、

・-CH_2NH_2で置換されたチアゾリル、ならびに

・NH_2、メチル、およびBrからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されたピリジニル

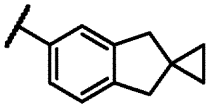
であることができない、

該化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはその互変異性体。

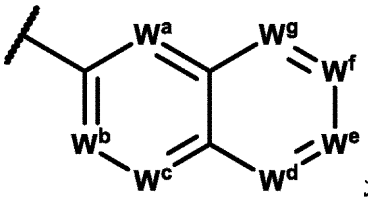
【請求項２】

Z、Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4を含む環が芳香族である、請求項1記載の化合物。

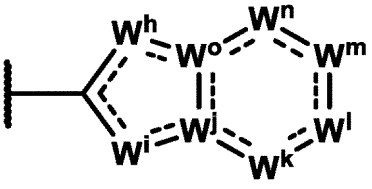
【請求項３】
X^1がNR^2、例えばNHである、請求項1または請求項2記載の化合物。
【請求項４】
X^2がCR^5、例えばCHである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。
【請求項５】
Wが（A）に従って定義される、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。
【請求項６】
Q^1が、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRq^1で置換されていてもよい、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。
【請求項７】
Q^2が結合である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。
【請求項８】
Aが-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。
【請求項９】
Y^{A2}が、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールであり、例えばY^{A2}が、1～3個のR^cで置換されていてもよいC_6アリールであるか、または
Y^{A2}が、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～15}$二環式もしくは三環式アリールであり、例えばY^{A2}が、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダセニル、もしくは、



などの1’,3’-ジヒドロスピロ［シクロプロパン-1,2’-インデン］であり、これらのそれぞれが1～3個のR^cで置換されていてもよい、
請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１０】
Wが（B）に従って定義される、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１１】
Wが、7～20個の環原子を含む二環式または多環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、請求項10記載の化合物。
【請求項１２】
W^2が、

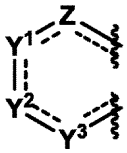


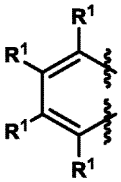
および

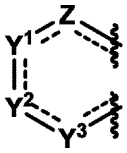


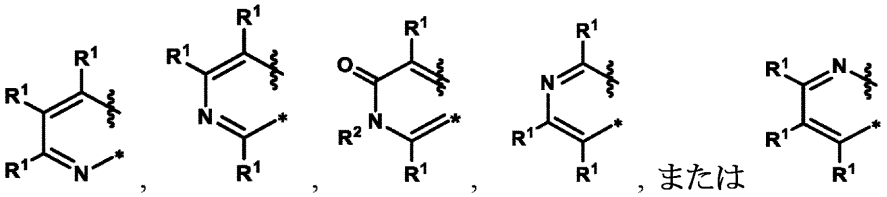
からなる群より選択され、
W^a、W^b、W^c、W^d、W^e、W^f、およびW^gがそれぞれ、N、CH、およびCR^cからなる群より独立して選択され、但し、W^a～W^gのうちの1～4つがNであり、かつW^a～W^gのうちの4つ以下がCR^cであり、
W^hおよびW^iが、N、NH、NR^d、O、S、CH、およびCR^cからなる群より独立して選択され、
W^jおよびW^oが、独立してNまたはCであり、

W^k、W^l、W^m、およびW^nが、独立してN、CH、またはCR^{c}であり、但し、
・W^h～W^oのうちの1～4つがヘテロ原子であり、
・W^h～W^oのうちの4つ以下がCR^{c}であり、かつ
・W^hおよびW^iのうちの一方がNである場合、W^hおよびW^iのうちの他方が、CH、CR^c、O、またはSであり、
各

が、独立して単結合または二重結合であり、但し、W^i、W^j、W^o、およびW^hを含む5員環が芳香族であり、かつW^o、W^j、W^k、W^l、W^m、およびW^nを含む6員環が芳香族である、
請求項11記載の化合物。
【請求項１３】


部分が


である、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１４】
Y^1、Y^2、およびY^3のうちの1～2つが独立してNまたはNR^2、例えばNである、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１５】


部分が


であり、アステリスクがY^4への結合点を表す、請求項1～12または請求項14のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１６】
表C1に示された化合物またはこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項1記載の化合物。
【請求項１７】
請求項1～16のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項１８】
STINGを請求項1～16のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項17記載の薬学的組成物と接触させる工程を含む、STING活性を阻害するための方法。
【請求項１９】
その必要のある対象において免疫応答を誘導する方法であって、該対象に有効量の請求項1～16のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項17記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、該方法。
【請求項２０】
STINGに関連する疾患、障害、または状態、例えば、STINGシグナル伝達の亢進などのSTINGシグナル伝達の増大が疾患の病態および/または症状および/または進行に寄与する疾患、障害、または状態、例えばがんの処置方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の請求項1～16のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項17記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、該方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、2019年5月29日に出願された米国特許仮出願第62/854,288号の恩典を主張し、これらの仮出願のそれぞれは参照により全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
技術分野
本開示は、STING（Stimulator of Interferon Gene）を阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化学的実体（化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶および/もしくは組合せ薬物）を特徴とする。化学的実体は、例えば、対象（例えば、ヒト）における状態、疾患、または障害（例えば、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する状態、疾患、または障害を治療するために有用である。本開示はまた、該化学的実体を含有する組成物、ならびに該化学的実体を使用および作製する方法を特徴とする。
【背景技術】
【０００３】
背景
膜貫通タンパク質173（TMEM173）およびMPYS/MITA/ERISとしても公知のSTINGは、ヒトにおいてTMEM173遺伝子によりコードされるタンパク質である。STINGは、自然免疫において役割を果たすことが示されている。STINGは、細胞がウイルス、マイコバクテリアおよび細胞内寄生生物などの細胞内病原体に感染した場合に、I型インターフェロン産生を誘導する。STINGにより媒介されるI型インターフェロンは、オートクラインおよびパラクライン方式において局所感染から感染細胞および近くの細胞を保護する。
【０００４】
STING経路はサイトゾルDNAの認識の媒介において中枢的である。この文脈において、小胞体（ER）に局在化した膜貫通タンパク質であるSTINGは、dsDNA結合後にcGASにより産生される2',3'サイクリックGMP-AMP（以後、cGAMP）の第2のメッセンジャー受容体として作用する。加えて、STINGはまた、細菌の環状ジヌクレオチド（CDN）および小分子アゴニストに対する主要なパターン認識受容体として機能することができる。内因性または原核性CDNの認識はSTINGのカルボキシ末端ドメインを通じて進行し、該ドメインはサイトゾル中に向いており、STINGホモ二量体により形成されるV形状の結合ポケットを作製する。STINGのリガンド誘導性の活性化はゴルジへのその再局在性を誘発し、これはSTINGのTBK1との相互作用を促進するために必須のプロセスである。

このタンパク質複合体は次いで転写因子IRF-3を通じてシグナル伝達を行い、I型インターフェロン（IFN）および他の共調節される抗ウイルス因子を誘導する。加えて、STINGはNF-κBおよびMAPキナーゼの活性化を誘発することが示された。シグナル伝達の開始後、STINGは迅速に分解され、これは炎症応答の終了において重要と考えられる工程である。

【０００５】

STINGの活性化亢進は、単一遺伝子性自己炎症状態のサブセット、いわゆるI型インターフェロン症に関連する。これらの疾患の例としては、TMEM173（STINGの遺伝子名）における機能獲得型突然変異により引き起こされる、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI）と称される臨床症候群が挙げられる。さらに、STINGは、エカルディ-グティエール症候群（AGS）および遺伝型のループスの病理発生に関与している。SAVIとは対照的に、AGSにおける連続的な自然免疫活性化の基礎となるのは核酸代謝の調節異常である。これらの遺伝性障害とは別に、新興の証拠は、広範囲の炎症関連障害、例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、およびがんにおけるSTINGのより一般の病原性の役割を指摘している。そのため、STINGシグナル伝達経路への小分子ベースの薬理学的介入は、広範な疾患の治療のための重大な可能性を保持する。

【発明の概要】

【０００６】

概要

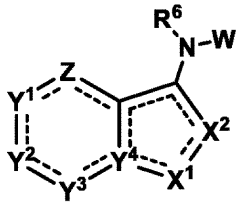
本開示は、STING（Stimulator of Interferon Gene）を阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化学的実体（化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶および/もしくは組合せ薬物）を特徴とする。化学的実体は、例えば、対象（例えば、ヒト）における状態、疾患、または障害（例えば、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する状態、疾患、または障害を治療するために有用である。本開示はまた、該化学的実体を含有する組成物、ならびに該化学的実体を使用および作製する方法を特徴とする。

【０００７】

STINGの「アンタゴニスト」としては、STINGの活性が、例えば、阻害、アゴニスト媒介性の応答の遮断もしくは減弱、分布の変更、またはその他により減少されるように、タンパク質レベルでSTINGに直接的に結合するかまたはそれを修飾する、化合物が挙げられる。STINGアンタゴニストとしては、STINGシグナル伝達に干渉するかまたはそれを阻害する、化学的実体が挙げられる。

【０００８】

一局面では、式（I）：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が特徴とされ、式（I）中、X^1、X^2、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、Z、W、およびR^6は本明細書中のいずれかの箇所において定義される通りであり得る。

【０００９】

一局面では、本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中で包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物が特徴とされる。

【００１０】
一局面では、STINGを、本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）と接触させる工程を含む、STING活性を阻害（例えば、アンタゴナイズ）するための方法が特徴とされる。方法は、インビトロの方法、例えば、STINGを含む1つまたは複数の細胞（例えば、自然免疫細胞、例えば、肥満細胞、マクロファージ、樹状細胞（ＤＣ）、およびナチュラルキラー細胞）を含む試料を、化学的実体と接触させるインビトロの方法を含む。方法は、インビボの方法、例えば、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大（例えば、亢進）が寄与する疾患を有する対象（例えば、ヒト）に化学的実体を投与するインビボの方法をさらに含むことができる。

【００１１】
一局面では、STINGをアンタゴナイズすることにより寛解される状態、疾患、または障害を治療する方法、例えば、対象（例えば、ヒト）における状態、疾患、または障害（例えば、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する状態、疾患、または障害を治療する方法が特徴とされる。方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）を投与する工程を含む。

【００１２】
別の局面では、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）を投与する工程を含む、がんを治療する方法が特徴とされる。

【００１３】
さらなる局面では、他のSTING関連状態、例えば、I型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害を治療する方法が特徴とされる。方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）を投与する工程を含む。

【００１４】
別の局面では、その必要のある対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）を投与する工程を含む、対象においてSTING依存性のI型インターフェロン産生を抑制する方法が特徴とされる。

【００１５】
さらなる局面では、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する疾患を治療する方法が特徴とされる。方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）を投与する工程を含む。

【００１６】
別の局面では、対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）を投与する工程を含み、対象が、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する疾患を有する（または有する素因がある）、治療の方法が特徴とされる。

【００１７】
さらなる局面では、治療の方法は対象に本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）を投与する工程を含み、化学的実体が、疾患の病態および/また、は症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する疾患を治療するのに有効な量で投与され、それにより、疾患が治療される。
【００１８】
複数の態様は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含むことができる。
【００１９】
化学的実体は、1つまたは複数の追加の治療剤および/またはレジメンと組み合わせて投与することができる。例えば、方法は、1つまたは複数（例えば、2、3、4、5、6つ、またはそれ以上）の追加の剤を投与する工程をさらに含むことができる。
【００２０】
化学的実体は、他のSTING関連状態、例えば、I型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害を治療するために有用な1つまたは複数の追加の治療剤および/またはレジメンと組み合わせて投与することができる。
【００２１】
化学的実体は、1つまたは複数の追加のがん療法（例えば、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せ、例えば、1つまたは複数（例えば、2、3、4、5、6つ、またはそれ以上）の追加の化学療法剤を投与することを含む化学療法と組み合わせて投与することができる。追加の化学療法剤の非限定的な例は、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカアルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン　タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞傷害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン（leuprolidine）、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ビカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-β（TGFβ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化

遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される。

【００２２】

対象はがんを有することができ、例えば、対象は、1つまたは複数のがん療法を受けたことがあり、かつ/または受けており、かつ/または受けることになっている。

【００２３】

がんの非限定的な例としては、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん（hepatocellular cancer）、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がん（hepatocellular carcinoma）が挙げられる。ある特定の態様では、がんは難治性がんであり得る。

【００２４】

化学的実体は腫瘍内に投与され得る。

【００２５】

前記方法は、対象を同定する工程をさらに含むことができる。

【００２６】

他の態様としては、詳細な説明および/または請求項に記載のものが挙げられる。

【００２７】

追加の定義

本明細書に記載される開示の理解を促すために、多数の追加の用語が以下において定義される。一般に、本明細書において使用される学術用語ならびに本明細書に記載の有機化学、医薬品化学、および薬理学における実験室手順は、当技術分野において周知かつ一般的に用いられるものである。他に定義されなければ、本明細書において使用される全ての科学技術用語は、一般に、本開示が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書および添付物の全体を通じて言及される特許、出願、出願公開、および他の刊行物のそれぞれは、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【００２８】

本明細書において使用される場合、「STING」という用語は、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補的配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同的および/またはオルソロガスSTING分子、アイソフォーム、前駆体、突然変異体、バリアント、誘導体、スプライスバリアント、アレル、異なる種、ならびにこれらの活性断片を含むことが意味されるがそれに限定されるわけではない。

【００２９】

製剤、組成物、または構成要素に関する「許容される」という用語は、本明細書において使用される場合、治療されている対象の全般的健康に対して持続性の有害効果を有しないことを意味する。

【００３０】

「API」は活性の薬学的構成要素を指す。

【００３１】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書において使用される場合、治療されている疾患または状態の症状のうちの1つまたは複数を何らかの程度まで緩和する投与されている化学的実体の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の低減および/もしくは緩和、または生物学的システムの任意の他の所望の変更を含む。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患症状における臨床的に有意な減少を提供するために要求される本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効」量は、用量漸増研究などの任意の好適な技術を使用して決定される。

【００３２】

「賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、担体、溶媒、または被包材料などの薬学的に許容される材料、組成物、または媒体を意味する。一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の構成要素と適合性であり、かつ合理的なベネフィット/リスク比に見合う過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症なしでヒトおよび動物の組織または臓器と接触させて使用するために好適であるという意味で「薬学的に許容される」。例えば、Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st ed.;Lippincott Williams& Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,6th ed.;Rowe et al.,Eds.;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,3rd ed.;Ash and Ash Eds.;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,2nd ed.;Gibson Ed.;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009を参照。

【００３３】

「薬学的に許容される塩」という用語は、顕著な刺激をそれが投与される生物に対して引き起こさずかつ化合物の生物学的活性および特性を妨げない化合物の製剤を指す。ある特定の事例では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸などの酸と反応させることにより得られる。一部の事例では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の酸性基を有する化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムもしくはマグネシウム塩、有機塩基、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンの塩、およびアミノ酸、例えば、アルギニン、およびリジンなどとの塩などを形成させること、または以前に決定された他の方法により得られる。薬理学的に許容される塩は、医薬において使用できる限り、特に限定されない。本明細書に記載の化合物が塩基と共に形成する塩の例としては、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびアルミニウムとのその塩、有機塩基、例えば、メチルアミン、エチルアミンおよびエタノールアミンとのその塩、塩基性アミノ酸、例えば、リジンおよびオルニチンとのその塩、ならびにアンモニウム塩が挙げられる。塩は酸付加塩であってもよく、これは、鉱酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸、有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびエタンスルホン酸、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸との酸付加塩により特に例示される。

【００３４】

「薬学的組成物」という用語は、他の化学成分（本明細書において総称的に「賦形剤」と称される）、例えば、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、および/または増粘剤との本明細書に記載の化合物の混合物を指す。薬学的組成物は、生物への化合物の投

与を促す。化合物を投与する複数の技術が当技術分野において存在し、これには直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経口、眼、肺、および外用投与が含まれるがそれに限定されるわけではない。

【００３５】

「対象」という用語は動物を指し、動物としては、霊長動物（例えば、ヒト）、サル、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスが挙げられるがそれに限定されるわけではない。「対象」および「患者」という用語は、例えば、ヒトなどの哺乳動物対象への言及において本明細書において交換可能に使用される。

【００３６】

疾患または障害の治療の文脈における「治療する（treat）」、「治療すること（treating）」、および「治療」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、もしくは該障害、疾患、もしくは状態に関連する症状のうちの1つもしくは複数を緩和するもしくは妨げることを含むか、または疾患、障害、もしくは状態もしくはそれらの1つもしくは複数の症状の進行、拡大、もしくは悪化を緩慢化させることを含むことが意味される。「がんの治療」は、以下の効果のうちの1つまたは複数を指す:（1）（i）減速および（ii）完全な成長停止を含む、腫瘍成長の何らかの程度までの阻害、（2）腫瘍細胞の数の低減、（3）腫瘍サイズの維持、（4）腫瘍サイズの低減、（5）（i）低減、（ii）減速、もしくは（iii）完全な予防を含む、末梢臓器への腫瘍細胞浸潤の阻害、（6）（i）低減、（ii）減速、もしくは（iii）完全な予防を含む、転移の阻害、（7）（i）腫瘍サイズの維持、（ii）腫瘍サイズの低減、（iii）腫瘍の成長の緩慢化、（iv）浸潤の低減、緩慢化、もしくは予防を結果としてもたらし得る、抗腫瘍免疫応答の増進、ならびに/または（8）障害に関連する1つもしくは複数の症状の重症度もしくは数の何らかの程度までの軽減。

【００３７】

「ハロ」という用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I）を指す。

【００３８】

「アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖であってもよい、指し示される数の炭素原子を含有する炭化水素鎖を指す。例えば、$C_{1～10}$は、基がその中に1～10個（両端の数字を含む）の炭素原子を有してもよいことを指し示す。非限定的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【００３９】

「ハロアルキル」という用語は、1つまたは複数の水素原子が、独立して選択されるハロで置き換えられたアルキルを指す。

【００４０】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキルラジカル（例えば、$-OCH_3$）を指す。

【００４１】

「アルキレン」という用語は二価アルキル（例えば、$-CH_2-$）を指す。

【００４２】

「アルケニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖であってもよい炭化水素鎖を指す。アルケニル部分は、指し示される数の炭素原子を含有する。例えば、$C_{2～6}$は、基がその中に2～6個（両端の数字を含む）の炭素原子を有してもよいことを指し示す。

【００４３】

「アルキニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖であってもよい炭化水素鎖を指す。アルキニル部分は、指し示される数の炭素原子を含有する。例えば、$C_{2～6}$は、基がその中に2～6個（両端の数字を含む）の炭素原子を有してもよいことを指し示す。

【００４４】

「アリール」という用語は、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり（例えば、6炭

素の単環式、10炭素の二環式、または14炭素の三環式芳香族環系）、かつ各環の0、1、2、3、または4個の原子が置換基により置換されていてもよい、6～20個の炭素の単環式、二環式、三環式、または多環式基を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インダセニル、およびテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【００４５】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、3～20個の環炭素、好ましくは3～16個の環炭素、より好ましくは3～12個の環炭素または3～10個の環炭素または3～6個の環炭素を有する環状炭化水素基を含み、シクロアルキル基は置換されていてもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるがそれに限定されるわけではない。シクロアルキルは、複数の縮合および/または架橋環を含んでもよい。縮合/架橋シクロアルキルの非限定的な例としては、ビシクロ［1.1.0］ブタン、ビシクロ［2.1.0］ペンタン、ビシクロ［1.1.1］ペンタン、ビシクロ［3.1.0］ヘキサン、ビシクロ［2.1.1］ヘキサン、ビシクロ［3.2.0］ヘプタン、ビシクロ［4.1.0］ヘプタン、ビシクロ［2.2.1］ヘプタン、ビシクロ［3.1.1］ヘプタン、ビシクロ［4.2.0］オクタン、ビシクロ［3.2.1］オクタン、およびビシクロ［2.2.2］オクタンなどが挙げられる。シクロアルキルとしてはまた、スピロ環式環（例えば、2つの環がただ1つの原子を通じて接続されたスピロ環式二環）が挙げられる。スピロ環式シクロアルキルの非限定的な例としては、スピロ［2.2］ペンタン、スピロ［2.5］オクタン、スピロ［3.5］ノナン、スピロ［3.5］ノナン、スピロ［3.5］ノナン、スピロ［4.4］ノナン、スピロ［2.6］ノナン、スピロ［4.5］デカン、スピロ［3.6］デカン、およびスピロ［5.5］ウンデカンなどが挙げられる。

【００４６】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書において使用される場合、3～20個の環炭素、好ましくは3～16個の環炭素、より好ましくは3～12個の環炭素または3～10個の環炭素または3～6個の環炭素を有する部分的に不飽和の環状炭化水素基を含み、シクロアルケニル基は置換されていてもよい。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられるがそれに限定されるわけではない。シクロアルケニル基は任意の飽和度を有してもよいが、但し、環系中の環のいずれも芳香族ではなく、かつシクロアルケニル基は全体的に完全には飽和していない。シクロアルケニルは、複数の縮合環および/または架橋環および/またはスピロ環式環を含んでもよい。

【００４７】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において使用される場合、5～20個の環原子、代替的に5、6、9、10、または14個の環原子を有し、かつ環式アレイ中で共有された6、10、または14個のパイ電子を有する単環式、二環式、三環式、または多環式基を意味し、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり（但し、ヘテロ原子を含有する環、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、例えば、テトラヒドロキノリルである必要はない）、かつ系中の少なくとも1つの環が、N、O、およびSからなる群より独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基は、非置換であってもよいか、または1つもしくは複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアロリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド［2,3-d］ピリミジニル、ピロロ［2,3-b］ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ［2,3-c］ピリジニル、ピラゾロ［3,4-b］ピリジニル、ピラゾロ［3,4-c］ピリジニル、ピラゾロ［4,3-c］ピリジン、ピラゾロ［4,3-b］ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2,3-ジヒドロ

ベンゾ［b］［1,4］ジオキシン、ベンゾ［d］［1,3］ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンゾ［b］［1,4］オキサチイン、イソインドリン、およびその他が挙げられる。一部の態様では、ヘテロアリールは、チエニル、ピリジニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソインドリニル、ピラニル、ピラジニル、およびピリミジニルより選択される。

【００４８】

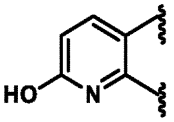
「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合に1～3個のヘテロ原子、二環式の場合に1～6個のヘテロ原子、または三環式もしくは多環式の場合に1～9個のヘテロ原子を有する3～16個の環原子を有する、単環式、二環式、三環式、または多環式の非芳香族環系（例えば、5～8員の単環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式環系）を指し、該ヘテロ原子が、O、N、またはSより選択され（例えば、炭素原子および単環式、二環式、または三環式の場合にN、O、またはSのそれぞれ1～3、1～6、または1～9個のヘテロ原子）、各環の0、1、2または3個の原子が置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクリル基の例としては、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、およびテトラヒドロフラニルなどが挙げられる。ヘテロシクリルは、複数の縮合環および架橋環を含んでもよい。縮合/架橋ヘテオロシクリル（heteorocyclyl）の非限定的な例としては、2-アザビシクロ［1.1.0］ブタン、2-アザビシクロ［2.1.0］ペンタン、2-アザビシクロ［1.1.1］ペンタン、3-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン、5-アザビシクロ［2.1.1］ヘキサン、3-アザビシクロ［3.2.0］ヘプタン、オクタヒドロシクロペンタ［c］ピロール、3-アザビシクロ［4.1.0］ヘプタン、7-アザビシクロ［2.2.1］ヘプタン、6-アザビシクロ［3.1.1］ヘプタン、7-アザビシクロ［4.2.0］オクタン、2-アザビシクロ［2.2.2］オクタン、3-アザビシクロ［3.2.1］オクタン、2-オキサビシクロ［1.1.0］ブタン、2-オキサビシクロ［2.1.0］ペンタン、2-オキサビシクロ［1.1.1］ペンタン、3-オキサビシクロ［3.1.0］ヘキサン、5-オキサビシクロ［2.1.1］ヘキサン、3-オキサビシクロ［3.2.0］ヘプタン、3-オキサビシクロ［4.1.0］ヘプタン、7-オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン、6-オキサビシクロ［3.1.1］ヘプタン、7-オキサビシクロ［4.2.0］オクタン、2-オキサビシクロ［2.2.2］オクタン、および3-オキサビシクロ［3.2.1］オクタンなどが挙げられる。ヘテロシクリルとしてはまた、スピロ環式環（例えば、2つの環がただ1つの原子を通じて接続されたスピロ環式二環）が挙げられる。スピロ環式ヘテロシクリルの非限定的な例としては、2-アザスピロ［2.2］ペンタン、4-アザスピロ［2.5］オクタン、1-アザスピロ［3.5］ノナン、2-アザスピロ［3.5］ノナン、7-アザスピロ［3.5］ノナン、2-アザスピロ［4.4］ノナン、6-アザスピロ［2.6］ノナン、1,7-ジアザスピロ［4.5］デカン、7-アザスピロ［4.5］デカン、2,5-ジアザスピロ［3.6］デカン、3-アザスピロ［5.5］ウンデカン、2-オキサスピロ［2.2］ペンタン、4-オキサスピロ［2.5］オクタン、1-オキサスピロ［3.5］ノナン、2-オキサスピロ［3.5］ノナン、7-オキサスピロ［3.5］ノナン、2-オキサスピロ［4.4］ノナン、6-オキサスピロ［2.6］ノナン、1,7-ジオキサスピロ［4.5］デカン、2,5-ジオキサスピロ［3.6］デカン、1-オキサスピロ［5.5］ウンデカン、3-オキサスピロ［5.5］ウンデカン、および3-オキサ-9-アザスピロ［5.5］ウンデカンなどが挙げられる。

【００４９】

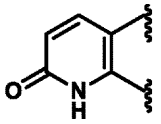
加えて、本態様の化合物を構成する原子は、そのような原子の全ての同位体形態を含むことが意図される。同位体は、本明細書において使用される場合、同じ原子数を有するが異なる質量数を有する原子を含む。非限定的に一般の例として、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては^{13}Cおよび^{14}Cが挙げられる。

【００５０】

加えて、本明細書に包括的または具体的に開示される化合物は、全ての互変異型を含むことが意図される。そのため、例として、部分:



を含有する化合物は、部分:



を含有する互変異型を包含する。同様に、ヒドロキシルで置換されていてもよいと記載されるピリジニルまたはピリミジニル部分は、ピリドンまたはピリミドン互変異型を包含する。

【００５１】

本発明の1つまたは複数の態様の詳細は、添付の図面および以下の説明に示される。本発明の他の特徴および利点は、説明および図面から、ならびに請求項から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【００５２】

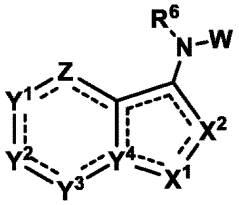
詳細な説明

本開示は、STING（Stimulator of Interferon Gene）を阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化学的実体（化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶および/もしくは組合せ薬物）を特徴とする。化学的実体は、例えば、対象（例えば、ヒト）における状態、疾患、または障害（例えば、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する状態、疾患、または障害を治療するために有用である。本開示はまた、該化学的実体を含有する組成物、ならびに該化学的実体を使用および作製する方法を特徴とする。

【００５３】

式Iの化合物

一局面では、式（I）またはその薬学的に許容される塩の化合物は、



式(I)

またはその薬学的に許容される塩もしくはその互変異性体が特徴とされ、

式（I）中、

Zは、結合、CR^1、$C(R^3)_2$、N、およびNR^2からなる群より選択され；

Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれは、O、S、CR^1、$C(R^3)_2$、N、およびNR^2からなる群より独立して選択され；

Y^4はCまたはNであり；

X^1は、O、S、N、NR^2、およびCR^1からなる群より選択され；

X^2は、O、S、N、NR^4、およびCR^5からなる群より選択され；

各

は独立して単結合または二重結合であり、但し、Y^4、X^1、およびX^2を含む5員環はヘテロアリールであり；

Wは下記（A）または（B）に従って定義され：

（A）

WはQ^1-Q^2-Aであり、ここで、

Q^1は、

（a）1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよいフェニル、ならびに

（b）5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい、ヘテロアリール

からなる群より選択され、

Q^2は、結合、-NH-、-N（$C_{1～3}$アルキル）-、-O-、-C（＝O）、および-S（O）$_{0～2}$-からなる群より選択され、

Aは、

（i）-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}であって、

・nが0もしくは1であり、

・Y^{A1}が、1～6個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキレンであり、かつ

・Y^{A2}が、

（a）1～4個のR^bで置換されていてもよい$C_{3～20}$シクロアルキル、

（b）1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～20}$アリール、

（c）5～20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、ヘテロアリール、もしくは

（d）3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、ヘテロシクリル

である、

-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}、

または

（ii）-Z^1-Z^2-Z^3であって、

・Z^1が、1～4個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレンであり、

・Z^2が、-N（H）-、-N（R^d）-、-O-、もしくは-S-であり、かつ

・Z^3が、1～4個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～7}$アルキルである、

-Z^1-Z^2-Z^3、

または

（iii）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル

である、

または、

（B）

Wは、

（a）1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～20}$二環式もしくは多環式アリール、ならびに

（b）7～20個の環原子を含む二環式もしくは多環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式もしくは多環式ヘテロアリール

からなる群より選択される；

R^1の各出現は、

・H、

・ハロ、
・シアノ、
・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、
・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルケニル、
・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル、
・$C_{1～4}$ハロアルキル、
・$C_{1～4}$アルコキシ、
・$C_{1～4}$ハロアルコキシ、
・-L^3-L^4-R^i、
・-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、
・-S（O）（＝NH）（$C_{1～4}$アルキル）、
・SF_5、
・-NR^eR^f、
・-OH、
・オキソ、
・-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、
・-$C_{1～4}$チオアルコキシ、
・-NO_2、
・-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）、
・-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）、
・-C（＝O）OH、および
・-C（＝O）N（R’）（R’’）
からなる群より独立して選択されるか、

または、隣接する原子上の一対のR^1が、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

R^2の各出現は、
（i）1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、
（ii）$C_{3～6}$シクロアルキル、
（iii）3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択される、ヘテロシクリル、
（iv）$C_{6～10}$アリール、
（v）5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択される、ヘテロアリール、
（vi）-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、
（vii）-C（O）O（$C_{1～4}$アルキル）、
（viii）-CON（R’）（R’’）、
（ix）-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、
（x）-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、
（xi）-OH、
（xii）$C_{1～4}$アルコキシ、ならびに
（xiii）H
からなる群より独立して選択されるか、

または、隣接する原子上の一対のR^1とR^2とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、（R^2が結合した窒素原子に加

えて）0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

R^3の各出現は、H;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-OH;-F;-Cl;-Br;-NR^eR^f;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;-C（＝O）N（R’）（R’’）;-S（O）$_2$（NR’R’’）;-S（O）$_2$（$C_{1～4}$アルキル）;シアノ;および1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキルより独立して選択されるか、または

同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成するか、または

一対のR^3が、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいか、または

または、隣接する原子上の一対のR^1とR^3とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいか、または

または、隣接する原子上の一対のR^2とR^3とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、（R^2が結合した窒素原子に加えて）0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

R^4は、Hおよび$C_{1～6}$アルキルより選択され；

R^5は、Hおよびハロより選択され；

R^6は、H;$C_{1～6}$アルキル;-OH;$C_{1～4}$アルコキシ;C（＝O）H;C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;CN;1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール;および5～10個の環原子を含むヘテロアリールより選択され、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよく；

R^{q1}の各出現は、

（a）ハロ、

（b）シアノ、

（c）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル、

（d）$C_{2～6}$アルケニル、

（e）$C_{2～6}$アルキニル、

（f）$C_{3～6}$シクロアルキル、

（g）$C_{1～4}$アルコキシ、

（h）$C_{1～4}$ハロアルコキシ、

（i）-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、

（j）-NR^eR^f、

（k）-OH、

（l）-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、

（ｍ）-Ｃ$_{1～4}$チオアルコキシ、
（ｎ）-ＮＯ$_2$、
（ｏ）-Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、
（ｐ）-Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、
（ｑ）-Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｒ）-Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）（Ｒ’’）、および
（ｓ）オキソ
からなる群より独立して選択され；

Ｒ^{a}の各出現は、-ＯＨ;-Ｆ;-Ｃｌ;-Ｂｒ;-ＮＲ^{e}Ｒ^f;Ｃ$_{1～4}$アルコキシ;Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ;-Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;-Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;-Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ;-ＣＯＮ（Ｒ’）（Ｒ’’）;-Ｓ（Ｏ）$_2$（ＮＲ’Ｒ’’）;-Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;シアノ;および1～4個の独立して選択されるＣ$_{1～4}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

Ｒ^{b}の各出現は、1～6個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されていてもよいＣ$_{1～10}$アルキル;Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル;-ＯＨ;オキソ;-Ｆ;-Ｃｌ;-Ｂｒ;-ＮＲ^{e}Ｒ^f;Ｃ$_{1～4}$アルコキシ;Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ;-Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;-Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;-Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ;-Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）（Ｒ’’）;-Ｓ（Ｏ）$_2$（ＮＲ’Ｒ’’）;-Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;シアノ;および-Ｌ^1-Ｌ^2-Ｒ^{h}からなる群より独立して選択され；

Ｒ^{c}の各出現は、
（ａ）ハロ、（ｂ）シアノ、（ｃ）1～6個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されていてもよいＣ$_{1～10}$アルキル、（ｄ）Ｃ$_{2～6}$アルケニル、（ｅ）Ｃ$_{2～6}$アルキニル、（ｇ）Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、（ｈ）Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、（ｉ）-Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、（ｊ）-ＮＲ^{e}Ｒ^f、（ｋ）-ＯＨ、（ｌ）-Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（ＮＲ’Ｒ’’）、（ｍ）$_{1～4}$チオアルコキシ、（ｎ）-ＮＯ$_2$、（ｏ）-Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、（ｐ）-Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、（ｑ）-Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、（ｒ）-Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）（Ｒ’’）、（ｓ）$_1$-Ｌ^2-Ｒ^h、および（ｔ）オキソ
からなる群より独立して選択され；

Ｒ^{d}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、-Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、-Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、-ＣＯＮ（Ｒ’）（Ｒ’’）、-Ｓ（Ｏ）$_2$（ＮＲ’Ｒ’’）、-Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、-ＯＨ、およびＣ$_{1～4}$アルコキシからなる群より選択され；

Ｒ^{e}およびＲ^{f}の各出現は、Ｈ;ハロ、ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、およびＣＮよりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル;Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル;Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル;-Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;-Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;-ＣＯＮ（Ｒ’）（Ｒ’’）;-Ｓ（Ｏ）$_2$（ＮＲ’Ｒ’’）;-Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～4}$アルキル）;-ＯＨ;ならびにＣ$_{1～4}$アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または、Ｒ^{e}およびＲ^{f}は、それぞれが結合している窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、環が、（ａ）ＨおよびＣ$_{1～3}$アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換された1～7個の環炭素原子、ならびに（ｂ）Ｎ（Ｒ^d）、ＮＨ、Ｏ、およびＳからなる群よりそれぞれが独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子（Ｒ^{e}およびＲ^{f}に結合した窒素原子に加えて）を含み；

-Ｌ^{1}は、結合、または、ハロ、ＮＲ^{e}Ｒ^f、ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、およびＣＮからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキレンであり；

-Ｌ^{2}は、-Ｏ-、-Ｎ（Ｈ）-、-Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$-、または結合であり；

Ｒ^{h}は、
・ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{1～4}$アルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3～8}$シクロアルキル（但し、ある特定の態様では、Ｒ^{h}が、Ｃ$_{1～4}$アルキルより独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3～6}$シクロアルキルである場合、-Ｌ^{1}は結合であるか、または-Ｌ^{2}は、-Ｏ-、-Ｎ（Ｈ）-、もしくは-Ｓ-である）、

・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、ヘテロシクリル、

・5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、ヘテロアリール、ならびに

・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール

より選択され；

-L^3は、結合;ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレン;CH＝CH;またはC≡Cであり；

-L^4は、-O-、-N（H）-、-S（O）$_{0～2}$-、または結合であり；

R^iは、

・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキル、

・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、ヘテロシクリル、

・5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、ヘテロアリール、ならびに

・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール

より選択され；かつ

R’およびR’’の各出現は、$H_{1～4}$アルキル、ならびに、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルより選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールからなる群より独立して選択されるか、または、R’およびR’’は、それぞれが結合している窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、環が、（a）HおよびC$_{1～3}$アルキルからなる群より独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換された1～7個の環炭素原子、ならびに（b）N（H）、N（$C_{1～6}$アルキル）、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子（R’およびR’’に結合した窒素原子に加えて）を含む。

【００５４】

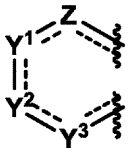
可変記号Z、Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4

一部の態様では、Z、Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4を含む環は芳香族である。

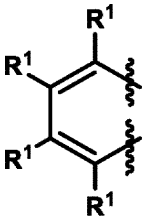
【００５５】

一部の態様（例えばZ、Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4を含む環が芳香族である場合）では、Zは、CR^1、N、およびNR^2からなる群より選択される。

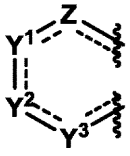
【００５６】
ある特定の態様では、ＺはＣＲ^{1}である。一部の態様（例えば、Ｚが、ＣＲ^{1}、Ｎ、およびＮＲ^{2}からなる群より選択される場合（例えば、ＺがＣＲ^{1}である場合））では、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のそれぞれは、ＣＲ^{1}、Ｎ、およびＮＲ^{2}（例えば、ＣＲ^{1}およびＮ）からなる群より独立して選択される。ある特定の態様（例えば、Ｚが、ＣＲ^{1}、Ｎ、およびＮＲ^{2}からなる群より選択される場合（例えば、ＺがＣＲ^{1}である場合））では、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のそれぞれは、独立してＣＲ^{1}である。
【００５７】
ある特定の態様では、



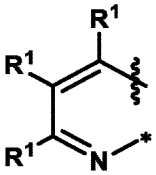
部分は



である。
【００５８】
ある特定の態様（例えば、Ｚが、ＣＲ^{1}、Ｎ、およびＮＲ^{2}からなる群より選択される場合（例えば、ＺがＣＲ^{1}である場合））では、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のうちの１～２つは独立してＮまたはＮＲ^{2}（例えば、Ｎ）である。
【００５９】
ある特定の態様（例えば、Ｚが、ＣＲ^{1}、Ｎ、およびＮＲ^{2}からなる群より選択される場合（例えば、ＺがＣＲ^{1}である場合））では、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のうちの１つはＮまたはＮＲ^{2}（例えば、Ｎ）である。
【００６０】
ある特定の態様（例えば、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のうちの１～２（例えば、１）つが独立してＮまたはＮＲ^{2}（例えば、Ｎ）である場合）では、残りのＹ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}のそれぞれは、独立して選択されるＣＲ^{1}である。
【００６１】
ある特定の態様では、

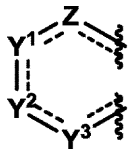


部分は

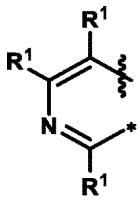
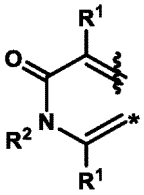


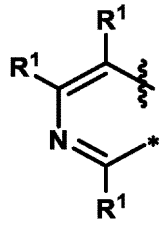
であり、アステリスクはＹ^{4}への結合点を表す。

【００６２】
ある特定の態様では、

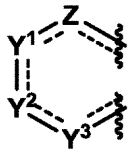


部分は

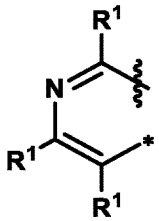

または

(例えば


)

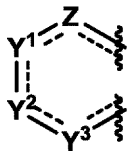
であり、アステリスクはＹ４への結合点を表す。
【００６３】
ある特定の態様では、



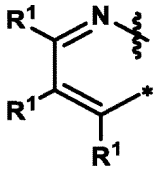
部分は



であり、アステリスクはＹ４への結合点を表す。
【００６４】
一部の態様（例えば、Ｚ、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、およびＹ４を含む環が芳香族である場合）では、ＺはＮである。
【００６５】
一部の態様（例えば、ＺがＮである場合）では、Ｙ１、Ｙ２、およびＹ３のそれぞれは、ＣＲ１およびＮからなる群より独立して選択される。
【００６６】
ある特定の態様では、Ｙ１、Ｙ２、およびＹ３のそれぞれは独立してＣＲ１である（例えば、



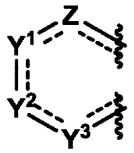
部分は



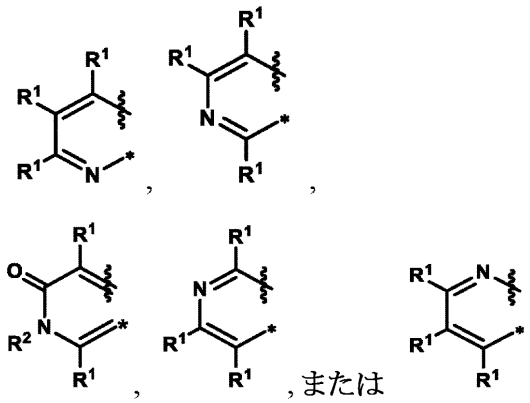
であり、アステリスクはY4への結合点を表す）。

【００６７】

ある特定の態様では、



部分は



であり、アステリスクはY4への結合点を表す。

【００６８】

一部の態様（例えば、Z、Y1、Y2、Y3、およびY4を含む環が芳香族である場合）では、Zは結合である。

【００６９】

これらのある特定の態様では、Y1は、CR1、N、O、およびS（例えば、CR1、N、およびS）からなる群より選択される。

【００７０】

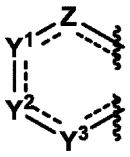
ある特定の態様（Zが結合であり、かつZ、Y1、Y2、Y3、およびY4を含む環が芳香族である場合）では、Y2は、CR1およびNR2からなる群より選択される。

【００７１】

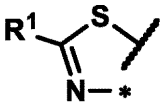
ある特定の態様（Zが結合であり、かつZ、Y1、Y2、Y3、およびY4を含む環が芳香族である場合）では、Y3は、CR1、N、O、およびS（例えば、CR1、N、およびS）からなる群より選択される。

【００７２】

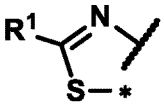
ある特定の態様では、



部分は



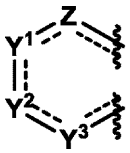
または



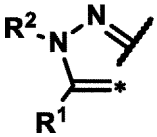
であり、アステリスクはY4への結合点を表す。

【００７３】

ある特定の態様では、



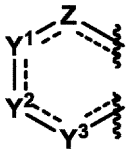
部分は



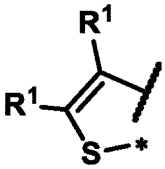
であり、アステリスクはY4への結合点を表す。

【００７４】

ある特定の態様では、



部分は



であり、アステリスクはY4への結合点を表す。

【００７５】

一部の態様では、Z、Y1、Y2、Y3、およびY4を含む環は部分飽和である。

【００７６】

これらのある特定の態様では、ZはC（R3）2または結合である（例えば、ZはC（R3）2である）。

【００７７】

ある特定の態様（Z、Y1、Y2、Y3、およびY4を含む環が部分飽和である場合）では、Y1、Y2、およびY3のそれぞれは、C（R3）2、O、NR2、およびSからなる群より独立して選択される。

【００７８】

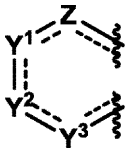
これらのある特定の態様では、Y^1、Y^2、およびY^3のうちの1つ（例えば、Y^1またはY^2）は独立してOまたはNR^2であり、かつ残りのY^1、Y^2、およびY^3のそれぞれは、独立して選択される$C(R^3)_2$である。

【００７９】

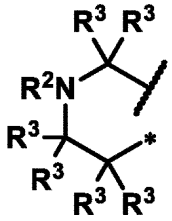
前記のある特定の態様では、Y^1はOまたはNR^2（例えば、NR^2）である。ある特定の他の態様では、Y^2はOまたはNR^2（例えば、O）である。

【００８０】

ある特定の態様では、



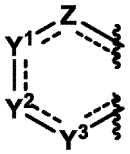
部分は



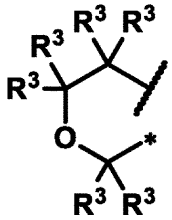
であり、アステリスクはY^4への結合点を表す。

【００８１】

ある特定の態様では、



部分は



であり、アステリスクはY^4への結合点を表す。

【００８２】

可変記号X^1およびX^2

一部の態様では、Y^4はCである。

【００８３】

一部の態様では、X^1はNR^2（例えば、NH）である。

【００８４】

一部の態様では、X^2はCR^5（例えば、CH）である。

【００８５】

一部の態様では、X^2はNである。

【００８６】

ある特定の態様では、Y^4はCであり、かつX^1はNR^2である。

【００８７】

ある特定の態様では、Y^4はCであり、X^1はNR^2（例えば、NH）であり、かつX^2はCR^5（例えば、CH）である。

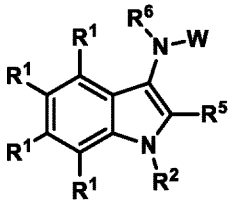
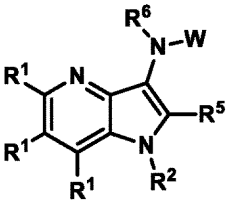
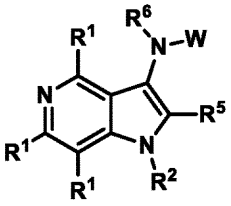
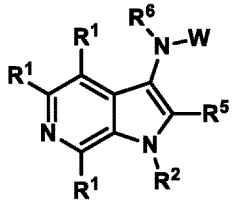
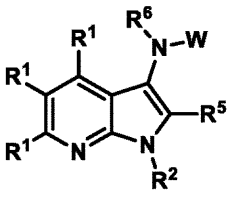
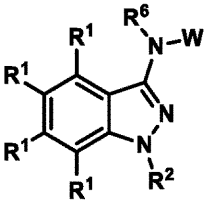
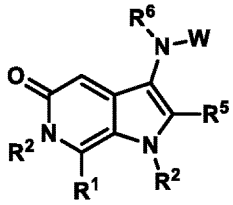
【００８８】

ある特定の態様では、Y^4はCであり、X^1はNHであり、かつX^2はCHである。

【００８９】

Z、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、X^1、およびX^2の非限定的な組合せ

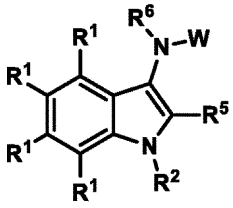
ある特定の態様では、化合物は、以下の式:


(Ia),

(Ib),

(Ic),

(Id),

(Ie),

(If), および

(Ig)

の化合物より選択される。

【００９０】

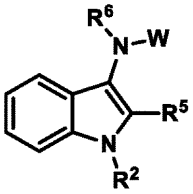
ある特定の態様では、化合物は、式（Ia）:


(Ia)

を有する。

【００９１】

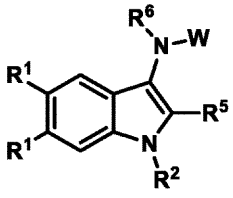
前記態様の非限定的な例として、化合物は、式（Ia-0）:


(Ia-0)

を有する。

【００９２】

前記態様の非限定的な例として、化合物は、式（Ia-1）:

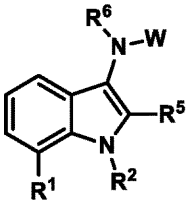


(Ia-1)

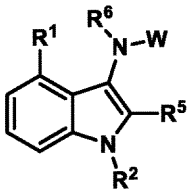
を有する。

【００９３】

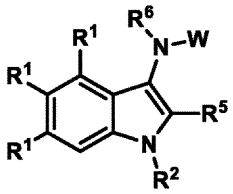
さらなる非限定的な例として、化合物は、式（Ia-2）、式（Ia-3）、式（Ia-4）、または式（Ia-5）：



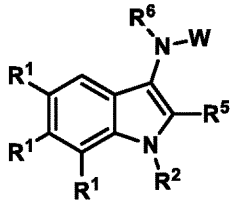
(Ia-2),



(Ia-3),



(Ia-4), または

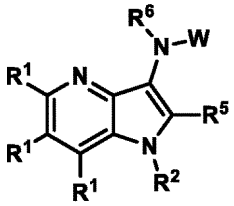


(Ia-5)

を有する。

【００９４】

ある特定の態様では、化合物は、式（Ib）：

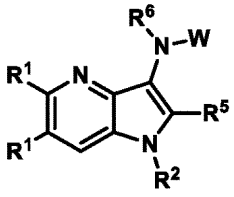


(Ib)

を有する。

【００９５】

前記態様の非限定的な例として、化合物は、式（Ib-1）：

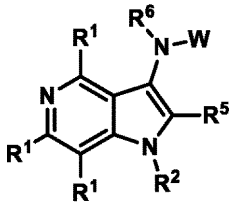


(Ib-1)

を有する。

【００９６】

ある特定の態様では、化合物は、式（Ic）：

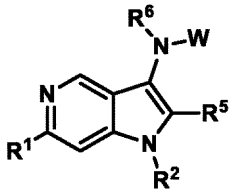


(Ic)

を有する。

【００９７】

前記態様の非限定的な例として、化合物は、式（Ｉｃ-１）：

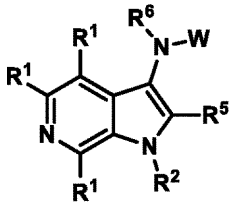


(Ic-1)

を有する。

【００９８】

ある特定の態様では、化合物は、式（Ｉｄ）：

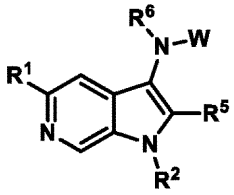


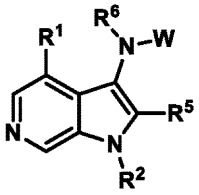
(Id)

を有する。

【００９９】

前記態様の非限定的な例として、化合物は式（Ｉｄ-１）または式（Ｉｄ-２）：



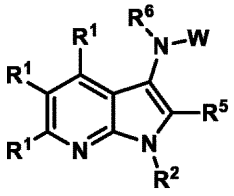
(Id-1) または 

(Id-2)

を有する。

【０１００】

ある特定の態様では、化合物は、式（Ｉｅ）：

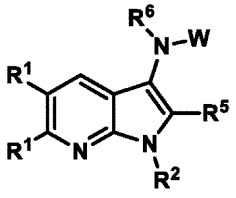


(Ie)

を有する。

【０１０１】

前記態様の非限定的な例として、化合物は、式（Ｉｅ-１）：

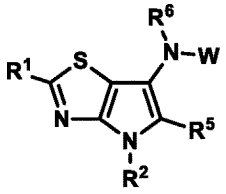


(Ie-1)

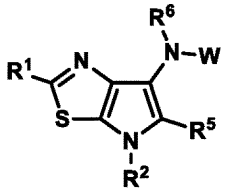
を有する。

【０１０２】

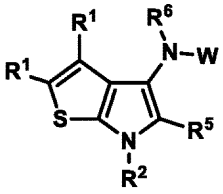
ある特定の態様では、化合物は、以下の式:



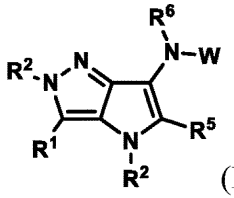
(Ih),



(Ii),



(Ij), および

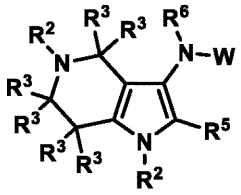


(Ik)

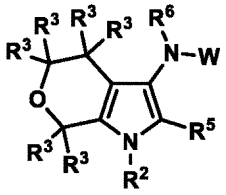
の化合物より選択される。

【０１０３】

ある特定の態様では、化合物は、以下の式:



(Ik) および



(Il)

の化合物より選択される。

【０１０４】

可変記号R^1

一部の態様では、R^1は、H;ハロ;シアノ;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルケニル;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル;$C_{1～4}$ハロアルキル;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-L^3-L^4-R^i;-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）;-S（O）（＝NH）（$C_{1～4}$アルキル）;SF_5;-NR^eR^f;-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）;$C_{1～4}$チオアルコキシ;-NO_2;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;および-C（＝O）N（R’）（R’’）からなる群より選択される。

【０１０５】

一部の態様では、R^1の0～3（例えば、0、1、2、または3（例えば、0、1、または2））個の出現はH以外であり、かつR^1の残りの出現のそれぞれはHである。ある特定の態様では、R^1の各出現はHである。ある特定の態様では、R^1の1～3（例えば、1、2、または3（例えば、1または2））個の出現はH以外である。

【０１０６】

ある特定の態様では、R^1の1個の出現はハロ（例えば、FまたはCl（例えば、F））である。

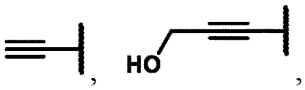
【０１０７】

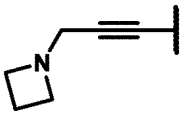
ある特定の態様では、R^1の1個の出現は、1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル（例えば、$C_{1～3}$アルキル）である。これらのある特定の態様では、R^aは、OH、NR^eR^f、C（＝O）OH、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシより選択される。前記態様の非限定的な例として、R^1は、メチル、イソプロピル、CH_2OH、C（O

H）Me_2、CH（Me）（OMe）、CH_2C（＝O）OH、CH_2C（＝O）NHMe、およびCH_2C（＝O）NH（CH_2CH_2OH）からなる群より選択される。

【０１０８】

ある特定の態様では、R^1の１個の出現は、１～２個のR^aでそれぞれが置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニルまたは$C_{2～6}$アルケニル（例えば、１～２個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル）である。これらのある特定の態様では、R^aは、OH、NR^eR^f、C（＝O）OH、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシより選択される。前記態様の非限定的な例として、R^1の１個の出現は、


, および



からなる群より選択される。

【０１０９】

ある特定の態様では、R^1の１個の出現は、-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）（例えば、-C（＝O）Me）またはCNである。ある特定の態様では、R^1の１個の出現は、C（＝O）N（R’）（R’’）（例えば、C（＝O）NHMeまたはC（＝O）N_2Meである。ある特定の態様では、R^1の１個の出現は$C_{1～4}$ハロアルキル（例えば、CF_3またはCH_2CF_3）である。ある特定の態様では、R^1の１個の出現は、S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）またはS（O）（＝NH）（$C_{1～4}$アルキル）（例えば、S（O）$_2$MeまたはS（O）（＝NH）（Me））である。ある特定の態様では、R^1の１個の出現はSF_5である。ある特定の態様では、R^1の１個の出現は-NR^eR^f（例えば、NHS（O）$_2$（$C_{1～4}$アルキル（例えば、NHS（O）$_2$Me））である。

【０１１０】

ある特定の態様では、R^1の１個の出現は-L^3-L^4-R^iである。

【０１１１】

これらのある特定の態様では、R^iは、

・５～１０個の環原子を含むヘテロアリールであって、１～４個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される１～４個の置換基で置換されていてもよい、ヘテロアリール、ならびに

・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される１～４個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール

からなる群より選択される。

【０１１２】

前記のある特定の態様では、R^iは、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される１～４個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールである。前記態様の非限定的な例として、R^iは、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される１～４個の置換基で置換されていてもよいC_6アリールである（例えば、R^iは無置換フェニルである）。

【０１１３】

ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、R^iは、５～１０（例えば、５～６）個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、１～４（例えば、１～２）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、

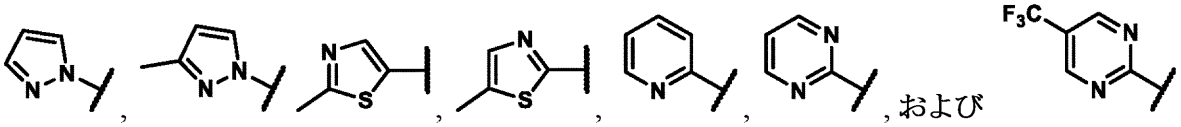
およびC1～4ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい。

【０１１４】

これらのある特定の態様（R1が-L3-L4-Riである場合）では、Riは、ハロ、C1～4アルキル、およびC1～4ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基でそれぞれが置換されていてもよいピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、およびピラゾリルより選択される。

【０１１５】

前記態様の非限定的な例として、Riは



より選択される。

【０１１６】

ある特定の態様（R1が-L3-L4-Riである場合）では、Riは、

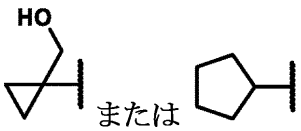
・ハロ、C1～4アルキル、ヒドロキシC1～4アルキル、およびC1～4ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル、ならびに

・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびS（O）0～2からなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、ハロ、C1～4アルキル、ヒドロキシC1～4アルキル、およびC1～4ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

からなる群より選択される。

【０１１７】

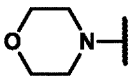
これらのある特定の態様では、Riは、ハロ、C1～4アルキル、ヒドロキシC1～4アルキル、およびC1～4ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4（例えば、1～2）個の置換基で置換されていてもよいC3～8シクロアルキルである。前記態様の非限定的な例として、Riは



である。

【０１１８】

ある特定の態様（R1が-L3-L4-Riである場合）では、Riは、ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは3～8個の環原子を含み、1～3（例えば1～2）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびS（O）0～2からなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、ハロ、C1～4アルキル、ヒドロキシC1～4アルキル、およびC1～4ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい。前記態様の非限定的な例として、Riは



である。

【０１１９】

ある特定の態様（R1が-L3-L4-Riである場合）では、-L3は結合である。ある特定の

態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^3は$C_{1\sim3}$アルキレン（例えば、CH_2）である。ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^3は、ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1\sim4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換された$C_{1\sim3}$アルキレンである。前記態様の非限定的な例として、-L^3は-CH（NMe_2）-である。

【０１２０】

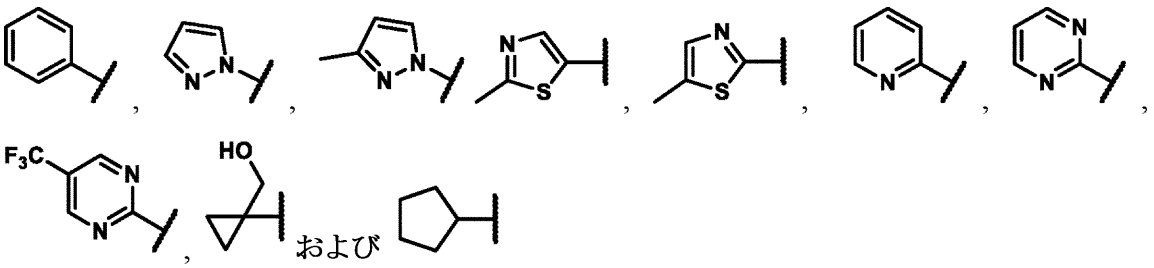
ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^4は結合である。ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^4は-O-または-S-である。

【０１２１】

ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^3は結合であり、かつ-L^4は結合である。ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^3は$C_{1\sim3}$アルキレンであり、かつ-L^4は結合である。ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^3は、ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1\sim4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキレンであり、かつ-L^4は結合である。ある特定の態様（R^1が-L^3-L^4-R^iである場合）では、-L^3は結合であり、かつ-L^4は-O-または-S-である。

【０１２２】

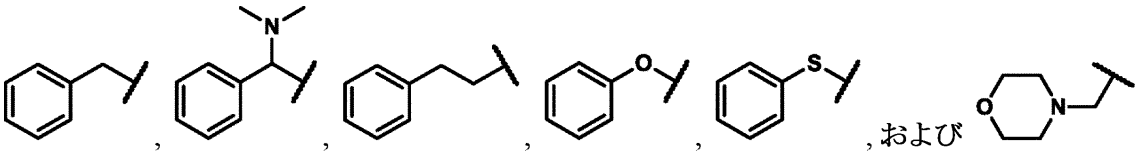
R^1が-L^3-L^4-R^iである場合の非限定的な例として、R^1は



からなる群より選択される。

【０１２３】

R^1が-L^3-L^4-R^iである場合のさらなる非限定的な例として、R^1は



からなる群より選択される。

【０１２４】

R^1の1個の出現の前記態様の1つまたは複数では、残りの各R^1はHである。

【０１２５】

R^1の1個の出現の前記態様の1つまたは複数では、R^1の他の1個または2個の出現は独立してハロ（例えば、F）または$C_{1\sim4}$アルキルであり、かつ残りの各R^1はHである。

【０１２６】

<u>可変記号R^2</u>

一部の態様では、R^2はHである。

【０１２７】

ある特定の態様では、X^1がNR^2である場合、X^1のR^2基はHである。

【０１２８】

一部の態様では、R^2は、1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル（例えば、無置換$C_{1\sim3}$アルキル）であるか、またはR^2は$C_{1\sim4}$ハロアルキル（例えば、CH_2CF_3）である。

【０１２９】

一部の態様では、R^2は-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）（例えば、C（O）Me）である。

【０１３０】

一部の態様では、R^2は$C_{6～10}$アリール（例えば、フェニル）である。

【０１３１】

可変記号R^3

一部の態様では、R^3の各出現は、H;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-OH;-F;-Cl;-NR^eR^f;$C_{1～4}$アルコキシ;および$C_{1～4}$ハロアルコキシより独立して選択されるか、または

同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成する。

【０１３２】

一部の態様では、R^3の各出現は、独立してH、$C_{1～6}$アルキル、もしくは$C_{1～4}$ハロアルキルであるか、または、同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成する。

【０１３３】

可変記号R^5

一部の態様では、R^5はHである。

【０１３４】

一部の態様では、R^5はハロである。

【０１３５】

可変記号R^6

一部の態様では、R^6はHである。

【０１３６】

一部の態様では、R^6は$C_{1～6}$アルキル（例えば、C_1、C_2、またはC_3アルキル）である。

【０１３７】

可変記号W

Wが（A）に従って定義される通りである場合の態様

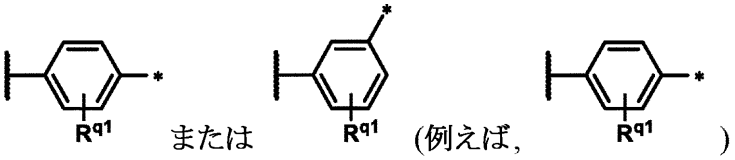
一部の態様では、Wは（A）に従って定義される。

【０１３８】

ある特定の態様では、Q^1は、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよいフェニルである。

【０１３９】

ある特定の態様では、Q^1は



であり、アステリスクはQ^2の結合点を表す。

【０１４０】

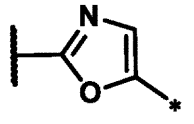
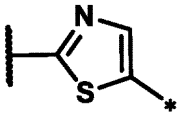
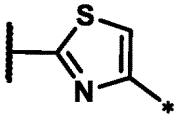
ある特定の態様では、Q^1は、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい。

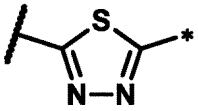
【０１４１】

これらのある特定の態様では、Q^1は、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい（例えば、Q^1は、オキサゾリル、チアゾリル、またはチアジアゾリルである）。

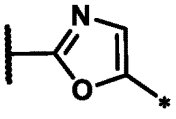
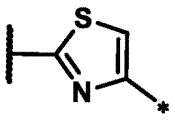
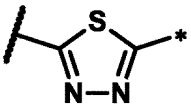
【０１４２】

前記のある特定の態様では、Q^1は、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよく、Q^1の1個の環原子がSまたはO（例えば、S;または例えば、O）である。前記態様の非限定的な例として、Q^1は、


,

,

および



からなる群より選択され、アステリスクはQ^2の結合点を表す。前記態様の非限定的な例として、Q^1は、



および


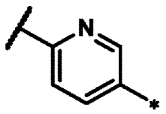
からなる群より選択され、アステリスクはQ^2の結合点を表す。

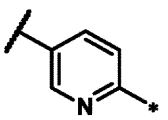
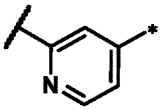
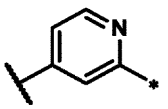
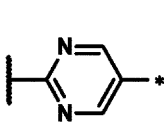
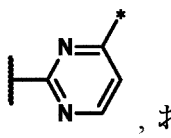
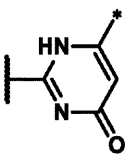
【０１４３】

ある特定の態様（Q^1が、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい場合）では、Q^1は、6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3（例えば、1～2）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい。

【０１４４】

これらのある特定の態様では、Q^1は、1～2個の独立して選択されるR^{q1}でそれぞれが置換されていてもよいピリジルまたはピリミジニルである。前記態様の非限定的な例として、Q^1は、


,


,

,

,

,

, および


からなる群より選択され、これらのそれぞれは1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよく、アステリスクはQ^2の結合点を表す。

【０１４５】

ある特定の態様では、各R^{q1}は、ハロ;シアノ;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル（例えば、無置換$C_{1～10}$アルキル）;$C_{3～6}$シクロアルキル;およびオキソからなる群より独立して選択される。

【０１４６】

ある特定の態様では、Q^2は結合である。

【０１４７】

ある特定の他の態様では、Q^2は、-O-、-NH-、または-S（O）$_{0～2}$である（例えば、Q^2は-O-であるか;またはQ^2は-NH-であるか;またはQ^2は-S（O）$_2$-である）。

【０１４８】

ある特定の態様では、Aは-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}である。

【０１４９】

これらのある特定の態様では、nは0である。

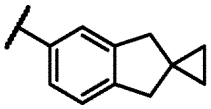
【０１５０】

他の態様では、nは1である。これらのある特定の態様では、Y^{A1}は、1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキレンである。

【０１５１】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールであり、例えばY^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよいC_6アリールであるか、または

Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～15}$二環式もしくは三環式アリールであり、例えばY^{A2}は、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダセニル、もしくは、



などの1’,3’-ジヒドロスピロ［シクロプロパン-1,2’-インデン］であり、これらのそれぞれは1～3個のR^cで置換されていてもよい。

【０１５２】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールである。

【０１５３】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよいC_6アリールである（例えば、Y^{A2}は無置換フェニルであるか、またはY^{A2}は、1～3（例えば、1、2、もしくは3）個のR^cで置換されたフェニルである）。

【０１５４】

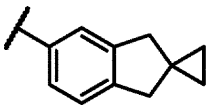
ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されたフェニルであり、1個のR^cは、Y^{A1}への結合点に対してパラ位の環炭素に存在する。

【０１５５】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されたフェニルであり、1～2個のR^cは、Y^{A1}への結合点に対してメタの環炭素にある。

【０１５６】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～15}$二環式または三環式アリール（例えば、1～3個のR^cでそれぞれが置換されていてもよい、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダセニル、または、1’,3’-ジヒドロスピロ［シクロプロパン-1,2’-インデン］（例えば、



））である。

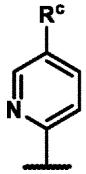
【０１５７】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、5～14個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～

4個の独立して選択されるR^{c}で置換されていてもよい。

【０１５８】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、6個の環原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジルまたはピリミジニル（例えば、ピリジル（例えば、



））であり、ここで、1～2個の環原子が窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～3個の独立して選択されるR^{c}で置換されていてもよい。

【０１５９】

ある特定の態様では、R^{c}の各出現は、（a）ハロ、（c）1～6個の独立して選択されるR^{a}で置換されていてもよいC$_{1～10}$アルキル、（d）C$_{2～6}$アルケニル、（e）C$_{2～6}$アルキニル、（g）C$_{1～4}$アルコキシ、（h）C$_{1～4}$ハロアルコキシ、（i）-S（O）$_{1～2}$（C$_{1～4}$アルキル）、（m）-C$_{1～4}$チオアルコキシ、（o）-C（＝O）（C$_{1～4}$アルキル）、および（s）-L^1-L^2-R^{h}からなる群より独立して選択される。

【０１６０】

前記態様の1つまたは複数では、R^{c}の1個の出現はハロである。

【０１６１】

ある特定の態様では、R^{c}の1個の出現は、1～6個の独立して選択されるR^{a}で置換されていてもよいC$_{1～10}$アルキルである。

【０１６２】

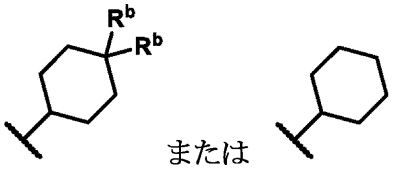
これらのある特定の態様では、R^{c}の1個の出現は無置換C$_{1～10}$アルキル（例えば、C$_2$、C$_3$、C$_4$、C$_5$、C$_6$、またはC$_{7～10}$）である。

【０１６３】

ある特定の態様（R^{c}の1個の出現が、1～6個の独立して選択されるR^{a}で置換されていてもよいC$_{1～10}$アルキルである場合）では、R^{c}の1個の出現は、1～6個の独立して選択されるR^{a}で置換されたC$_{1～10}$アルキルである。

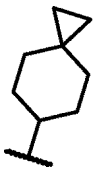
【０１６４】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～4個のR^{b}で置換されていてもよいC$_{3～10}$シクロアルキルである。これらのある特定の態様では、Y^{A2}は、1～4（例えば、1～2）個のR^{b}で置換されたC$_6$シクロアルキルである（例えば、Y^{A2}は



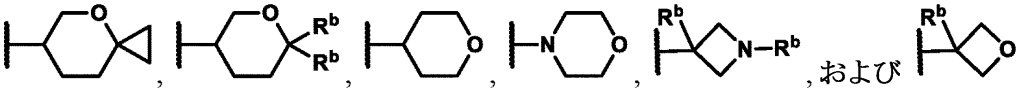
または

である）。ある特定の態様（Y^{A2}が、1～4個のR^{b}で置換されていてもよいC$_{3～10}$シクロアルキルである場合）では、Y^{A2}は、1～4個のR^{b}で置換されていてもよいC$_{8～10}$シクロアルキルである（例えば、Y^{A2}は

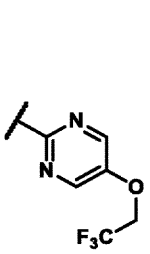
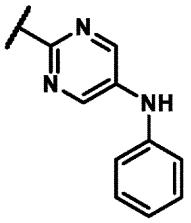
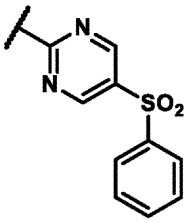
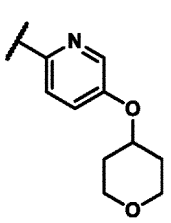
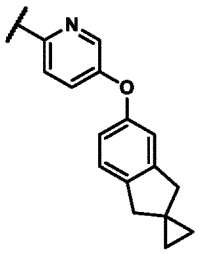
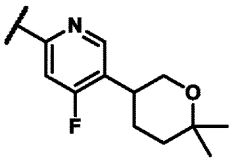
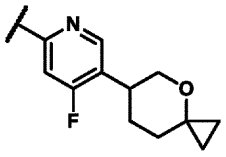
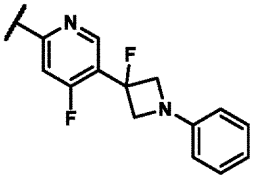
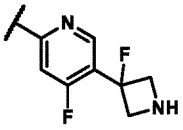
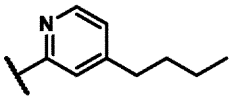
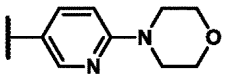
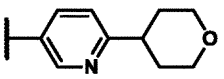
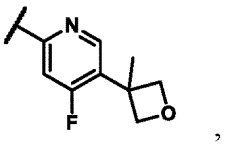
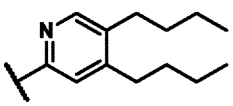
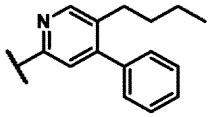
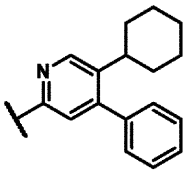
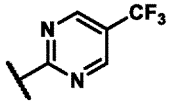
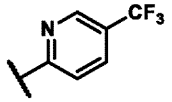
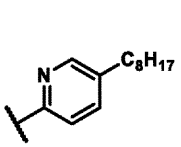
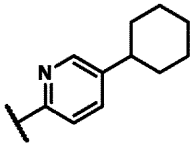
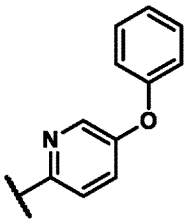
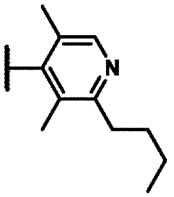
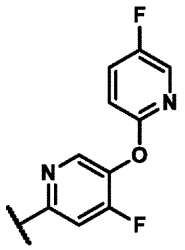
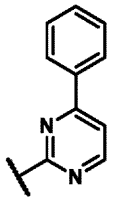
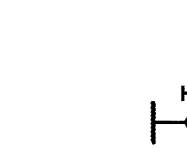


である）。

【０１６５】
ある特定の態様では、Y^{A2}は、３～１２個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、１～３個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（R^{d}）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環が、１～４個の独立して選択されるR^{b}で置換されていてもよい。これらのある特定の態様では、Y^{A2}は、４～１２（例えば、４～８）個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、１～３（例えば１～２）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（R^{d}）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環が、１～４個の独立して選択されるR^{b}で置換されていてもよい（例えば、Y^{A2}は、１～４個の独立して選択されるR^{b}でそれぞれが置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、モルホリニル、アゼチジニル、またはオキセタニルである）。前記態様の非限定的な例として、Y^{A2}は、


,および

からなる群より選択される。
【０１６６】
前記態様の１つまたは複数では、R^{b}の各出現は、１～６個の独立して選択されるR^{a}で置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-Ｆ;-Ｃｌ;-Ｂｒ;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-Ｃ（＝Ｏ）（$C_{1～4}$アルキル）;-Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$C_{1～4}$アルキル）;-Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）;シアノ;および-L^{1}-L^{2}-R^{h}からなる群より独立して選択される。
【０１６７】
ある特定の態様では、R^{b}の１個の出現は、１～６個の独立して選択されるR^{a}で置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである。これらのある特定の態様では、R^{b}の１個の出現は無置換$C_{1～10}$アルキル（例えば、C_{2}、C_{3}、C_{4}、C_{5}、C_{6}、または$C_{7～10}$）である。
【０１６８】
ある特定の態様では、R^{b}の１個の出現は-Ｆまたは-Ｃｌ（例えば、-Ｆ）である。
【０１６９】
ある特定の態様では、R^{b}の１個の出現は-L^{1}-L^{2}-R^{h}である。これらのある特定の態様では、L^{1}は結合である。ある特定の態様（R^{b}の１個の出現が-L^{1}-L^{2}-R^{h}である場合）では、L^{2}は結合である。ある特定の態様（R^{b}の１個の出現が-L^{1}-L^{2}-R^{h}である場合）では、R^{h}は、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される１～４個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキルである。ある特定の態様（R^{b}の１個の出現が-L^{1}-L^{2}-R^{h}である場合）では、R^{h}は、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、または$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される１～４個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール（例えば、C_{6}）である（例えば、R^{h}は無置換フェニルである）。
【０１７０】
ある特定の態様では、Ａは、１～６個の独立して選択されるR^{a}で置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである。ある特定の態様では、Ａは、１～６個の独立して選択されるR^{a}で置換されていてもよい$C_{4～10}$アルキルである。ある特定の態様では、Ａは、１～６個の独立して選択されるR^{a}で置換された$C_{1～10}$アルキル（例えば、CF_{3}）である。ある特定の態様では、Ａは、２～６個の独立して選択されるR^{a}で置換された$C_{1～3}$アルキルである。ある特定の態様では、Ａは無置換$C_{4～10}$アルキル（例えば、ブチル）である。
【０１７１】
Ｗが（Ａ）に従って定義される場合、Ｗの非限定的な例として、

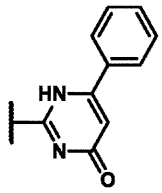

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

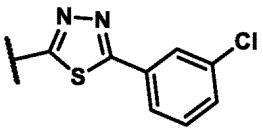
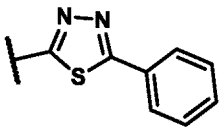
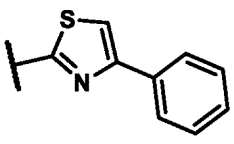
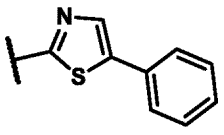
,

,

および

が挙げられる。

【０１７２】

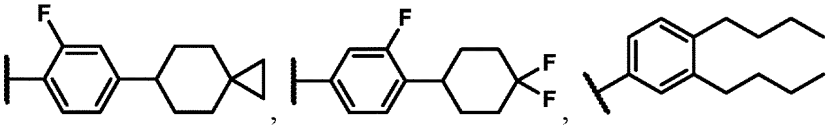
Ｗが（Ａ）に従って定義される場合、Ｗの非限定的な例として、


,

,

, および


も挙げられる。

【０１７３】

Ｗが（Ａ）に従って定義される場合、Ｗの非限定的な例として、



も挙げられる。

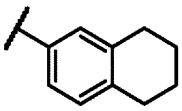
【０１７４】

Ｗが（Ｂ）に従って定義される通りである場合の態様

一部の態様では、Ｗは（Ｂ）に従って定義される。

【０１７５】

ある特定の態様では、Ｗは、１～４個のＲ^{c}で置換されていてもよいＣ$_{7}$～$_{20}$二環式または多環式アリールである。ある特定の態様では、Ｗは、１～４個のＲ^{c}で置換されていてもよいＣ$_{9}$～$_{12}$二環式アリールである。これらのある特定の態様では、Ｗは、１～４個のＲ^{c}で置換されていてもよいＣ$_{9}$～$_{10}$（例えば、Ｃ$_{10}$）二環式アリール（例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル、またはインダセニル）である。前記態様の非限定的な例として、Ｗは



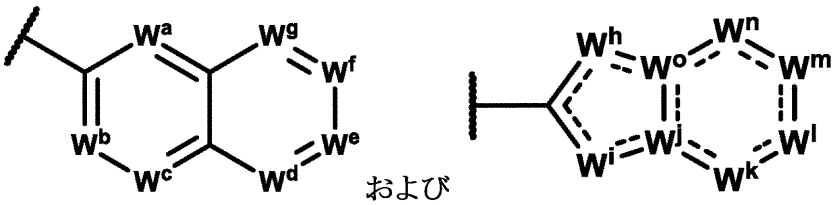
である。

【０１７６】

ある特定の態様では、Ｗは、７～２０個の環原子を含む二環式または多環式ヘテロアリールであり、ここで、１～４個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（Ｒ^{d}）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0}$～$_{2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、１～４個の独立して選択されるＲ^{c}で置換されていてもよい。

【０１７７】

ある特定の態様では、Ｗは、



からなる群より選択され、

Ｗ^{a}、Ｗ^{b}、Ｗ^{c}、Ｗ^{d}、Ｗ^{e}、Ｗ^{f}、およびＷ^{g}はそれぞれ、Ｎ、ＣＨ、およびＣＲ^{c}からなる群より独立して選択され、但し、Ｗ^{a}～Ｗ^{g}のうちの１～４つはＮであり、かつＷ^{a}～Ｗ^{g}のうちの４つ以下がＣＲ^{c}であり、

Ｗ^{h}およびＷ^{i}は、Ｎ、ＮＨ、ＮＲ^{d}、Ｏ、Ｓ、ＣＨ、およびＣＲ^{c}からなる群より独立して選択され、

Ｗ^{j}およびＷ^{o}は、独立してＮまたはＣであり、

Ｗ^{k}、Ｗ^{l}、Ｗ^{m}、およびＷ^{n}は、独立してＮ、ＣＨ、またはＣＲ^{c}であり、但し、

・Ｗ^{h}～Ｗ^{o}のうちの１～４つはヘテロ原子であり、

・Ｗ^{h}～Ｗ^{o}のうちの４つ以下がＣＲ^{c}であり、かつ

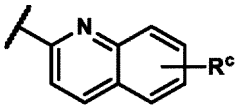
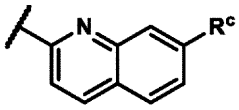
・Ｗ^{h}およびＷ^{i}のうちの一方がＮである場合、Ｗ^{h}およびＷ^{i}のうちの他方は、ＣＨ、ＣＲ^{c}、Ｏ、またはＳであり、

各

は、独立して単結合または二重結合であり、但し、W^i、W^j、W^o、およびW^hを含む5員環は芳香族であり、かつW^o、W^j、W^k、W^l、W^m、およびW^nを含む6員環は芳香族である。

【０１７８】

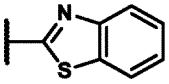
前記のある特定の態様では、W^aはNであり、かつW^bおよびW^cはCHである。ある特定の態様では、W^bはNであり、かつW^aおよびW^cはCHである。ある特定の態様では、W^fは、CR^cまたはCHである（例えば、W^fはCR^cである）。これらのある特定の態様では、W^g、W^e、およびW^dは、それぞれが独立してCHまたはCR^c（例えば、それぞれがCH）である。前記態様の非限定的な例として、Wは


(例えば,

)

であることができる。

【０１７９】

ある特定の態様では、W^hおよびW^iのうちの一方は、OおよびSからなる群より選択され、かつW^hおよびW^iのうちの他方はNである。これらのある特定の態様では、W^oおよびW^jはCである。ある特定の態様では、W^k、W^l、W^m、およびW^nのそれぞれは、独立してCHまたはCR^c（例えば、CH）である。前記態様の非限定的な例として、Wは



であることができる。

【０１８０】

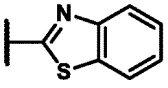
ある特定の態様では、Wは、9～12個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい。

【０１８１】

これらのある特定の態様では、Wは、9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい。

【０１８２】

ある特定の態様（Wが、9～12（例えば9～10）個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい）では、Wは、環硫黄原子または環酸素原子を含む。前記態様の非限定的な例として、Wは、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい



である。

【０１８３】

ある特定の態様（Wが、7～20（例えば、9～12（例えば、9～10））個の環原子を含む二環式または多環式ヘテロアリール（例えば、二環式ヘテロアリール）であり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい場合）では、Wはピリジン（ピリド

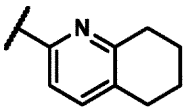
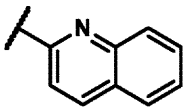
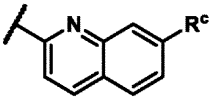
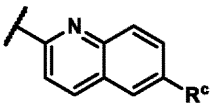
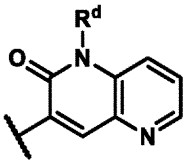
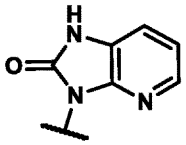
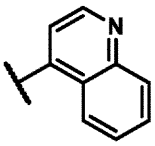
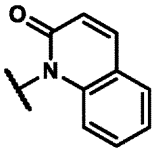
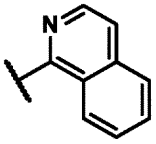
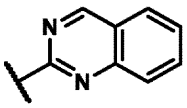
ンを含む）環を含む。

【０１８４】

ある特定の態様（Ｗが、９～１２（例えば９～１０）個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、１～４個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（R^d）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、１～４個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい）では、Ｗは、ピリジン（ピリドンを含む）環またはピリミジン（ピリミドンを含む）環を含む（例えば、Ｗはピリジン（ピリドン）環を含む）。

【０１８５】

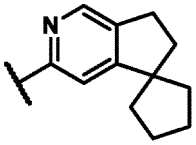
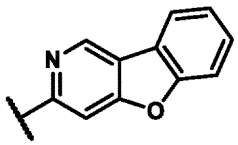
前記態様の非限定的な例として、Ｗは、


,

(例えば

または

),

,

,

,

,

, および


からなる群より選択され、かつこれらのそれぞれは１～３個の独立して選択されるR^cでさらに置換されていてもよい。

【０１８６】

ある特定の態様では、Ｗは、１２～２０個の環原子を含む三環式ヘテロアリールであり、ここで、１～４個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（R^d）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、１～４個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい。これらのある特定の態様では、Ｗはピリジン環を含む。前記態様の非限定的な例として、Ｗは、


および


からなる群より選択され、これらのそれぞれは１～４個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい。

【０１８７】

前記態様の１つまたは複数（例えば、Ｗが（Ｂ）に従って定義される場合）では、R^cの各出現は、（ａ）ハロ、（ｃ）１～６個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル、（ｄ）$C_{2～6}$アルケニル、（ｅ）$C_{2～6}$アルキニル、（ｇ）$C_{1～4}$アルコキシ、（ｈ）$C_{1～4}$ハロアルコキシ、（ｉ）-Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、（ｍ）-$C_{1～4}$チオアルコキシ、（ｏ）-Ｃ（＝Ｏ）（$C_{1～4}$アルキル）、（ｐ）-Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$C_{1～4}$アルキル）、（ｑ）-Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、（ｓ）-L^1-L^2-R^h、および（ｔ）オキソからなる群より独立して選択される。

【０１８８】

ある特定の態様では、R^cの１個の出現はハロである。

【０１８９】

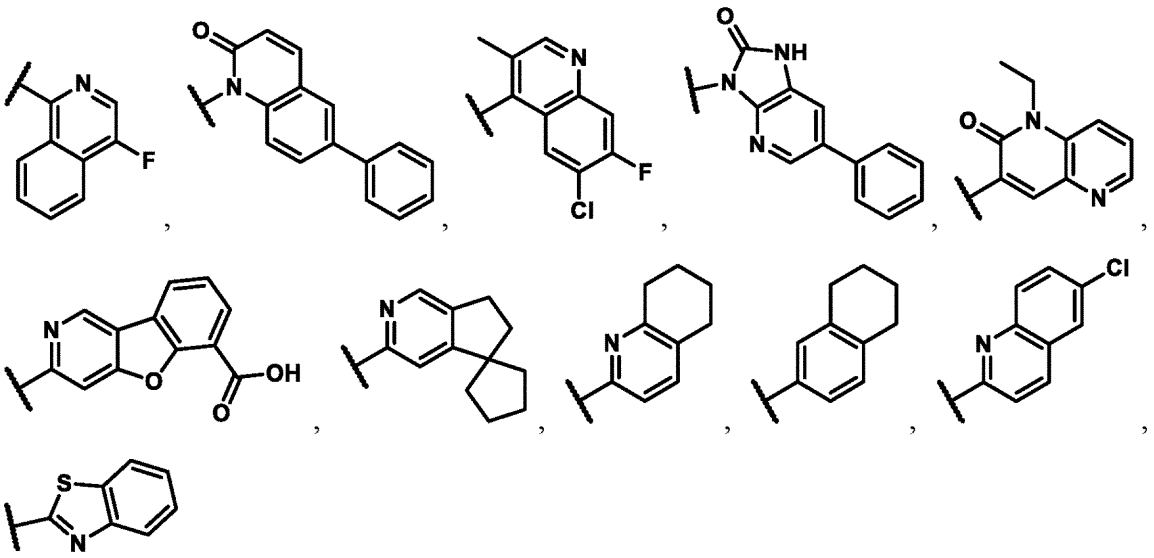
ある特定の態様では、R^cの1個の出現は、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである。これらのある特定の態様では、R^cの1個の出現は無置換$C_{1～10}$アルキル（例えば、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、または$C_{7～10}$）である。ある特定の態様（R^cの1個の出現が、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである場合）では、R^cの1個の出現は、1～6個の独立して選択されるR^aで置換された$C_{1～10}$アルキルである。

【０１９０】

ある特定の態様では、R^cの1個の出現は-C（＝O）OHである。ある特定の態様では、R^cの1個の出現は$-L^1-L^2-R^h$である。これらのある特定の態様では、$-L^1$は結合である。ある特定の態様では、$-L^2$は結合である。ある特定の態様（R^cが$-L^1-L^2-R^h$である場合）では、R^hは、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールである。これらのある特定の態様では、R^hは、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいC_6アリールである（例えば、R^hは無置換フェニルである）。

【０１９１】

Wが（B）に従って定義される場合、Wの非限定的な例として、

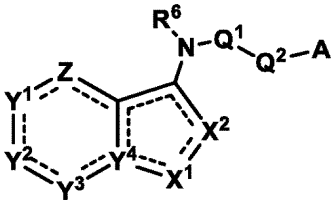


が挙げられる。

【０１９２】

非限定的な組合せ

一部の態様では、化合物は、以下の式:



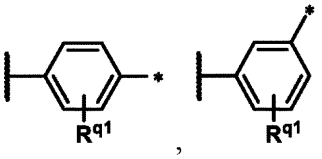
(I-1)

を有し、

式（I-1）中、

Q^1は、

（a）アステリスクがQ^2への結合点を表す、



（ｂ）５個の環原子を含むヘテロアリールであって、１～３個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（Ｒ^{d}）、Ｏ、およびＳからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、１～２個の独立して選択されるＲ^{q1}で置換されていてもよい、ヘテロアリール、ならびに

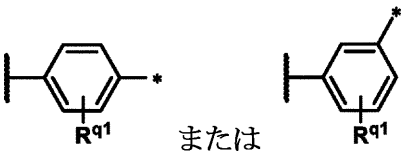
（ｃ）６個の環原子を含むヘテロアリールであって、１～３（例えば、１～２）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、１～２個の独立して選択されるＲ^{q1}で置換されていてもよい、ヘテロアリール

からなる群より選択され、かつ

Ｑ^{2}は、結合またはＯである。

【０１９３】

式（Ｉ-１）のある特定の態様では、Ｑ^{1}は

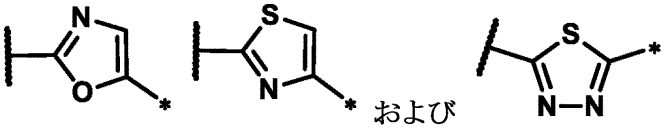


または

である。

【０１９４】

式（Ｉ-１）のある特定の態様では、Ｑ^{1}は、５個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、１～３個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（Ｒ^{d}）、Ｏ、およびＳからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、１～２個の独立して選択されるＲ^{q1}で置換されていてもよい。これらのある特定の態様では、Ｑ^{1}の１個の環原子はＳまたはＯである。前記態様の非限定的な例として、Ｑ^{1}は

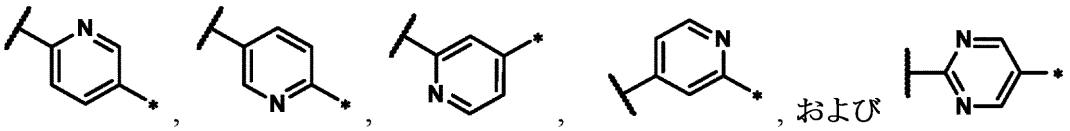


および

より選択され、アステリスクはＱ^{2}の結合点を表す。

【０１９５】

式（Ｉ-１）のある特定の態様では、Ｑ^{1}は、６個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、１～３（例えば、１～２）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、１～２個の独立して選択されるＲ^{q1}で置換されていてもよい。これらのある特定の態様では、Ｑ^{1}は、１～２個の独立して選択されるＲ^{q1}でそれぞれが置換されていてもよいピリジルまたはピリミジニルである。前記態様の非限定的な例として、Ｑ^{1}は、



, および

からなる群より選択され、これらのそれぞれは１～２個の独立して選択されるＲ^{q1}で置換されていてもよく、アステリスクはＱ^{2}の結合点を表す。

【０１９６】

式（Ｉ-１）のある特定の態様では、Ｑ^{2}は結合である。

【０１９７】

式（I-1）のある特定の態様では、Q^2は、-O-、-NH-、または-S（O）$_{0～2}$である（例えば、Q^2は-O-であるか;またはQ^2は-NH-であるか;またはQ^2は-S（O）$_2$-である）。

【０１９８】

式（I-1）のある特定の態様では、Aは-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}である。これらのある特定の態様では、nは0である。

【０１９９】

式（I-1）のある特定の態様（Aが-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}である場合）では、Y^{A2}は、項目118～項目129のいずれか一（例えば、項目118;例えば、項目119;例えば、項目120;例えば、項目121または項目122;例えば、項目123または項目124）に定義される通りである。

【０２００】

式（I-1）のある特定の態様（Aが-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}である場合）では、Y^{A2}は、項目130～項目132（例えば、項目130;例えば、項目131;例えば、項目132）および項目136～項目144のいずれか一に定義される通りである（例えば、Y^{A2}の各R^b置換基が、項目136、項目137、項目138、項目139、または項目140に定義される通りである）。

【０２０１】

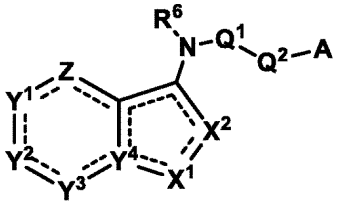
式（I-1）のある特定の態様（Aが-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}である場合）では、Y^{A2}は、項目133～項目135（例えば、項目133;例えば、項目134;例えば、項目135）および項目136～項目144のいずれか一に定義される通りである（例えば、Y^{A2}の各R^b置換基が、項目136、項目137、項目138、項目139、または項目140に定義される通りである）。

【０２０２】

式（I-1）のある特定の態様では、Aは、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである。ある特定の態様では、Aは、1～6個の独立して選択されるR^aで置換された$C_{1～10}$アルキル（例えば、CF_3）である。前記態様の非限定的な例として、Aは無置換$C_{4～10}$アルキル（例えば、ブチル）である。

【０２０３】

ある特定の態様では、化合物は、以下の式:



(I-1)

を有し、

式（I-1）中、

Q^1は、

・5個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい、ヘテロアリール、ならびに

・6個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3（例えば、1～2）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい、ヘテロアリール

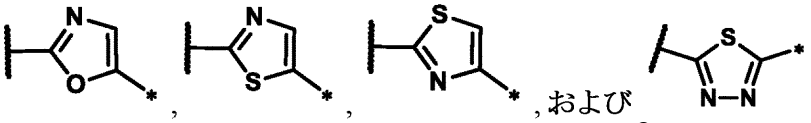
からなる群より選択され、

Q^2は、結合または0であり、かつ

Aは-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}であり、任意でnは0である。

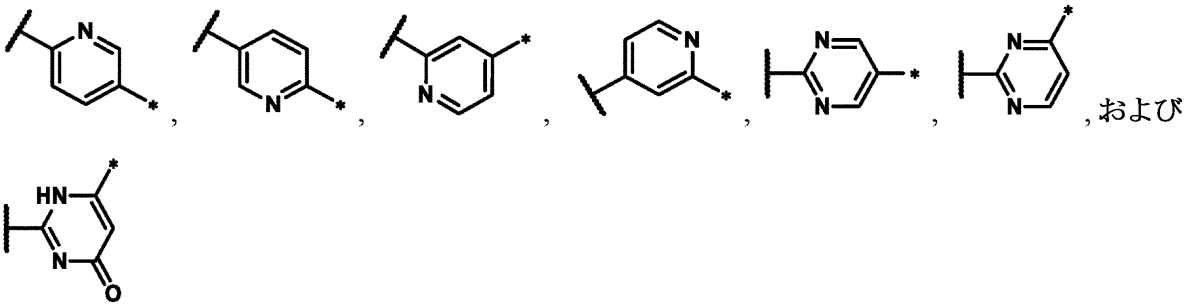
【０２０４】

これらのある特定の態様では、Q^1は、


からなる群より選択され、アステリスクはQ^2の結合点を表す。

【０２０５】

ある特定の他の態様では、Q^1は、

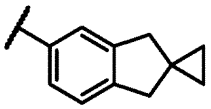

からなる群より選択され、これらのそれぞれは1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよく、アステリスクはQ^2の結合点を表す。

【０２０６】

前記のある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールであり、例えばY^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよいC_6アリールである。

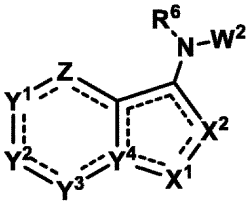
【０２０７】

ある特定の態様では、Y^{A2}は、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～15}$二環式または三環式アリールであり、例えばY^{A2}は、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダセニル、または、


などの1’,3’-ジヒドロスピロ［シクロプロパン-1,2’-インデン］であり、これらのそれぞれは1～3個のR^cで置換されていてもよい。

【０２０８】

一部の態様では、化合物は、以下の式:



(I-2)

を有し、

式（I-2）中、W^2は、

（a）1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{9～10}$（例えば、C_{10}）二環式アリール、

（b）9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式ヘテロアリール、ならびに

（c）12～20個の環原子を含む三環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$か

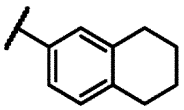
らなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^{c}で置換されていてもよい、三環式ヘテロアリール
からなる群より選択される。

【０２０９】

式（I-2）のある特定の態様では、W^{2}は、1～4個のR^{c}で置換されていてもよいC$_{9}$～$_{10}$（例えば、C$_{10}$）二環式アリール（例えば、ナプチル（napthyl）、テトラヒドロナフチル、またはインダセニル）である。

【０２１０】

前記態様の非限定的な例として、W^{2}は



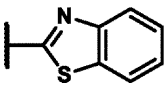
である。

【０２１１】

式（I-2）のある特定の態様では、W^{2}は、9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^{c}で置換されていてもよい。

【０２１２】

これらのある特定の態様では、W^{2}は、環硫黄原子または環酸素原子を含む（例えば、W^{2}は、1～4個の独立して選択されるR^{c}で置換されていてもよい



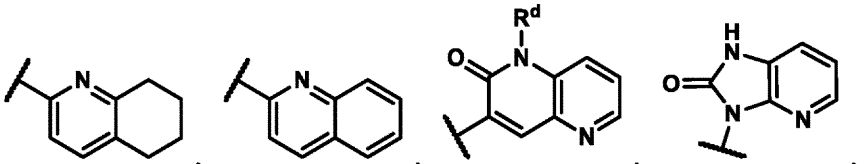
である）。

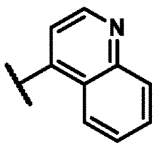
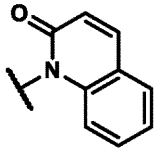
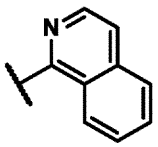
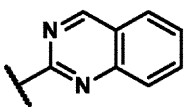
【０２１３】

式（I-2）のある特定の態様（W^{2}が、9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^{c}で置換されていてもよい）では、W^{2}は、ピリジン（ピリドンを含む）環またはピリミジン（ピリミドンを含む）環を含む（例えば、W^{2}はピリジン（ピリドン）環を含む）。

【０２１４】

前記態様の非限定的な例として、W^{2}は、


,
,
,
,

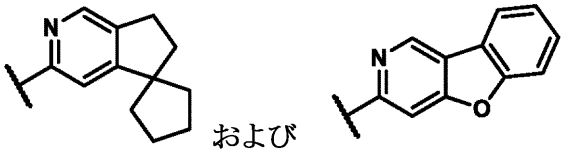

, 
, 
, および 

からなる群より選択され、かつこれらのそれぞれは1～3個の独立して選択されるR^{c}でさらに置換されていてもよい。

【０２１５】

式（I-2）のある特定の態様では、W^{2}は、12～20個の環原子を含む三環式ヘテロア

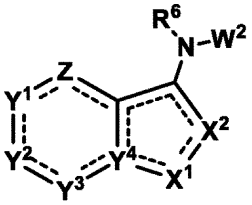
リールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい。これらのある特定の態様では、W^2はピリジン環を含む。前記態様の非限定的な例として、W^2は、



からなる群より選択され、これらのそれぞれは1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい。

【０２１６】

ある特定の態様では、化合物は、以下の式:



(I-2)

を有し、

式（I-2）中、W^2は、

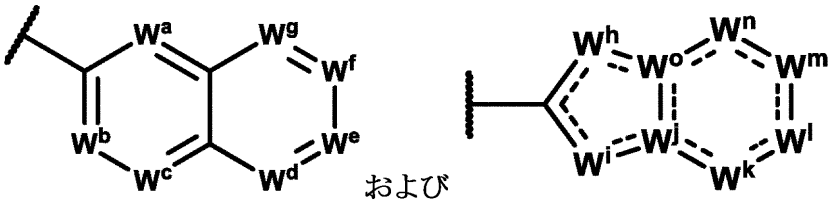
・9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式ヘテロアリール、ならびに

・12～20個の環原子を含む三環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、三環式ヘテロアリール

からなる群より選択される。

【０２１７】

これらのある特定の態様では、W^2は、



からなる群より選択され、

W^a、W^b、W^c、W^d、W^e、W^f、およびW^gはそれぞれ、N、CH、およびCR^cからなる群より独立して選択され、但し、W^a～W^gのうちの1～4つはNであり、かつW^a～W^gのうちの4つ以下はCR^cであり、

W^hおよびW^iは、N、NH、NR^d、O、S、CH、およびCR^cからなる群より独立して選択され、

W^jおよびW^oは、独立してNまたはCであり、

W^k、W^l、W^m、およびW^nは、独立してN、CH、またはCR^cであり、但し、

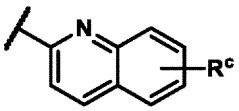
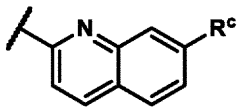
・W^h～W^oのうちの1～4つはヘテロ原子であり、

・W^h～W^oのうちの4つ以下はCR^cであり、かつ
・W^hおよびW^iのうちの一方がNである場合、W^hおよびW^iのうちの他方は、CH、CR^c、O、またはSであり、
各
=====

は、独立して単結合または二重結合であり、但し、W^i、W^j、W^o、およびW^hを含む5員環は芳香族であり、かつW^o、W^j、W^k、W^l、W^m、およびW^nを含む6員環は芳香族である。

【０２１８】

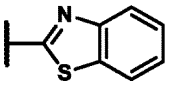
前記のある特定の態様では、W^aはNであり、かつW^bおよびW^cはCHである。ある特定の態様では、W^bはNであり、かつW^aおよびW^cはCHである。ある特定の態様では、W^fは、CR^cまたはCHである（例えば、W^fはCR^cである）。これらのある特定の態様では、W^g、W^e、およびW^dは、それぞれが独立してCHまたはCR^c（例えば、それぞれがCH）である。前記態様の非限定的な例として、W^2は


(例えば

)

であることができる。

【０２１９】

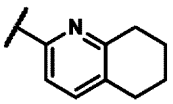
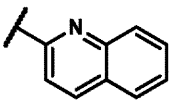
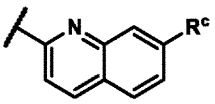
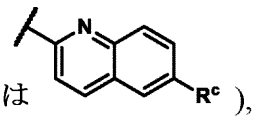
ある特定の態様では、W^hおよびW^iのうちの一方は、OおよびSからなる群より選択され、かつW^hおよびW^iのうちの他方はNである。これらのある特定の態様では、W^oおよびW^jはCである。ある特定の態様では、W^k、W^l、W^m、およびW^nのそれぞれは、独立してCHまたはCR^c（例えば、CH）である。前記態様の非限定的な例として、W^2は

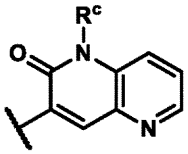
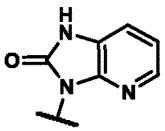
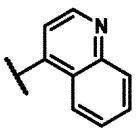
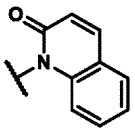
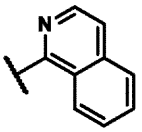
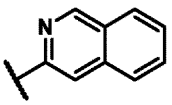


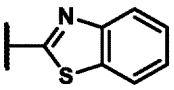
であることができる。

【０２２０】

ある特定の態様では、W^2は、


,

(例えば

もしくは

),

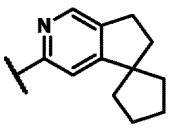
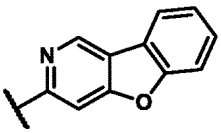

,

,

,

,

,

, または



からなる群より選択され、これらのそれぞれは1～3個の独立して選択されるR^cでさらに置換されていてもよい。

【０２２１】

ある特定の他の態様では、W^2は、


および


からなる群より選択され、これらのそれぞれは1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい。

【０２２２】

式（I-2）のある特定の態様では、Rcの各出現は、

（a）ハロ、（c）1～6個の独立して選択されるRaで置換されていてもよいC1～10アルキル、（d）C2～6アルケニル、（e）C2～6アルキニル、（g）C1～4アルコキシ、（h）C1～4ハロアルコキシ、（i）-S（O）1～2（C1～4アルキル）、（m）-C1～4チオアルコキシ、（o）-C（＝O）（C1～4アルキル）、（p）-C（＝O）O（C1～4アルキル）、（q）-C（＝O）OH、（s）-L1-L2-Rh、および（t）オキソ

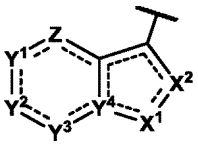
からなる群より独立して選択される。

【０２２３】

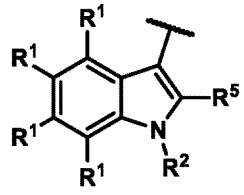
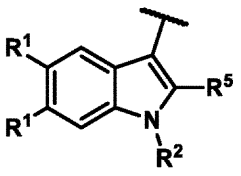
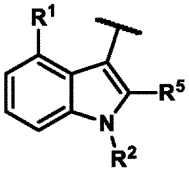
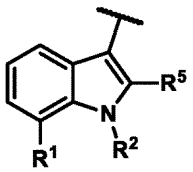
式（I-2）のある特定の態様では、Rcの1個の出現は、項目164～項目173のいずれか一（例えば、項目164;例えば、項目165（例えば、項目166または項目167）;例えば、項目169（例えば、RcはRhである）;例えば、項目173）に定義される通りである。

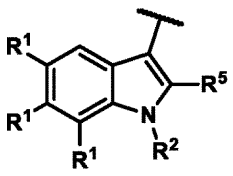
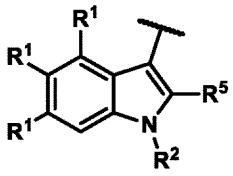
【０２２４】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、



部分は、

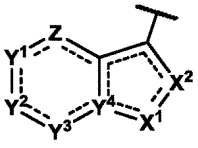

(例えば,

,

,

,


,または

)

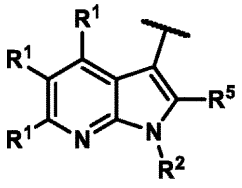
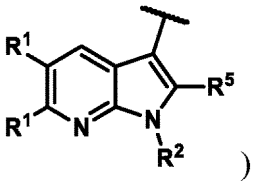
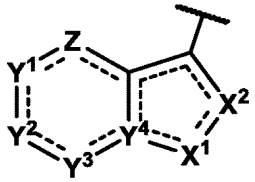
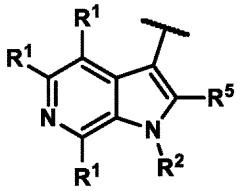
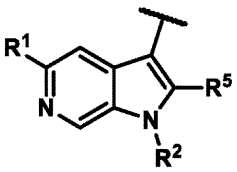
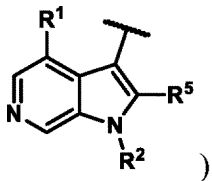
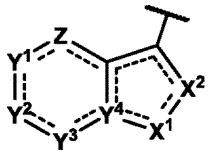
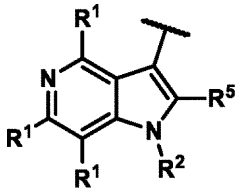
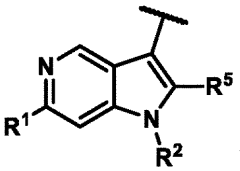
である。

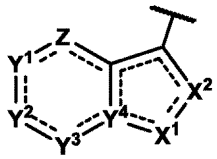
【０２２５】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、

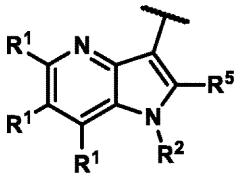
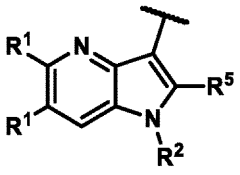


部分は、


(例えば,

)
である。
【０２２６】
式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、

部分は、

(例えば,

または

)
である。
【０２２７】
式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、

部分は、

(例えば,

)
である。
【０２２８】
式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、



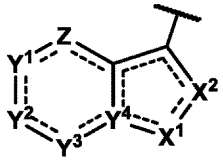
部分は、


(例えば, )

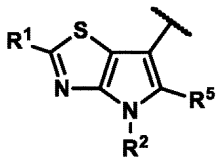
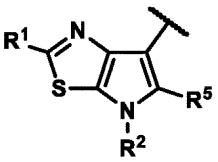
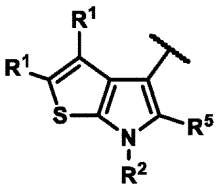
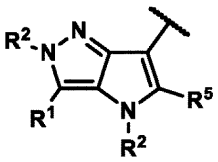
である。

【０２２９】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、



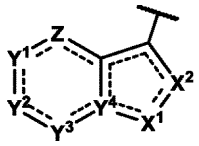
部分は、

, , ,または 

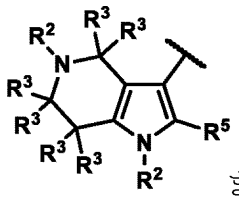
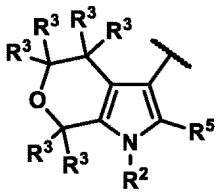
である。

【０２３０】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、



部分は、


または 

である。

【０２３１】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、各R^1は、項目５０に定義される通りである。

【０２３２】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、R^1の１～３（例えば、１、２、または３（例えば、１または２））個の出現はH以外である。

【０２３３】

これらのある特定の態様では、R^1の1個の出現は、項目54～項目65のいずれか一（例えば、項目54;例えば、項目55）に定義される通りである。これらのある特定の態様では、残りの各R^1はHである。ある特定の他の態様では、R^1の他の1個または2個の出現は独立してハロ（例えば、F）または$C_{1～4}$アルキルであり、かつ残りの各R^1はHである。

【０２３４】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様（R^1の1～3（例えば、1、2、または3（例えば、1または2））個の出現がH以外である場合）では、R^1の1個の出現は、項目66～項目89のいずれか一に定義される通りである（項目88もしくは項目89;または例えば、R^1はR^iであり、かつR^iは、例えば項目69、項目71、項目72、または項目73に定義される通りである）。これらのある特定の態様では、残りの各R^1はHである。ある特定の他の態様では、R^1の他の1個または2個の出現は独立してハロ（例えば、F）または$C_{1～4}$アルキルであり、かつ残りの各R^1はHである。

【０２３５】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、X^1がNR^2である場合、X^1のR^2基はHである。

【０２３６】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様では、X^1がNR^2である場合、X^1のR^2基は、-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、$C_{1～4}$アルキル、または$C_{6～10}$アリールである。

【０２３７】

式（I-1）および/または式（I-2）のある特定の態様（X^1がNR^2であり、かつX^1のR^2基がHである場合、またはX^1がNR^2であり、かつX^1のR^2基が-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、$C_{1～4}$アルキル、または$C_{6～10}$アリールである場合）では、R^2の残りの各出現は、H;1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル（例えば、無置換$C_{1～3}$アルキル）;$C_{1～4}$ハロアルキル（例えば、CH_2CF_3）;-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）（例えば、C（O）Me）;および$C_{6～10}$アリール（例えば、フェニル）からなる群より選択される。

【０２３８】

式（I-1）または式（I-2）のある特定の態様では、R^3の各出現は、H;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-OH;-F;-Cl;-NR^eR^f;$C_{1～4}$アルコキシ;および$C_{1～4}$ハロアルコキシより独立して選択されるか、または、同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成する。

【０２３９】

式（I-1）または式（I-2）のある特定の態様では、R^5はHである。

【０２４０】

本明細書の末尾には、本明細書記載の化合物、組成物、方法、および他の主題をさらに説明する287項目のリストを掲載する。閲覧を容易にするために、ある特定の記号の定義では、固有の番号が付与された1つまたは複数の項目に言及する。疑義を回避するために、「各R^1は項目50において定義される通りである」などの語句の使用は、R^1が、H;ハロ;シアノ;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルケニル;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル;$C_{1～4}$ハロアルキル;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-L^3-L^4-R^i;-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）;-S（O）（＝NH）（$C_{1～4}$アルキル）;SF_5;-NR^eR^f;-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）;$C_{1～4}$チオアルコキシ;$-NO_2$;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;および-C（＝O）N（R’）（R’’）からなる群より選択されることを意味するものとする。

【０２４１】

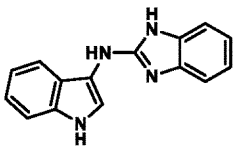
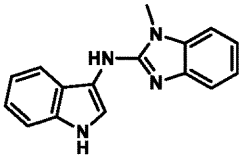
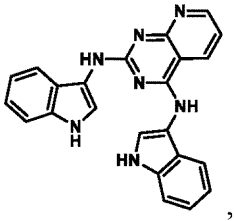
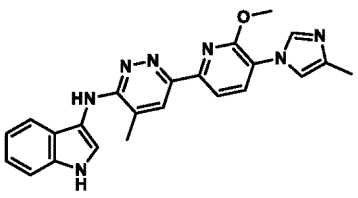
<u>他の態様</u>

一部の態様では、式Iの化合物は、N-（2-（アミノメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-3-アミン、5-（アミノメチル）-N-（1H-インドール-3-イル）チアゾール-

2-アミン、N4-（2-アミノエチル）-N6-（1H-インドール-3-イル）ピリミジン-4,6-ジアミン、N-（2-（2-アミノエチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-3-アミン、N-（2-（2-（メチルアミノ）エチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-3-アミン、2-（（6-（（1H-インドール-3-イル）アミノ）ピリミジン-4-イル）アミノ）エタン-1-オール、N-（2-（（メチルアミノ）メチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-3-アミン、N-（1H-インドール-3-イル）-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2-アミン、6-（（1H-インドール-3-イル）アミノ）-2-メチルピリミジン-4-カルボニトリル、N2-（1H-インドール-3-イル）-3-メチルピリジン-2,5-ジアミン、N-（1H-インドール-3-イル）-1-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2-アミン、N2-（1H-インドール-3-イル）-4-メチルピリジン-2,5-ジアミン、N4-エチル-N6-（1H-インドール-3-イル）ピリミジン-4,6-ジアミン、N4-（1H-インドール-3-イル）-N6-イソプロピルピリミジン-4,6-ジアミン、2-（（6-（（1H-インドール-3-イル）アミノ）ピリミジン-4-イル）アミノ）アセトニトリル、N2-（1H-インドール-3-イル）-6-メチルピリジン-2,5-ジアミン、N-（5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル）-1H-インドール-3-アミン、4-（（1H-インドール-3-イル）アミノ）-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸、N-（5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル）-1H-インドール-3-アミン、N-（5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-1H-インドール-3-アミン、2-（（1H-インドール-3-イル）アミノ）-6-メチルピリミジン-4-カルボン酸、N4-（1H-インドール-3-イル）-N6-メチルピリミジン-4,6-ジアミン、N2,N4-ジ（1H-インドール-3-イル）ピリド［2,3-d］ピリミジン-2,4-ジアミン、N-（6-（6-メトキシ-5-（4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピリダジン-3-イル）-1H-インドール-3-アミン、3-（（2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル）アミノ）-1H-インドール-5-オール、3-（（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）アミノ）-1H-インドール-5-オール、3-（（2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル）アミノ）-1H-インドール-5-オール、3-（（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）アミノ）-1H-インドール-5-オールからなる群より選択される化合物以外である。

【０２４２】

一部の態様では、式Iの化合物は、


,

,

,および


からなる群より選択される化合物以外である。

【０２４３】

一部の態様では、Wは、メチル、-CH_2NH_2、-CH_2N（H）Me、-$CH_2CH_2NH_2$、-CH_2CH_2N（H）Me、-N（H）Me、-N（H）Et、-N（H）$CH_2CH_2NH_2$、-N（H）CH_2CH_2OH、-N（H）iPr、-N（H）CH_2CN、シアノ、C（＝O）OH、および-Clからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されたピリミジニル、

-CH_2NH_2で置換されたチアゾリル、ならびに

NH_2、メチル、およびBrからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されたピリジニル

であることができない。

【０２４４】

一部の態様では、Z、Y^2、およびY^3がそれぞれCHであり、Y^4がCであり、Y^1がCHまたはC-OHであり、X^1がNHであり、かつX^2がCHである場合、Wは、メチル、$-CH_2NH_2$、$-CH_2N$（H）Me、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2N$（H）Me、-N（H）Me、-N（H）Et、$-N$（H）$CH_2CH_2NH_2$、$-N$（H）CH_2CH_2OH、-N（H）iPr、$-N$（H）CH_2CN、シアノ、C（＝O）OH、および-Clからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されたピリミジニル（例えば、Wは、CH_2NH_2、$-CH_2N$（H）Me、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2N$（H）Me、-N（H）Me、-N（H）Et、$-N$（H）$CH_2CH_2NH_2$、$-N$（H）CH_2CH_2OH、-N（H）iPr、および$-N$（H）CH_2CNからなる群より選択される1個の置換基で置換されたピリミジニルであることができないか、またはWは、メチル、C（＝O）OH、シアノ、およびClからなる群よりそれぞれが独立して選択される2個の置換基で置換されたピリミジニルであることができない）、

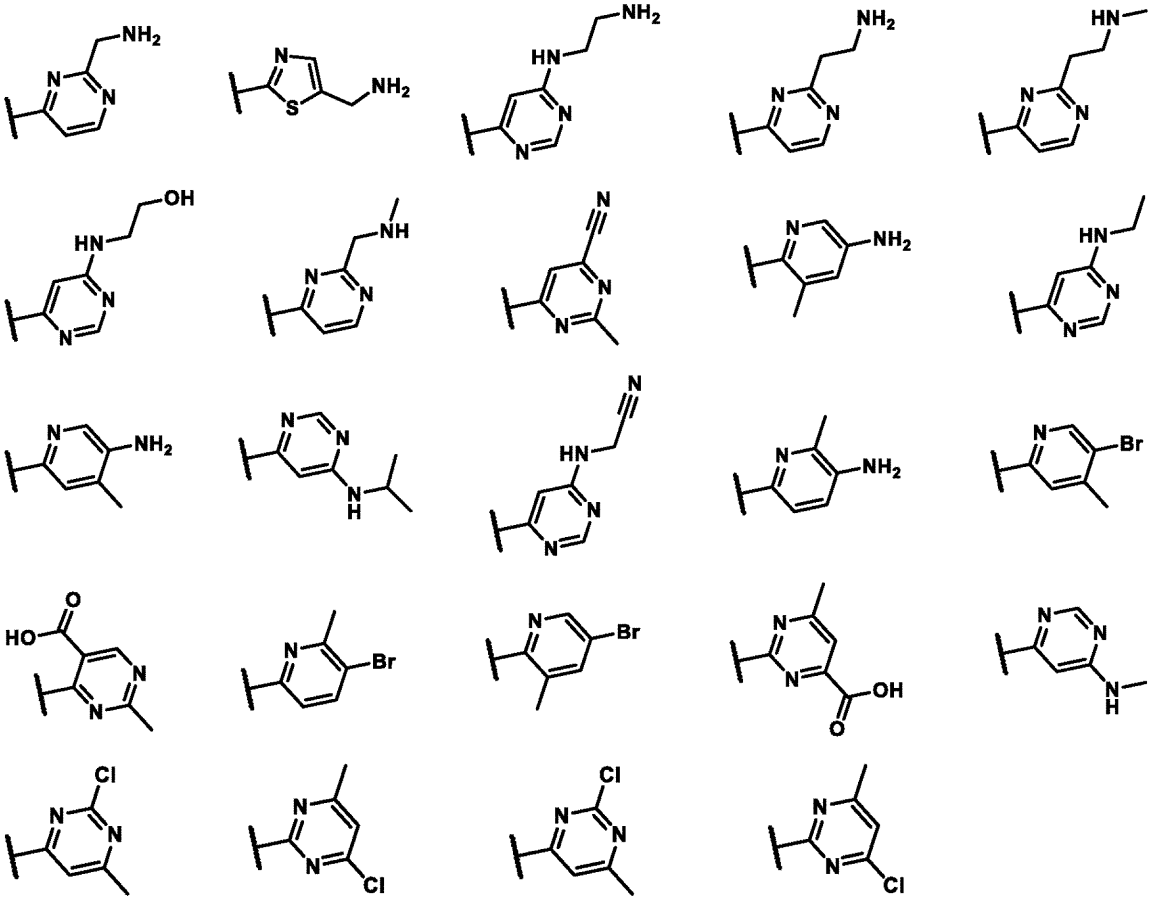
$-CH_2NH_2$で置換されたチアゾリル、ならびに

NH_2、メチル、およびBrからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2（例えば、2）個の置換基で置換されたピリジニル

であることができない。

【０２４５】

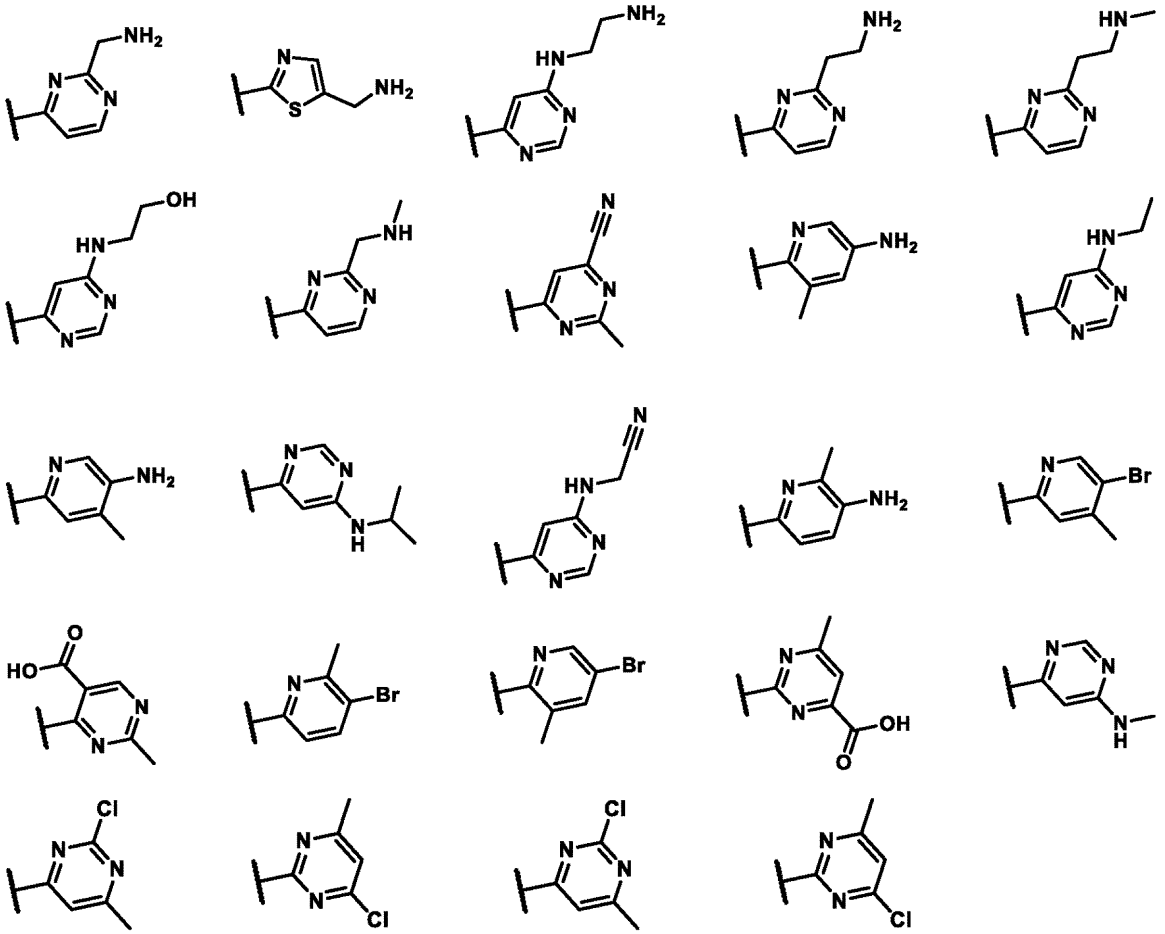
一部の態様では、Wは、以下に示す構造以外である:



。

【０２４６】

一部の態様では、Z、Y^2、およびY^3がそれぞれCHであり、Y^4がCであり、Y^1がCHまたはC-OHであり、X^1がNHであり、かつX^2がCHである場合、Wは、以下に示す構造以外である:



。

【０２４７】

一部の態様では、Ｗが（Ａ）に従って定義される通りであり、かつＡが、１～６個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{10}$アルキルである場合、Ａは、１～６個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されていてもよいＣ$_{4}$～$_{10}$アルキル、および２～６個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されたＣ$_{1}$～$_{3}$アルキルからなる群より選択される。

【０２４８】

一部の態様では、Ｚ、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}がそれぞれＣＨであり、Ｙ^{4}がＣであり、Ｙ^{1}がＣＨまたはＣ-ＯＨであり、Ｘ^{1}がＮＨであり、Ｘ^{2}がＣＨであり、Ｗが（Ａ）に従って定義される通りであり、かつＡが１～６個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{10}$アルキルである場合、Ａは、１～６個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されていてもよいＣ$_{4}$～$_{10}$アルキル、および２～６個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されたＣ$_{1}$～$_{3}$アルキルからなる群より選択される。

【０２４９】

一部の態様では、Ｗが（Ａ）に従って定義される通りであり、かつＱ^{1}がピリミジニル、ピリジニル、またはチアゾリルである場合、Ａは-（ＹＡ^{1}）$_{n}$-ＹＡ^{2}である。

【０２５０】

一部の態様では、Ｚ、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}がそれぞれＣＨであり、Ｙ^{4}がＣであり、Ｙ^{1}がＣＨまたはＣ-ＯＨであり、Ｘ^{1}がＮＨであり、Ｘ^{2}がＣＨであり、Ｗが（Ａ）に従って定義される通りであり、かつＱ^{1}がピリミジニル、ピリジニル、またはチアゾリルである場合、Ａは-（ＹＡ^{1}）$_{n}$-ＹＡ^{2}である。

【０２５１】

一部の態様では、Ｒ^{c}の各出現は、（ａ）ハロ、（ｂ）シアノ、（ｃ）１～６個の独立して選択されるＲ^{a}で置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{10}$アルキル、（ｄ）Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルケニル、（ｅ

）$C_{2\sim6}$アルキニル、（g）$C_{1\sim4}$アルコキシ、（h）$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、（i）-S（O）$_{1\sim2}$（$C_{1\sim4}$アルキル）、（j）-NR^eR^f、（k）-OH、（l）-S（O）$_{1\sim2}$（NR’R’’）、（m）$_{1}$C$_{\sim4}$チオアルコキシ、（n）-NO_2、（o）-C（＝O）（$C_{1\sim4}$アルキル）、（p）-C（＝O）O（$C_{1\sim4}$アルキル）、（q）-C（＝O）OH、（r）-C（＝O）N（R’）（R’’）、および（t）オキソからなる群より独立して選択される。

【０２５２】

一部の態様では、Z、Y^2、およびY^3がそれぞれCHであり、Y^4がCであり、Y^1がCHまたはC-OHであり、X^1がNHであり、かつX^2がCHである場合、R^cの各出現は、（a）ハロ、（b）シアノ、（c）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1\sim10}$アルキル、（d）$C_{2\sim6}$アルケニル、（e）$C_{2\sim6}$アルキニル、（g）$C_{1\sim4}$アルコキシ、（h）$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、（i）-S（O）$_{1\sim2}$（$C_{1\sim4}$アルキル）、（j）-NR^eR^f、（k）-OH、（l）-S（O）$_{1\sim2}$（NR’R’’）、（m）$_{1}$C$_{\sim4}$チオアルコキシ、（n）-NO_2、（o）-C（＝O）（$C_{1\sim4}$アルキル）、（p）-C（＝O）O（$C_{1\sim4}$アルキル）、（q）-C（＝O）OH、（r）-C（＝O）N（R’）（R’’）、および（t）オキソからなる群より独立して選択される。

【０２５３】

一部の態様では、Wが（B）に従って定義される場合、Wは

9個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、1個または3～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式ヘテロアリール、

9個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、但し、1個の環原子がOまたはSであり、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式ヘテロアリール、ならびに

7～8個または10～20個の環原子を含む二環式または多環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式または多環式ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０２５４】

一部の態様では、Z、Y^2、およびY^3がそれぞれCHであり、Y^4がCであり、Y^1がCHまたはC-OHであり、X^1がNHであり、X^2がCHであり、かつWが（B）に従って定義される場合、Wは、

9個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、1個または3～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式ヘテロアリール、

9個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、但し、1個の環原子がOまたはSであり、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式ヘテロアリール、ならびに

7～8個または10～20個の環原子を含む二環式または多環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、二環式または多環式ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０２５５】

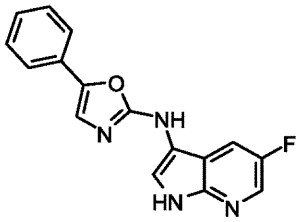
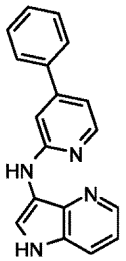
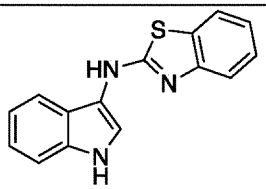
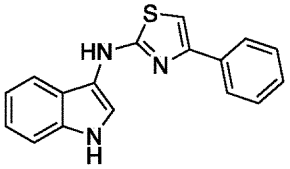
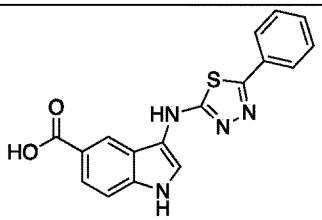
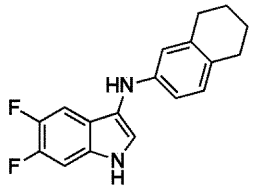
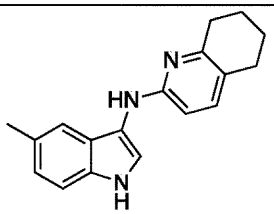
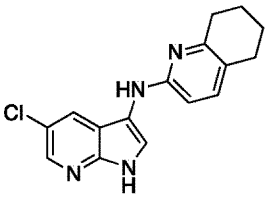
非限定的な例

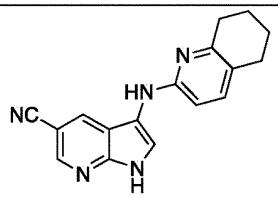
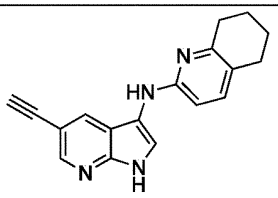
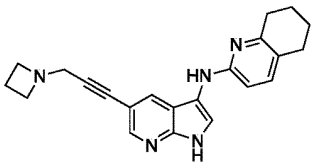
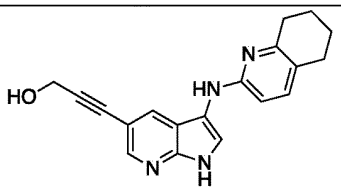
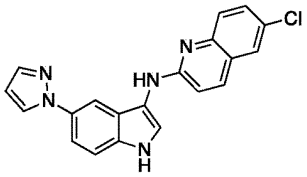
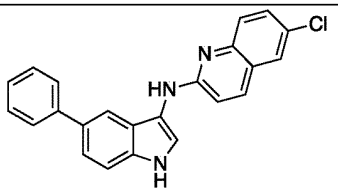
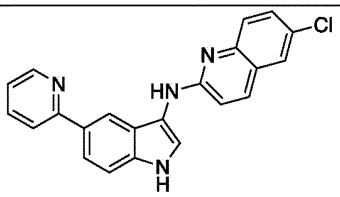
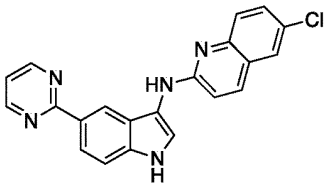
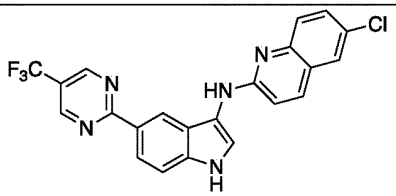
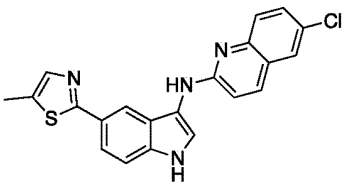
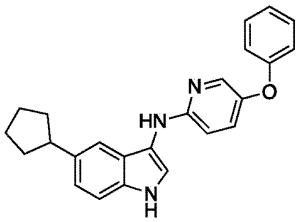
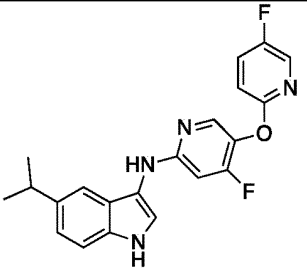
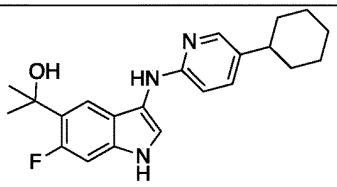
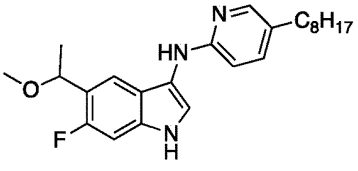
一部の態様では、化合物は、表C1に示された化合物またはこれらの薬学的に許容され

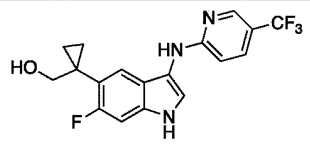
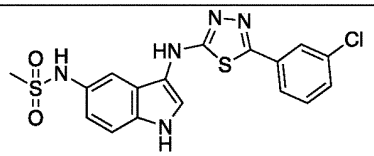
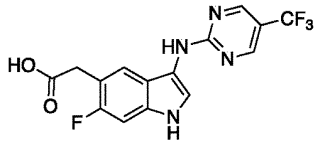
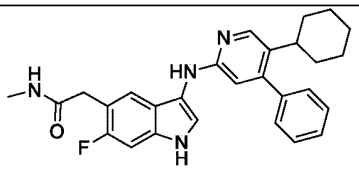
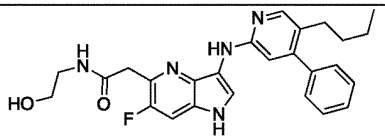
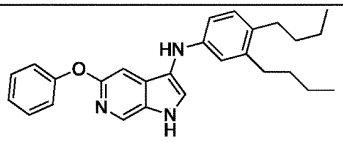
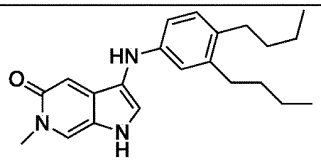
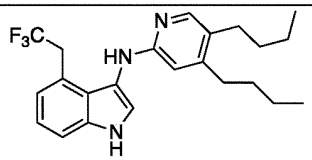
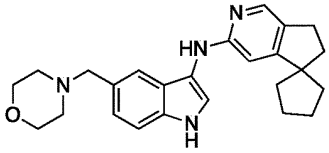
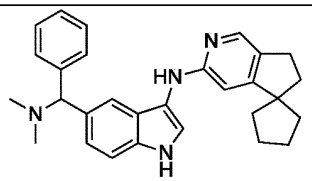
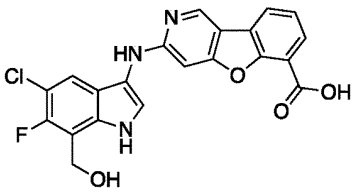
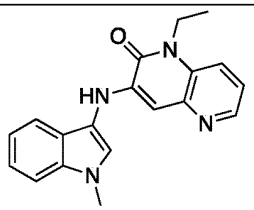
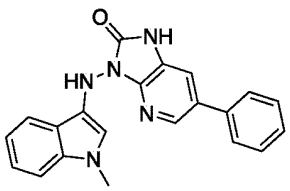
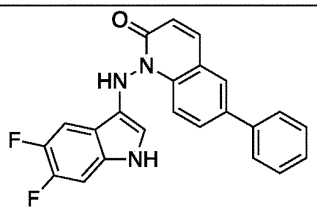
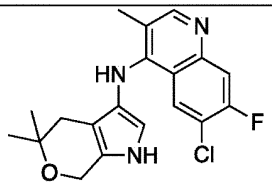
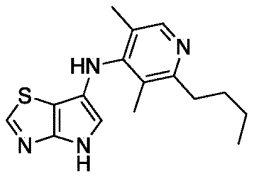
る塩からなる群より選択される。

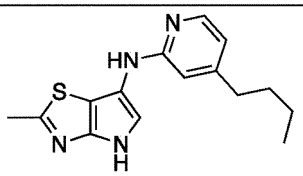
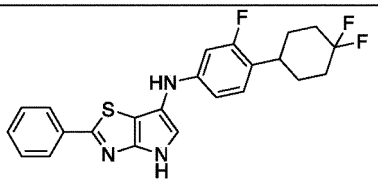
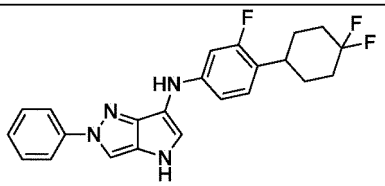
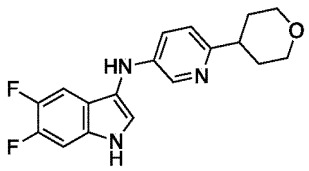
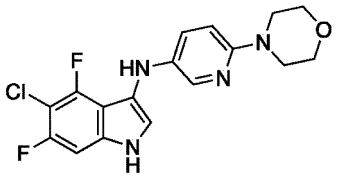
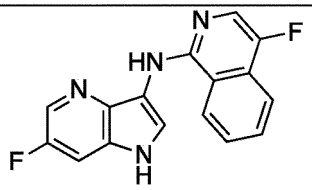
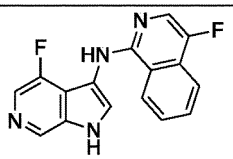
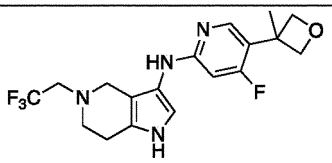
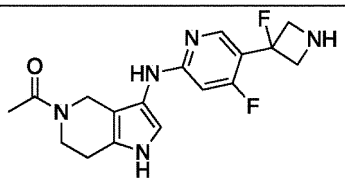
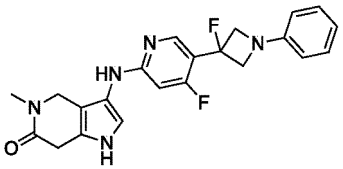
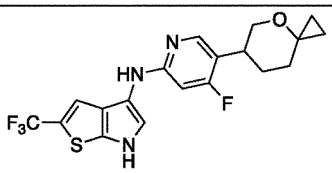
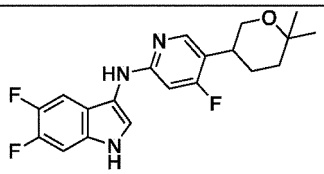
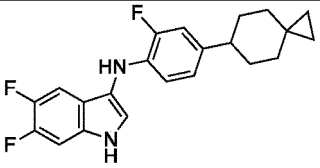
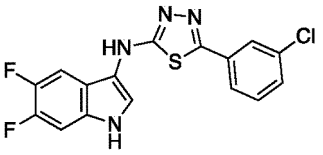
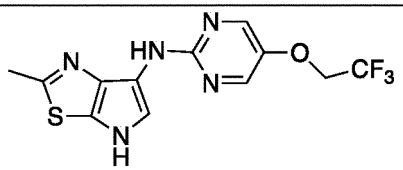
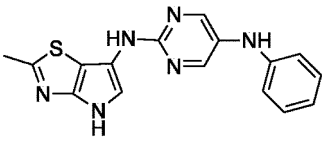
【０２５６】

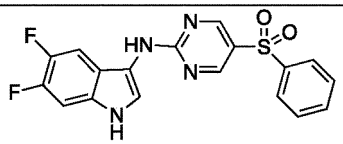
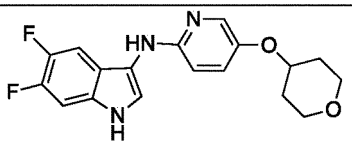
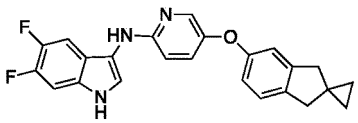
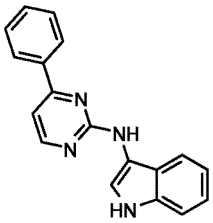
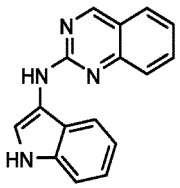
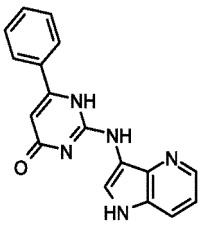
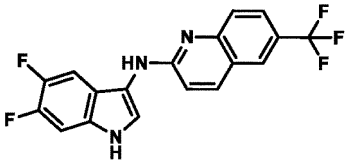
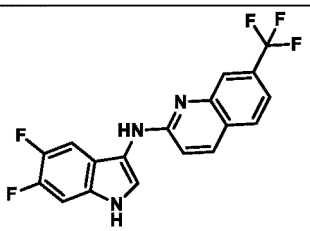
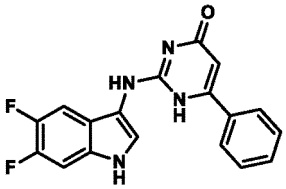
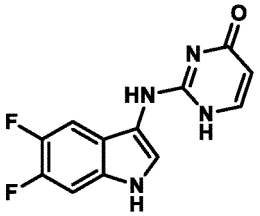
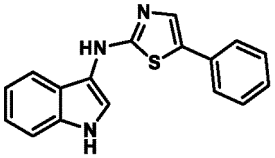
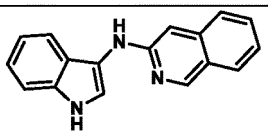
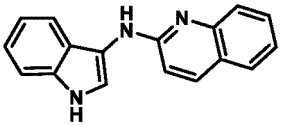
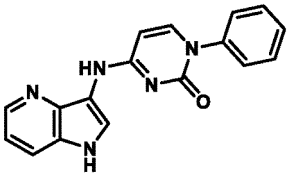
【表Ｃ１】

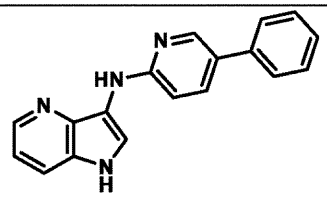
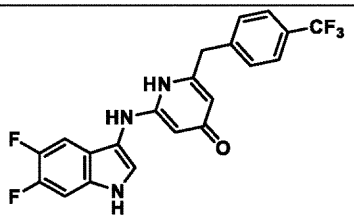
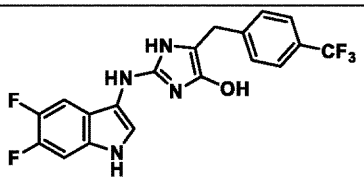
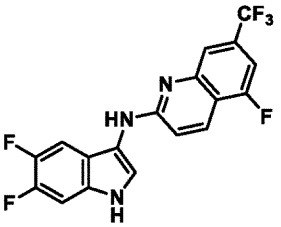
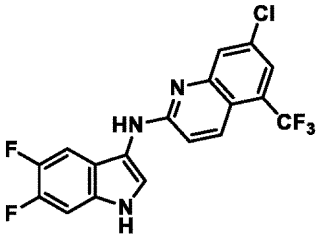
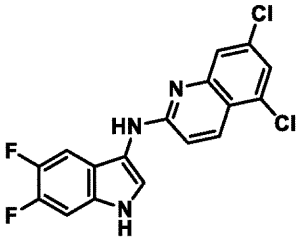
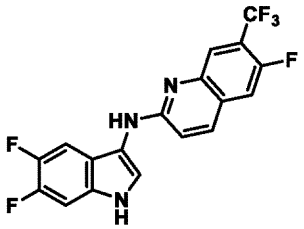
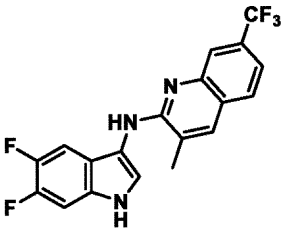
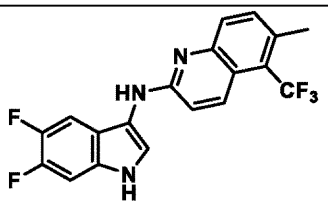
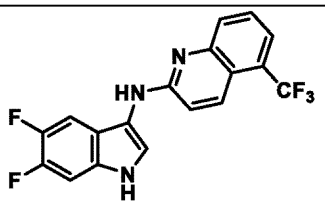
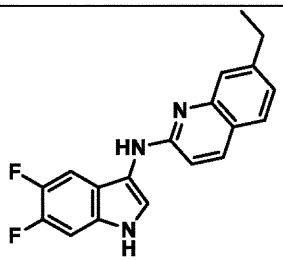
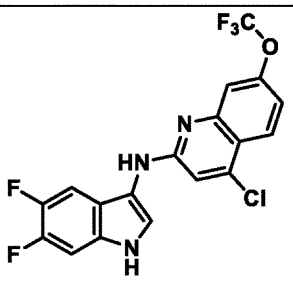
化合物	構造	化合物	構造
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

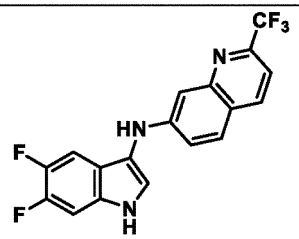
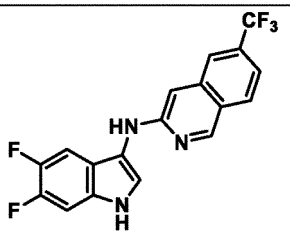
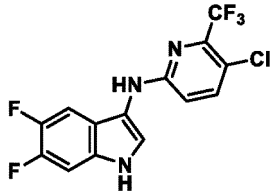
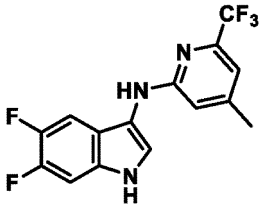
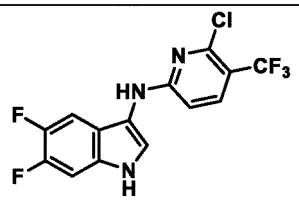
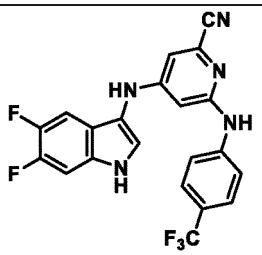
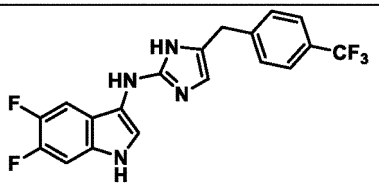
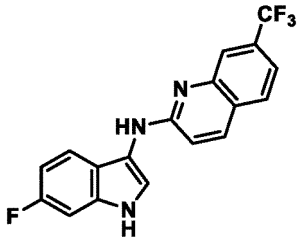
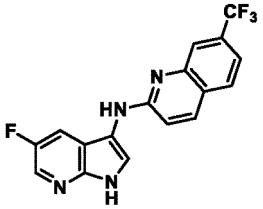
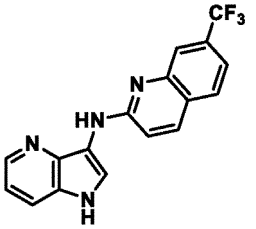
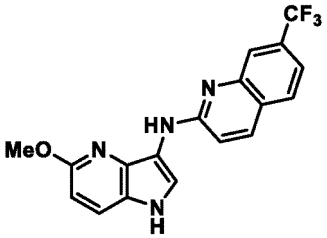
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191			

【０２５７】

薬学的組成物および投与

概要

一部の態様では、化学的実体（例えば、STINGを阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化合物、またはその薬学的に許容される塩、および/もしくは水和物、および/もしくは共結晶、および/もしくは組合せ薬物）は、化学的実体と1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、および任意で本明細書に記載されるような1つまたは複数の追加の治療剤とを含む薬学的組成物として投与される。

【０２５８】

一部の態様では、化学的実体は、1つまたは複数の従来の薬学的賦形剤と組み合わせて投与することができる。薬学的に許容される賦形剤としては、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、自己乳化性薬物送達システム（SEDDS）、例えば、コハク酸d-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000、Tweenなどの薬学的投薬形態において使用される界面活性剤、ポロキサマーまたは他の類似したポリマー性送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和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、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、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、ポリアクリル酸塩、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、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されるわけではない。α、β、およびγ-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-および3-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化された誘導体もまた、本明細書に記載の化合物の送達を増進するために使用することができる。0.005％～100％の範囲内の本明細書に記載されるような化学的実体を含有し、残部は非毒性の賦形剤から構成された投薬形態または組成物が調製されてもよい。想定される組成物は、0.001％～100％、一態様では0.1～95％、別の態様では75～85％、さらなる態様では20～80％の本明細書において提供される化学的実体を含有してもよい。そのような投薬形態を調製する実際の方法は当業者に公知、または明らかであり、例えば、Remington:The Science and Practice of Pharmacy,22ndEdition（Pharmaceutical Press,London,UK. 2012）を参照。

【０２５９】

投与の経路および組成物成分

一部の態様では、本明細書に記載の化学的実体またはその薬学的組成物は、任意の承認される投与経路によりその必要のある対象に投与することができる。許容される投与経路としては、頬側、皮膚、子宮頸管内、洞内（endosinusial）、気管内、経腸、硬膜外、間質、腹部内、動脈内、気管支内、滑液包内、脳内、大槽内、冠内、皮内、腺管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、洞内（intrasinal）、脊髄内、滑液嚢内、精巣内、髄腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻、経鼻胃、経口、非経口、経皮（percutaneous）、硬膜周囲、直腸、呼吸（吸入）、皮下、舌下、粘膜下、外用、経皮（transdermal）、経粘膜、経気管、尿管、尿道および膣が挙げられるがそれに限定されるわけではない。ある特定の態様では、好ましい投与経路は非経口（例えば、腫瘍内）である。

【０２６０】

組成物は、非経口投与用に製剤化することができ、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、またはさらには腹腔内経路を介する注射用に製剤化することができる。典型的には、そのような組成物は、注射可能液として、液体溶液または懸濁液のいずれかとして調製することができ、注射前に液体を添加して溶液または懸濁液を調製する使用のために好適な固体形態もまた調製することができ、調製物はまた、乳化され得る。そのような製剤の調製は、本開示に照らして当業者に公知である。

【０２６１】

注射可能な使用のために好適な薬学的形態としては、無菌水性溶液または分散体、ゴマ油、ピーナッツ油、または水性プロピレングリコールを含む製剤、および無菌の注射可能な溶液または分散体の即席調製用の無菌粉末が挙げられる。全ての場合に、形態は無菌でなければならず、容易に注射され得る程度まで流体でなければならない。それはまた、生産および貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の夾雑作用に対して保護されなければならない。

【０２６２】
担体はまた、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒体であることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散体の場合には要求される粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサールなどによりもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射可能な組成物の持続吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中での使用によりもたらすことができる。

【０２６３】
無菌の注射可能な溶液は、要求に応じて、上記に列記される様々な他の成分と共に適切な溶媒中に要求される量の活性化合物を組み込み、続いて滅菌濾過することにより調製される。一般に、分散体は、基本的な分散媒体および上記に列記されるものからの要求される他の成分を含有する無菌媒体中に様々な滅菌された活性成分を組み込むことにより調製される。無菌の注射可能な溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製の好ましい方法は真空乾燥およびフリーズドライ技術であり、これは、活性成分と、以前に滅菌濾過されたその溶液からの任意の追加の所望の成分との粉末をもたらす。

【０２６４】
腫瘍内注射は、例えば、以下において議論されている:Lammers,et al.,“Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems”Neoplasia. 2006,10,788-795。

【０２６５】
ゲル、クリーム、浣腸、または直腸用坐剤として直腸組成物中で使用可能な薬理学的に許容される賦形剤としては、ココアバターグリセリド、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、PEG（PEG軟膏など）、グリセリン、グリセリンゼラチン、水添植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物、ヴァセリン、無水ラノリン、サメ肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、甘扁桃油、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシドSBN、バニラ精油、エアロゾル、フェノキシエタノール中のパラベン、p-オキシ安息香酸メチルナトリウム、p-オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、カーボポール、メチルオキシベンゾエート、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカプレート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、液体パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ-メタ重亜硫酸塩、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子抽出物、メチルスルホニルメタン（ＭＳＭ）、乳酸、グリシン、ビタミン、例えば、ビタミンAおよびE、ならびに酢酸カリウムのうちの任意の1つまたは複数が挙げられるがそれに限定されるわけではない。

【０２６６】
ある特定の態様では、坐剤は、本明細書に記載の化学的実体を、周囲温度において固体であるが体温において液体であり、したがって直腸中で溶けて活性化合物を放出する好適な非刺激性の賦形剤または担体、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と混合することにより調製することができる。他の態様では、直腸投与用の組成物は浣腸の形態である。

【０２６７】
他の態様では、本明細書に記載の化合物またはその薬学的組成物は、経口投与を介する消化管またはGI管への局所送達のために好適である（例えば、固体または液体投薬形態）。

【０２６８】

経口投与用の固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、および顆粒が挙げられる。そのような固体投薬形態において、化学的実体は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、ならびに/または、a）充填剤もしくは増量剤、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、およびケイ酸、b）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなど、c）湿潤剤、例えば、グリセロール、d）崩壊剤、例えば、アガー-アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e）溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、h）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、およびi）潤滑剤、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、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝化剤を含んでもよい。類似した種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などのような賦形剤の他に高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いることができる。

【０２６９】

一態様では、組成物は、丸剤または錠剤などの単位投薬形態の形態をとり、そのため、組成物は、本明細書において提供される化学的実体と共に、希釈剤、例えば、ラクトース、スクロース、またはリン酸二カルシウムなど、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど、および結合剤、例えば、デンプン、アカシアガム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、またはセルロース誘導体などを含有してもよい。別の固体投薬形態において、粉末、マルメ（marume）、溶液または懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124またはトリグリセリド中）はカプセル（ゼラチンまたはセルロース基剤カプセル）中に被包される。本明細書において提供される1つまたは複数の化学的実体または追加の活性剤が物理的に分離されている単位投薬形態、例えば、各薬物の顆粒を有するカプセル（またはカプセル中の錠剤）、2層錠剤、2コンパートメントゲルキャップなどもまた想定される。腸溶性コーティングまたは遅延放出経口投薬形態もまた想定される。

【０２７０】

他の生理学的に許容される化合物としては、湿潤剤、乳化剤、分散剤、または微生物の成長もしくは作用を予防するために具体的に有用な防腐剤が挙げられる。様々な防腐剤が周知であり、これには、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸が含まれる。

【０２７１】

ある特定の態様では、賦形剤は無菌であり、かつ望ましくない物質を概して含まない。これらの組成物は、従来の周知の滅菌技術により滅菌することができる。錠剤およびカプセルなどの様々な経口投薬形態の賦形剤について、無菌状態は要求されない。USP/NF標準で通常十分である。

【０２７２】

ある特定の態様では、固体経口投薬形態は、胃または下部GI、例えば、上行結腸および/もしくは横行結腸および/もしくは遠位結腸および/もしくは小腸への化学的実体の送達のための化学的および/または構造的な素因を組成物に与える1つまたは複数の成分をさらに含むことができる。例示的な製剤技術は、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるFilipski,K. J.,et al.,Current Topics in Medicinal Chemistry,2013,13,776-802において記載されている。

【０２７３】

例としては、上部GIターゲティング技術、例えば、Accordion Pill（Intec Pharma）、フローティングカプセル、および粘膜壁に接着できる材料が挙げられる。

【０２７４】

他の例としては、下部GIターゲティング技術が挙げられる。腸管中の様々な領域を標的にするために、いくつかの腸溶性/pH応答性コーティングおよび賦形剤が使用可能である。これらの材料は、典型的には、所望の薬物放出のGI領域に基づいて選択される特定のpH範囲において溶解または侵食するように設計されるポリマーである。これらの材料はまた、酸不安定性薬物を胃液から保護するように、または、活性成分が上部GIに対して刺激性であり得る場合に曝露を制限するように機能する（例えば、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース系列、Coateric（ポリ酢酸フタル酸ビニル）、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Eudragit系列（メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー）、およびMarcoat）。他の技術としては、GI管中での局所的なフローラに応答する投薬形態、圧力制御結腸送達カプセル、およびPulsincapが挙げられる。

【０２７５】

眼用組成物は、ビスコーゲン（例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール）、安定化剤（例えば、Pluronic（トリブロックコポリマー）、シクロデキストリン）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、ETDA、SofZia（ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛、Alcon Laboratories,Inc.）、Purite（安定化オキシクロロ複合体、Allergan,Inc.））のうちのいずれかの1つまたは複数を含むことができるがそれに限定されるわけではない。

【０２７６】

外用組成物としては、軟膏およびクリームを挙げることができる。軟膏は、典型的にはワセリンまたは他の石油誘導体に基づく半固体調製物である。選択される活性剤を含有するクリームは、多くの場合に水中油または油中水のいずれかの、典型的には粘性液体または半固体エマルションである。クリーム基剤は典型的には水可洗性であり、油相、乳化剤および水性相を含有する。「内」相と呼ばれることもある油相は、一般に、ワセリンおよび脂肪族アルコール、例えば、セチルまたはステアリルアルコールを含み、水性相は、必ずしもそうではないが通常、体積において油相を上回り、一般に湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性または両性の界面活性剤である。他の担体または媒体と同様に、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性および非感作性であるべきである。

【０２７７】

前記の任意の態様において、本明細書に記載の薬学的組成物は、脂質、二重層間架橋マルチラメラ小胞、生分解性（biodegradeable）ポリ（D,L-乳酸-コ-グリコール酸）［PLGA］ベースまたはポリ無水物ベースのナノ粒子またはマイクロ粒子、およびナノポーラス粒子サポート脂質二重層のうちの1つまたは複数、1つまたは複数を含むことができる。

【０２７８】

投薬量

投薬量は、患者の要求、治療されている状態の重症度および用いられている具体的な化合物に依存して変動してもよい。具体的な状況のための適切な投薬量の決定は、医療分野の当業者により決定され得る。合計の1日当たりの投薬量は、1日を通して小分けで、または連続的な送達を提供する手段により、分割して投与されても投与されてもよい。

【０２７９】

一部の態様では、本明細書に記載の化合物は、約0.001mg/Kg～約500mg/Kg（例えば、約0.001mg/Kg～約200mg/Kg、約0.01mg/Kg～約200mg/Kg、約0.01mg/Kg～約150mg/Kg、約0.01mg/Kg～約100mg/Kg、約0.01mg/Kg～約50mg/Kg、約0.01mg/Kg～約10mg/Kg、約0.01mg/Kg～約5mg/Kg、約0.01mg/Kg～約1mg/Kg、約0.01mg/Kg～約0.5mg/Kg、約0.01mg/Kg～約0.1mg/Kg、約0.1mg/Kg～約200mg/Kg、約0.1mg/Kg～約150mg/Kg、約0.1mg/Kg～約100mg/Kg、約0.1mg/Kg～約50mg/Kg、約0.1mg/Kg～約10mg/Kg、約0.1mg/Kg～約5mg/K

g、約0.1mg/Kg～約1mg/Kg、約0.1mg/Kg～約0.5mg/Kg）の投薬量で投与される。

【０２８０】

レジメン

前記の投薬量は、1日毎を基準にして（例えば、単回用量としてまたは2つもしくはそれ以上の分割用量として）または1日毎を基準とせずに（例えば、1日おき、2日毎、3日毎、週に1回、週に2回、2週毎に1回、月に1回）投与することができる。

【０２８１】

一部の態様では、本明細書に記載の化合物の投与の期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。一態様では、治療用化合物は、ある期間に、続いて別々の期間に個体に投与される。別の態様では、治療用化合物は、第1の期間に、および第2の期間中に投与が中止される第1の期間後の第2の期間に、続いて治療用化合物の投与が開始される第3の期間に、次に投与が中止される第3の期間後の第4の期間に投与される。この態様の一局面では、治療用化合物の投与の期間、続いて投与が中止される期間は、決定されたまたは未決定の期間にわたり繰り返される。さらなる態様では、投与の期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。

【０２８２】

治療の方法

一部の態様では、状態、疾患、または障害（例えば、免疫障害、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性（例えば、STINGシグナル伝達など）の増大（例えば、亢進）が寄与する、状態、疾患、または障害を有する対象を治療するための方法が提供される。

【０２８３】

適応症

一部の態様では、状態、疾患、または障害はがんである。がんの非限定的な例としては、黒色腫、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病またはリンパ系悪性腫瘍が挙げられる。そのようながんのより具体的な例としては、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓の（kidney）または腎臓（renal）がん、明細胞がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がんおよび肺の扁平がんを含む肺がん、扁平細胞がん（例えば、上皮扁平細胞がん）、子宮頸がん、卵巣がん、前立腺がん、前立腺新生物、肝臓がん、膀胱がん、腹膜のがん、肝細胞がん、胃腸がんを含む胃の（gastric）または胃（stomach）がん、消化管間質腫瘍、膵臓がん、頭頸部がん、膠芽腫、網膜芽腫、星状細胞腫、莢膜細胞腫、アレノブラストーマ、ヘパトーマ、非ホジキンリンパ腫（NHL）、多発性骨髄腫、脊髄形成異常障害、骨髄増殖性障害、慢性骨髄性白血病、および急性血液学的悪性腫瘍を含む血液学的悪性腫瘍、子宮内膜または子宮がん、子宮内膜症、子宮内膜間質肉腫、線維肉腫、絨毛がん、唾液腺がん、外陰部がん、甲状腺がん（thyroid cancer）、食道がん、肝がん、肛門がん、陰茎がん、鼻咽頭がん、喉頭がん、カポジ肉腫、肥満細胞肉腫、卵巣肉腫、子宮肉腫、黒色腫、悪性中皮腫、皮膚がん、神経鞘腫、乏突起膠腫

、神経芽腫、神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、骨原性肉腫、平滑筋肉腫、ユーイング肉腫、末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍、尿路がん、甲状腺がん（thyroid carcinoma）、ウィルムス腫瘍の他に、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（例えば、脳腫瘍に関連するもの）、ならびにメーグス症候群が挙げられる。一部の場合には、がんは黒色腫である。

【０２８４】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は神経学的障害であり、これには中枢神経系（脳、脳幹および小脳）、末梢神経系（頭蓋神経を含む）、および自律神経系（その部分は中枢および末梢神経系の両方に位置する）を伴う障害が含まれる。がんの非限定的な例としては、後天性てんかん性失語症、急性散剤性脳脊髄炎、副腎白質ジストロフィー、加齢黄斑変性症、脳梁の形成不全、失認症、アイカルディ症候群、アレキサンダー病、アルパーズ病、交互性片麻痺、アルツハイマー病、血管性認知症、筋萎縮性側索硬化症、無脳症、アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、失語症、失行症、クモ膜嚢胞、クモ膜炎、アンロンル（Anronl）-キアリ奇形、動静脈奇形、アスペルガー症候群、毛細血管拡張性運動失調症（ataxia telegiectasia）、注意欠陥多動性障害、自閉症、自律機能障害、背部痛、バッテン病、ベーチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼痙攣、良性巣状（benign focal）、筋萎縮、良性頭蓋内高血圧、ビンスワンガー病、眼瞼痙攣、ブロッホ・サルツバーガー症候群、上腕神経叢傷害、脳膿瘍、脳傷害、脳腫瘍（多形膠芽腫を含む）、脊髄腫瘍、ブラウン-セカール症候群、カナバン病、手根管症候群、灼熱痛、中枢性疼痛症候群、橋中心髄鞘融解、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮、脳性巨人症、脳性麻痺、シャルコーマリートゥース病、化学療法誘発性ニューロパチーおよび神経障害性疼痛、キアリ奇形、舞踏病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性疼痛、慢性局所疼痛症候群、コフィン・ローリー症候群、持続性植物状態を含む昏睡、先天性顔面両麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭蓋動脈炎、頭蓋縫合早期癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨細胞封入体症、サイトメガロウイルス感染症、ダンシングアイズ-ダンシングフィート症候群、ダンディー・ウォーカー症候群、ドーソン病、ドモルシア症候群、デジェリーヌ-クランケ（Klumke）麻痺、認知症、皮膚筋炎、糖尿病性ニューロパチー、びまん性硬化症、自律神経失調症、書字障害、失読症、ジストニア、早期乳児てんかん性脳症、エンプティセラ症候群、脳炎、脳ヘルニア、大脳三叉神経性血管腫症、癲癇、エルブ麻痺、本態性振戦、ファブリー病、ファール症候群、失神、家族性痙性麻痺、熱性発作、フィッシャー症候群、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症および他の「タウオパチー」、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞封入体病、グロボイド細胞白質ジストロフィー、ギラン・バレー症候群、HTLV-1関連脊髄症、ハラーホルデン-スパッツ病、頭部傷害、頭痛、片側顔面攣縮、遺伝性痙性対麻痺、多発神経炎型遺伝性失調症、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、HIV関連認知症およびニューロパチー（AIDSの神経学的症状でもある）、全前脳胞症、ハンチントン病および他のポリグルタミンリピート病、水頭性無脳症、水頭症、高コルチゾール症、低酸素、免疫介在性脳脊髄炎、封入体筋炎、色素失調症、乳児フィタン酸蓄積症、乳児レフサム病、点頭てんかん、炎症性ミオパチー、頭蓋内嚢胞、頭蓋内高血圧、ジュベール症候群、カーンズ-セイヤー症候群、ケネディ病、キンスボーン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッベ病、クーゲルベルグ-ウェランダー病、クールー、ラフォラ病、ランバート・イートン筋無力症候群、ランダウ-クレフナー症候群、延髄外側（ワレンベルグ）症候群、学習障害、リー病、レノックス-ガストー（Lennox-Gustaut）症候群、レッシュ-ナイハン症候群、白質ジストロフィー、レビー小体型認知症、滑脳症、閉じ込め症候群、ルー-ゲーリッグ病（すなわち、運動ニューロン疾患または筋萎縮性側索硬化症）、腰椎椎間板症、ライム病-神経学的続発症、マチャド-ジョセフ病、大脳症（macrencephaly）、巨脳症（megalencephaly）、メルカーソン-ローゼンタール症候群、メニエール病（Menieres disease）、髄膜炎、メンケス病、異染性白質ジストロフィー、小頭症、片頭痛、ミラー・フィッシャー症候群、小卒中、ミトコンドリアミオパチー、メビウス症候群、単肢筋萎縮、運動ニューロン疾患、もやもや病、ムコ多糖

症、多発梗塞性（milti-infarct）認知症、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症および他の脱髄性障害、起立性低血圧を伴う多系統萎縮（multiple system atrophy）、p筋ジストロフィー（p muscular dystrophy）、重症筋無力症、髄鞘破壊性（myelinoclastic）びまん性硬化症、乳児のミオクローヌス性脳症、ミオクローヌス、ミオパチー、先天性筋硬直症、ナルコレプシー、神経線維腫症、神経遮断薬悪性症候群、AIDSの神経学的症状、ループスの神経学的続発症、神経性筋強直症、神経セロイドリポフスチン症、ニューロン移動障害、ニーマン-ピック病、オサリバン-マクロード症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎癒合不全症（occult spinal dysraphism sequence）、大田原症候群、オリーブ橋小脳萎縮症、オプソクローヌス-ミオクローヌス、視神経炎、起立性低血圧、過用症候群、知覚異常、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、傍腫瘍随伴性疾患（paraneoplastic disease）、発作、ペイリー・ロンベルク症候群、ペリツェウス-メルツバッハー病、周期性麻痺、末梢性ニューロパチー、有痛性ニューロパチーおよび神経障害性疼痛、持続性植物状態、広汎性発達障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫神経（pinched nerve）、下垂体腫瘍、多発性筋炎、孔脳症、ポストポリオ症候群、帯状疱疹後神経痛、感染後脳脊髄炎、起立性低血圧、プラダー-ウィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性片側顔面萎縮、進行性多巣性白質脳症、進行性硬化性ポリオジストロフィー、進行性核上麻痺、偽脳腫瘍、ラムゼイ-ハント症候群（I型およびII型）、ラスムッセン脳炎、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、レフサム病、反復性運動障害、反復性ストレス傷害、レストレスレッグ症候群、レトロウイルス関連脊髄症、レット症候群、ライ症候群、舞踏病、サンドホッフ病、シルダー病、裂脳症、中隔視神経異形成症、乳幼児揺さぶられ症候群、帯状疱疹、シャイ-ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、ソトス症候群、痙縮、二分脊椎、脊髄傷害、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、スティッフパーソン症候群、卒中、スタージ-ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、シデナム舞踏病、失神、脊髄空洞症、遅発性ジスキネジア、テイ-サックス病、側頭動脈炎、脊髄係留症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、三叉神経痛、トッド麻痺、トゥレット症候群、一過性虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、外傷性脳傷害、振戦、三叉神経痛、熱帯性痙性対麻痺、結節硬化症、血管性認知症（多発梗塞性認知症）、側頭動脈炎を含む血管炎、フォンヒッペル-リンドウ病、ワレンベルグ症侯群、ウェルドニッヒ-ホフマン病、ウエスト症候群、むち打ち症、ウィリアムズ症候群、ウィルドン病（Wildon's disease）、筋萎縮性（amyotrophe）側索硬化症、ならびにツェルウェーガー症候群が挙げられる。

【０２８５】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、STING関連状態、例えば、I型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害である。ある特定の態様では、状態、疾患、または障害は、自己免疫疾患（例えば、サイトゾルDNA誘発性自己炎症性疾患）である。非限定的な例としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、多遺伝子感受性を伴う慢性炎症状態であるクローン病（CD）および潰瘍性大腸炎（UC）を含む炎症性腸疾患（IBD）が挙げられる。ある特定の態様では、状態は炎症性腸疾患である。ある特定の態様では、状態は、クローン病、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つまたは複数の化学療法剤により誘導される大腸炎、養子細胞療法を用いる治療により誘導される大腸炎、1つまたは複数の同種免疫疾患（例えば、移植片対宿主病、例えば、急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病）に関連付けられる大腸炎、放射線性腸炎、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、および放射線性腸炎である。これらのある特定の態様では、状態は、同種免疫疾患（例えば、移植片対宿主病、例えば、急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病）、セリアック病、過敏性腸症候群、関節リウマチ、ループス、強皮症、乾癬、皮膚T細胞リンパ腫、ぶどう膜炎、および粘膜炎（例えば、口腔粘膜炎、食道粘膜炎または腸粘膜炎）である。

【０２８６】

一部の態様では、STINGによる免疫系のモジュレーションは、外来因子により引き起こされる疾患を含む疾患の治療を提供する。本発明の方法により治療および/または予防され得る外来因子による例示的な感染症としては、細菌（例えば、グラム陽性またはグラム陰性細菌）による感染症、真菌による感染症、寄生生物による感染症、およびウイルスによる感染症が挙げられる。本発明の一態様では、感染症は、細菌感染症（例えば、大腸菌（E. coli）、クレブシエラ・ニューモニエ（Klebsiella pneumoniae）、シュードモナス・エルギノーサ（Pseudomonas aeruginosa）、サルモネラ属菌（Salmonella spp.）、スタフィロコッカス・アウレウス（Staphylococcus aureus）、ストレプトコッカス属菌（Streptococcus spp.）、またはバンコマイシン耐性エンテロコッカス（enterococcus）による感染症）、または敗血症である。別の態様では、感染症は真菌感染症（例えば、カビ、酵母、または高等真菌による感染症）である。さらに別の態様では、感染症は、寄生生物感染症（例えば、ジアルジア・デュオデナリス（Giardia duodenalis）、クリプトスポリジウム・パルブム（Cryptosporidium parvum）、サイクロスポラ・カイエタネンシス（Cyclospora cayetanensis）、およびトキソプラスマ・ゴンジズ（Toxoplasma gondiz）を含む、単細胞または多細胞寄生生物による感染症）である。さらに別の態様では、感染症は、ウイルス感染症（例えば、AIDS、鳥インフルエンザ、水痘、口唇ヘルペス、感冒、胃腸炎、腺の発熱、インフルエンザ、麻疹、おたふく風邪、咽頭炎、肺炎、風疹、SARS、および下または上気道感染症（例えば、呼吸器合胞体ウイルス）に関連するウイルスによる感染症）である。

【０２８７】

一部の態様では、状態、疾患、または障害はB型肝炎（hepatits B）である（例えば、国際公開第2015/061294号パンフレットを参照）。

【０２８８】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は心臓血管疾患（例えば、心筋梗塞を含む）より選択される。

【０２８９】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は加齢黄斑変性症である。

【０２９０】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、単独または組合せのいずれかでの化学療法または放射線療法の他に、放射線療法の状況外の放射線への曝露により引き起こされる損傷の結果としてとして起こり得る、口内炎（stomatitits）としても公知の粘膜炎である。

【０２９１】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、ぶどう膜の炎症であるぶどう膜炎（例えば、前部ぶどう膜炎、例えば、虹彩毛様体炎もしくは虹彩炎、中間部ぶどう膜炎（毛様体扁平部炎としても公知）、後部ぶどう膜炎、または脈絡網膜炎、例えば、汎ぶどう膜炎）である。

【０２９２】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、がん、神経学的障害、自己免疫疾患、B型肝炎、ぶどう膜炎（uvetitis）、心臓血管疾患、加齢黄斑変性症、および粘膜炎からなる群より選択される。

【０２９３】

さらに他の例としては、本明細書および想定される併用療法レジメンにおいて以下に議論される適応症を挙げることができる。

【０２９４】

併用療法

本開示は、単剤療法レジメンの他に併用療法レジメンの両方を想定する。

【０２９５】

一部の態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物の投与と組み合わせて1つまたは複数の追加の療法（例えば、1つもしくは複数の追加の治療剤および/また

は1つもしくは複数の治療レジメン）を投与する工程をさらに含むことができる。

【０２９６】

ある特定の態様では、本明細書に記載の方法は、1つまたは複数の追加のがん療法を投与する工程をさらに含むことができる。

【０２９７】

1つまたは複数の追加のがん療法としては、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、がんワクチン（例えば、HPVワクチン、B型肝炎ワクチン、Oncophage、Provenge）、および遺伝子療法の他に、それらの組合せを挙げることができるがそれに限定されるわけではない。免疫療法としては、養子細胞療法、幹細胞および/もしくは樹状細胞の誘導、輸血、洗浄、ならびに/または、腫瘍の凍結が挙げられるがそれに限定されるわけではない他の治療が挙げられるがそれに限定されるわけではない。

【０２９８】

一部の態様では、1つまたは複数の追加のがん療法は化学療法であり、これは1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含むことができる。

【０２９９】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は免疫調節部分、例えば、免疫チェックポイント阻害物質である。これらのある特定の態様では、免疫チェックポイント阻害物質は、免疫チェックポイント受容体を標的にし、該免疫チェックポイント受容体は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-β（TGFβ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155、例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される。例えば、Postow,M. J. Clin. Oncol. 2015,33,1を参照。

【０３００】

これらのある特定の態様では、免疫チェックポイント阻害物質は、ウレルマブ、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、バリルマブ、CP-870893、ペムブロリズマブ（PD1）、ニボルマブ（PD1）、アテゾリズマブ（旧名MPDL3280A）（PDL1）、MEDI4736（PD-L1）、アベルマブ（PD-L1）、PDR001（PD1）、BMS-986016、MGA271、リリルマブ、IPH2201、エマクツズマブ、INCB024360、ガルニセルチブ、ウロクプルマブ、BKT140、バビツキシマブ、CC-90002、ベバシズマブ、およびMNRP1685A、およびMGA271からなる群より選択される。

【０３０１】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤はアルキル化剤である。アルキル化剤は、がん細胞が挙げられるがそれに限定されるわけではない細胞中に存在する条件下で多くの求核性官能基をアルキル化するその能力のためにそのように命名されている。さらなる態様では、アルキル化剤は、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチンを含むがそれに限定されるわけではない。一態様では、アルキル化剤は、生物学的に重要な分子中のア

ミノ、カルボキシル、スルフヒドリル、およびリン酸基と共有結合を形成することにより細胞機能を障害することにより機能することができるか、またはそれらは、細胞のDNAを修飾することにより働くことができる。さらなる態様では、アルキル化剤は、合成、半合成または誘導体である。

【０３０２】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は代謝拮抗剤である。代謝拮抗剤は、DNAのビルディングブロックであるプリンまたはピリミジンになりすまし、一般に、（細胞周期の）「S」期の間にこれらの物質がDNAに組み込まれることを予防して、正常な発生および分裂を中止させる。代謝拮抗剤はまた、RNA合成に影響することができる。一態様では、代謝拮抗物質は、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリンを含むがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、代謝拮抗剤は、合成、半合成または誘導体である。

【０３０３】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は植物アルカロイドおよび/またはテルペノイドである。これらのアルカロイドは植物に由来し、一般に、微小管機能を予防することにより細胞分裂を遮断する。一態様では、植物アルカロイドおよび/またはテルペノイドは、ビンカアルカロイド、ポドフィロトキシンおよび/またはタキサンである。ビンカアルカロイドは、一般に、チューブリン上の特定の部位に結合して、一般に細胞周期のM期の間に、微小管へのチューブリンのアセンブリーを阻害する。一態様では、ビンカアルカロイドは、マダガスカル・ペリウィンクル（Madagascar periwinkle）、カタランタス・ロゼウス（Catharanthus roseus）（かつてはビンカ・ロセア（Vinca rosea）として公知）に由来するがそれに限定されるわけではない。一態様では、ビンカアルカロイドは、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンおよび/またはビンデシンを含むがそれに限定されるわけではない。一態様では、タキサンは、タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセルを含むがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、植物アルカロイドまたはテルペノイド（terpernoid）は、合成、半合成または誘導体である。さらなる態様では、ポドフィロトキシンはエトポシドおよび/またはテニポシドであるがそれに限定されるわけではない。一態様では、タキサンはドセタキセルおよび/またはオルタタキセルであるがそれに限定されるわけではない。［０２１］一態様では、がん治療剤はトポイソメラーゼである。トポイソメラーゼは、DNAのトポロジーを維持する必須の酵素である。I型またはII型トポイソメラーゼの阻害は、適切なDNAスーパーコイル形成を混乱させることによりDNAの転写および複製の両方に干渉する。さらなる態様では、トポイソメラーゼはI型トポイソメラーゼ阻害物質またはII型トポイソメラーゼ阻害物質であるがそれに限定されるわけではない。一態様では、I型トポイソメラーゼ阻害物質はカンプトテシンであるがそれに限定されるわけではない。別の態様では、カンプトテシンは、エキサテカン、イリノテカン、ルルトテカン、トポテカン、BNP 1350、CKD 602、DB 67（AR67）および/またはST 1481であるがそれに限定されるわけではない。一態様では、II型トポイソメラーゼ阻害物質はエピポドフィロトキシンであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、エピポドフィロトキシンは、アムサクリン、エトポシド（etoposid）、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシドであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、トポイソメラーゼは、合成、半合成または誘導体であり、これには、アメリカメイアップル（ポドフィルム・ペルタツム（Podophyllum peltatum））の根に天然に存在する物質であるエピポドフィロトキシンなどであるがそれに限定されるわけではない天然に見出されるものが含まれる。

【０３０４】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤はスチルベノイドである。さらなる態様では、スチルベノイドとしては、レスベラトロール、ピセアタンノール、ピノシルビン、プテロスチルベン、α-ビニフェリン、アンペロプシンA、アンペロプシンE、ジプトインドネシンC、ジプトインドネシンF、イプシロン-ビンフェリン（Epsilon-Vinferin）、フレク

スオソールA（Flexuosol A）、グネチンH、ヘムスレヤノールD、ホペアフェノール、トランス-ジプトインドネシンB、アストリンギン、ピセイドおよびジプトインドネシンAが挙げられるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、スチルベノイドは、合成、半合成または誘導体である。

【０３０５】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は細胞傷害性抗生物質である。一態様では、細胞傷害性抗生物質は、アクチノマイシン、アントラセンジオン、アントラサイクリン、サリドマイド、ジクロロ酢酸、ニコチン酸、2-デオキシグルコースおよび/またはクロファジミン（chlofazimine）であるがそれに限定されるわけではない。一態様では、アクチノマイシンは、アクチノマイシンD、バシトラシン、コリスチン（ポリミキシンE）および/またはポリミキシンBであるがそれに限定されるわけではない。別の態様では、アントラセンジオン（antracenedione）はミトキサントロンおよび/またはピクサントロンであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、アントラサイクリンは、ブレオマイシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン（ダウノマイシン）、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン、プリカマイシン、および/またはバルルビシンであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、細胞傷害性抗生物質は、合成、半合成または誘導体である。

【０３０６】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は、エンドスタチン、アンギオゲニン、アンジオスタチン、ケモカイン、アンジオアレスチン、アンジオスタチン（プラスミノーゲン断片）、基底膜コラーゲン由来抗血管新生因子（タムスタチン、カンスタチン、またはアレスチン）、抗血管新生性アンチトロンビンIII、シグナル伝達阻害物質、軟骨由来阻害物質（CDI）、CD59補体断片、フィブロネクチン断片、gro-β、ヘパリナーゼ、ヘパリン六糖断片、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）、インターフェロンα/β/γ、インターフェロン誘導性タンパク質（IP-10）、インターロイキン-12、クリングル5（プラスミノーゲン断片）、メタロプロテイナーゼ阻害物質（TIMP）、2-メトキシエストラジオール、胎盤リボヌクレアーゼ阻害物質、プラスミノーゲン活性化因子阻害物質、血小板因子-4（PF4）、プロラクチン16kD断片、プロリフェリン関連タンパク質（PRP）、様々なレチノイド、テトラヒドロコルチゾール-S、トロンボスポンジン-1（TSP-1）、トランスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）、バスキュロスタチン、およびバソスタチン（カルレチクリン断片）などより選択される。

【０３０７】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は、酢酸アビラテロン、アルトレタミン、アンヒドロビンブラスチン、アウリスタチン、ベキサロテン、ビカルタミド、BMS 184476、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、ブレオマイシン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリ（proly）-1-Lプロリン-t-ブチルアミド、カケクチン、セマドチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルビン-カロイコブラスチン、ドセタキソール、ドキセタキセル（doxetaxel）、シクロホスファミド、カルボプラチン、カルムスチン、シスプラチン、クリプトフィシン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン（DTIC）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン ドラスタチン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エトポシド、5-フルオロウラシル、フィナステリド、フルタミド、ヒドロキシウレアおよびヒドロキシウレアタキサン（hydroxyureataxanes）、イホスファミド、リアロゾール、ロニダミン、ロムスチン（CCNU）、MDV3100、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）、メルファラン、イセチオン酸ミボブリン、リゾキシン、セルテネフ（sertenef）、ストレプトゾシン、マイトマイシン、メトトレキサート、タキサン、ニルタミド、オナプリストン、パクリタキセル、プレドニムスチン、プロカルバジン、RPR109881、リン酸ストラムスチン（stramustine phosphate）、タモキシフェン、タソネルミン、タキソール、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン硫酸塩、およびビンフルニンより選択

される。

【０３０８】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は、白金、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、アザチオプリン、メルカプトプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、エトポシドおよびテニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、メトトレキサート、ゲムシタビン、タキサン、ロイコボリン、マイトマイシンC、テガフール-ウラシル、イダルビシン、フルダラビン、ミトキサントロン、イホスファミドおよびドキソルビシンである。追加の剤としてはmTOR（ラパマイシンの哺乳動物標的）の阻害物質が挙げられ、これには、ラパマイシン、エベロリムス、テムシロリムスおよびデホロリムスが含まれるがそれに限定されるわけではない。

【０３０９】

さらに他の態様では、追加の化学療法剤は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第7,927,613号において詳細に記述されるものより選択ことができる。

【０３１０】

一部の態様では、追加の治療剤および/またはレジメンは、他のSTING関連状態、例えば、I型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害などを治療するために使用できるものである。

【０３１１】

関節リウマチを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD、例えば、メトトレキサート（Trexall（登録商標）、Otrexup（登録商標）、Rasuvo（登録商標）、Rheumatrex（登録商標））、レフルノミド（Arava（登録商標））、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil）、PF-06650833、イグラチモド、トファシチニブ（Xeljanz（登録商標））、ABBV-599、エボブルチニブ、およびスルファサラジン（Azulfidine（登録商標））、および生物製剤（例えば、アバタセプト（Orencia（登録商標））、アダリムマブ（Humira（登録商標））、アナキンラ（Kineret（登録商標））、セルトリズマブ（Cimzia（登録商標））、エタネルセプト（Enbrel（登録商標））、ゴリムマブ（Simponi（登録商標））、インフリキシマブ（Remicade（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、トシリズマブ（Actemra（登録商標））、ボバリリズマブ、サリルマブ（Kevzara（登録商標））、セクキヌマブ、ABP 501、CHS-0214、ABC-3373、およびトシリズマブ（ACTEMRA（登録商標））が挙げられる。

【０３１２】

ループスを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、ステロイド、外用免疫調節剤（例えば、タクロリムス軟膏（Protopic（登録商標））およびピメクロリムスクリーム（Elidel（登録商標））、サリドマイド（Thalomid（登録商標））、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）および免疫調節剤（例えば、エボブルチニブ、イベルドミド、ボクロスポリン、セネリモド、アザチオプリン（Imuran（登録商標））、シクロホスファミド（Cytoxan（登録商標）、Neosar（登録商標）、Endoxan（登録商標））、およびサイクロスポリン（Neoral、Sandimmune（登録商標）、Gengraf（登録商標））、およびミコフェノール酸モフェチル）バリシチニブ（baricitinb）、イグラチモド、フィルゴチニブ（filogotinib）、GS-9876、ラパマイシン、およびPF-06650833）、および生物製剤（例えば、ベリムマブ（Benlysta（登録商標））、

アニフロルマブ、プレザルマブ（prezalumab）、MEDI0700、オビヌツズマブ、ボバリリズマブ、ルリズマブ（lulizumab）、アタシセプト、PF-06823859、およびルプゾール（lupizor）、リツキシマブ、BT063、BI655064、BIIB059、アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））、ダピロリズマブ、エドラチド、IFN-α-キノイド、OMS721、RC18、RSLV-132、セラリズマブ、XmAb5871、およびウステキヌマブ（Stelara（登録商標））が挙げられる。例えば、全身性エリテマトーデスに対する非限定的な治療としては、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）および免疫調節剤（例えば、イベルドミド、ボクロスポリン、アザチオプリン（Imuran（登録商標））、シクロホスファミド（Cytoxan（登録商標）、Neosar（登録商標）、Endoxan（登録商標））、およびサイクロスポリン（Neoral、Sandimmune（登録商標）、Gengraf（登録商標））、およびミコフェノール酸モフェチル、バリシチニブ、フィルゴチニブ、およびPF-06650833）、および生物製剤（例えば、ベリムマブ（Benlysta（登録商標））、アニフロルマブ、プレザルマブ、MEDI0700、ボバリリズマブ、ルリズマブ、アタシセプト、PF-06823859、ルプゾール、リツキシマブ、BT063、BI655064、BIIB059、アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））、ダピロリズマブ、エドラチド、IFN-α-キノイド、RC18、RSLV-132、セラリズマブ、XmAb5871、およびウステキヌマブ（Stelara（登録商標））が挙げられる。別の例として、皮膚ループスに対する治療の非限定的な例としては、ステロイド、免疫調節剤（例えば、タクロリムス軟膏（Protopic（登録商標））およびピメクロリムスクリーム（Elidel（登録商標））、GS-9876、フィルゴチニブ、およびサリドマイド（Thalomid（登録商標））が挙げられる。薬物誘導性および/または新生児ループスを治療するための剤およびレジメンもまた投与することができる。

【０３１３】

乳児発症性STING関連血管炎（SAVI）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、JAK阻害物質（例えば、トファシチニブ、ルキソリチニブ、フィルゴチニブ、およびバリシチニブ）が挙げられる。

【０３１４】

エカルディ-グティエール症候群（AGS）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、理学療法、呼吸器合併症に対する治療、発作に対する抗痙攣療法、経管栄養、ヌクレオシド逆転写酵素阻害物質（例えば、エムトリシタビン（例えば、Emtriva（登録商標））、テノホビル（例えば、Viread（登録商標））、エムトリシタビン/テノホビル（例えば、Truvada（登録商標））、ジドブジン、ラミブジン、およびアバカビル）、およびJAK阻害物質（例えば、トファシチニブ、ルキソリチニブ、フィルゴチニブ、およびバリシチニブ）が挙げられる。

【０３１５】

IBDを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、AbGn-168H、ABX464、ABT-494、アダリムマブ、AJM300、アリカホルセン、AMG139、アンルキンズマブ、アプレミラスト、ATR-107（PF05030900）、自己CD34選択末梢血幹細胞移植、アザチオプリン、ベルチリムマブ、BI 655066、BMS-936557、セルトリズマブペゴル（Cimzia（登録商標））、コビトリモド、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン）、CP-690,550、CT-P13、サイクロスポリン、DIMS0150、E6007、E6011、エトラシモド、エトロリズマブ、糞便微生物移植、フィルゴチニブ（figlotinib）、フィンゴリモド、フィラテグラスト（SB-683699）（旧名T-0047）、GED0301、GLPG0634、GLPG0974、グセルクマブ、ゴリムマブ、GSK1399686、HMPL-004（アンドログラフィス・パニクラータ（Andrographis paniculata）抽出物）、IMU-838、インフリキシマブ、インターロイキン2（IL-2）、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害物質、ラキニモド、マシチニブ（AB1010）、マトリックスメタロプロテイナーゼ9（MMP 9）阻害物質（例えば、GS-5745）、MEDI2070、メサラミン、メトトレキサート、ミ

リキズマブ（LY3074828）、ナタリズマブ、NNC 0142-0000-0002、NNC0114-0006、オザニモド、ペフィシチニブ（JNJ-54781532）、PF-00547659、PF-04236921、PF-06687234、QAX576、RHB-104、リファキシミン、リサンキズマブ、RPC1063、SB012、SHP647、スルファサラジン、TD-1473、サリドマイド、チルドラキズマブ（MK 3222）、TJ301、TNF-Kinoid（登録商標）、トファシチニブ、トラロキヌマブ、TRK-170、ウパダシチニブ、ウステキヌマブ、UTTR1147A、V565、バテリズマブ（vatelizumab）、VB-201、ベドリズマブ、およびビドフルジムス（vidofludimus）が挙げられる。

【０３１６】

過敏性腸症候群を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アロセトロン、胆汁酸封鎖剤（bile acid sequesterant）（例えば、コレスチラミン、コレスチポール、コレセベラム）、クロライドチャネル活性化剤（例えば、ルビプロストン）、コーティングペパーミント油カプセル、デシプラミン、ジサイクロミン、エバスチン、エルキサドリン、ファルネソイドX受容体アゴニスト（例えば、オベチコール酸）、糞便マイクロバイオータ移植、フルオキセチン、ガバペンチン、グアニル酸シクラーゼ-Cアゴニスト（例えば、リナクロチド、プレカナチド）、イボデュタント（ibodutant）、イミプラミン、JCM-16021、ロペラミド、ルビプロストン、ノルトリプチリン、オンダンセトロン、オピオイド、パロキセチン、ピナベリウム、ポリエチレングリコール、プレガバリン、プロバイオティクス、ラモセトロン、リファキシミン、およびテナパノール（tanpanor）が挙げられる。

【０３１７】

強皮症を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、免疫調節剤（例えば、アザチオプリン、メトトレキサート（Trexall（登録商標）、Otrexup（登録商標）、Rasuvo（登録商標）、Rheumatrex（登録商標））、シクロホスファミド（Cytoxan（登録商標）、Neosar（登録商標）、Endoxan（登録商標））、およびサイクロスポリン（Neoral（登録商標）、Sandimmune（登録商標）、Gengraf（登録商標））、抗胸腺細胞グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、静脈内免疫グロブリン、リツキシマブ、シロリムス、およびアレファセプト）、カルシウムチャネル遮断剤（例えば、ニフェジピン）、α遮断剤、セロトニン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシンII受容体阻害物質、スタチン、局所硝酸塩、イロプロスト、ホスホジエステラーゼ5阻害物質（例えば、シルデナフィル）、ボセンタン、テトラサイクリン抗生物質、エンドセリン受容体アンタゴニスト、プロスタノイド、およびチロシンキナーゼ阻害物質（例えば、イマチニブ、ニロチニブおよびダサチニブ）が挙げられる。

【０３１８】

クローン病（CD）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アダリムマブ、自己CD34選択末梢血幹細胞移植、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、セルトリズマブペゴル（Cimzia（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、エトロリズマブ、E6011、糞便微生物移植、フィルゴチニブ、グセルクマブ、インフリキシマブ、IL-2、JAK阻害物質、マトリックスメタロプロテイナーゼ9（MMP 9）阻害物質（例えば、GS-5745）、MEDI2070、メサラミン、メトトレキサート、ナタリズマブ、オザニモド、RHB-104、リファキシミン、リサンキズマブ、SHP647、スルファサラジン、サリドマイド、ウパダシチニブ、V565、およびベドリズマブが挙げられる。

【０３１９】

UCを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、AbGn-168H、ABT-494、ABX464、アプレミラスト、PF-00547659、PF-06687234、6-メルカプトプリン、アダリムマブ、アザチオプリン、ベルチリムマブ、ブラジクマブ（MEDI2070）、コビトリモド、セルトリズマブペゴル（Cimzia（登録商標））

、CP-690,550、コルチコステロイド（例えば、マルチマックスブデソニド（multimax budesonide）、メチルプレドニゾロン）、サイクロスポリン、E6007、エトラシモド、エトロリズマブ、糞便微生物移植、フィルゴチニブ、グセルクマブ、ゴリムマブ、IL-2、IMU-838、インフリキシマブ、マトリックスメタロプロテイナーゼ9（MMP9）阻害物質（例えば、GS-5745）、メサラミン、メサラミン、ミリキズマブ（LY3074828）、RPC1063、リサンキズマブ（BI 6555066）、SHP647、スルファサラジン、TD-1473、TJ301、チルドラキズマブ（MK 3222）、トファシチニブ、トファシチニブ、ウステキヌマブ、UTTR1147A、およびベドリズマブが挙げられる。

【０３２０】

自己免疫性大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、メサラミン、TIP60阻害物質（例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照）、およびベドリズマブが挙げられる。

【０３２１】

医原性自己免疫性大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、TIP60阻害物質（例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照）、およびベドリズマブが挙げられる。

【０３２２】

1つまたは複数の化学療法剤により誘導される大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、メサラミン、TIP60阻害物質（例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照）、およびベドリズマブが挙げられる。

【０３２３】

養子細胞療法を用いる治療により誘導される大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、TIP60阻害物質（例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照）、およびベドリズマブが挙げられる。

【０３２４】

1つまたは複数の同種免疫疾患に関連する大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、スルファサラジン、およびエイコサペンタエン酸（eicopentaenoic acid）が挙げられる。

【０３２５】

放射線性腸炎（radaiation enteritis）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、テデュグルチド、アミホスチン、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害物質（例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、およびトランドラプリル）、プロバイオティクス、セレニウム補充、スタチン（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびピタバスタチン）、スクラルファート、およびビタミンEが挙げられる。

【０３２６】

膠原性大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、アザチオプリン（azathaioprine）、次サリチル酸ビス

マス（bismuth subsalicate）、ボスウェリア・セラータ（Boswellia serrata）抽出物、コレスチラミン、コレスチポール、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ロペラミド、メサラミン、メトトレキサート、プロバイオティクス、およびスルファサラジンが挙げられる。

【０３２７】

リンパ球性（lyphocytic）大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、次サリチル酸ビスマス、コレスチラミン、コレスチポール、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ロペラミド、メサラミン、メトトレキサート、およびスルファサラジンが挙げられる。

【０３２８】

顕微鏡的大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、次サリチル酸ビスマス、ボスウェリア・セラータ抽出物、コレスチラミン、コレスチポール、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、糞便微生物移植、ロペラミド、メサラミン、メトトレキサート、プロバイオティクス、およびスルファサラジンが挙げられる。

【０３２９】

同種免疫疾患を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、子宮内血小板輸血、静脈内免疫グロブリン（intravenous immunoglobin）、母体ステロイド、アバタセプト、アレムツズマブ、α1-アンチトリプシン、AMG592、抗胸腺細胞グロブリン、バリシチニブ（barcitinib）、バシリキシマブ、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブ、カンナビジオール、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン（methylprednisone）、プレドニゾン）、サイクロスポリン、ダクリズマブ（dacilzumab）、デフィブロチド（defribrotide）、デニロイキンジフチトクス、グラスデギブ、イブルチニブ、IL-2、インフリキシマブ、イタシチニブ、LBH589、マラビロク、ミコフェノール酸モフェチル、ナタリズマブ、ネモリズマブ（neihulizumab）、ペントスタチン、ペボネジスタット、フォトバイオモジュレーション、フォトフェレーシス、ルキソリチニブ、シロリムス、ソニデギブ、タクロリムス、トシリズマブ、およびビスモデギブが挙げられる。

【０３３０】

多発性硬化症（MS）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アレムツズマブ（Lemtrada（登録商標））、ALKS 8700、アミロライド、ATX-MS-1467、アザチオプリン、バクロフェン（Lioresal（登録商標））、βインターフェロン（例えば、IFN-β-1a、IFN-β-1b）、クラドリビン、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、ダクリズマブ、フマル酸ジメチル（Tecfidera（登録商標））、フィンゴリモド（Gilenya（登録商標））、フルオキセチン、グラチラマー酢酸塩（Copaxone（登録商標））、ヒドロキシクロロキン、イブジラスト、イデベノン、ラキニモド、リポ酸、ロサルタン、マシチニブ、MD1003（ビオチン）、ミトキサントロン、モンテルカスト、ナタリズマブ（Tysabri（登録商標））、Neuro Vax（商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ピオグリタゾン、およびRPC1063が挙げられる。

【０３３１】

移植片対宿主病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アバタセプト、アレムツズマブ、α1-アンチトリプシン、AMG592、抗胸腺細胞グロブリン、バリシチニブ、バシリキシマブ、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブ、カンナビジオール、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン）、サイクロスポリン、ダクリズマブ、デフィブロチド、デニロイキンジフチトクス、グラスデギブ、イブルチニブ、IL-2、イマチニブ、インフリキシマブ、イタシチニブ、LBH589、マラビロク、ミコフェノール酸モフェチル、ナタリズマブ、ネモリズマブ、ペン

トスタチン、ペボネジスタット、フォトバイオモジュレーション、フォトフェレーシス、ルキソリチニブ、シロリムス、ソニデギブ、タクロリムス、トシリズマブ、およびビスモデギブが挙げられる。

【０３３２】

急性移植片対宿主病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アレムツズマブ、α-1アンチトリプシン、抗胸腺細胞グロブリン、バシリキシマブ、ブレンツキシマブ、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン）、サイクロスポリン、ダクリズマブ、デフィブロチド、デニロイキンジフチトクス、イブルチニブ、インフリキシマブ、イタシチニブ、LBH589、ミコフェノール酸モフェチル、ナタリズマブ、ネモリズマブ、ペントスタチン、フォトフェレーシス、ルキソリチニブ、シロリムス、タクロリムス、およびトシリズマブが挙げられる。

【０３３３】

慢性移植片対宿主病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アバタセプト、アレムツズマブ、AMG592、抗胸腺細胞グロブリン、バシリキシマブ、ボルテゾミブ、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン）、サイクロスポリン、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、グラスデギブ、イブルチニブ、IL-2、イマチニブ、インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、ペントスタチン、フォトバイオモジュレーション、フォトフェレーシス、ルキソリチニブ、シロリムス、ソニデギブ、タクロリムス、トシリズマブ、およびビスモデギブが挙げられる。

【０３３４】

セリアック病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、AMG 714、AMY01、アスペルギルス・ニガー（Aspergillus niger）プロリルエンドプロテアーゼ、BL-7010、CALY-002、GBR 830、Hu-Mik-Beta-1、IMGX003、KumaMax、酢酸ララゾチド、Nexvan2（登録商標）、パンクレリパーゼ、TIMP-GLIA、ベドリズマブ、およびZED1227が挙げられる。

【０３３５】

乾癬を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、外用コルチコステロイド、外用クリサボロール/AN2728、外用SNA-120、外用SAN021、外用タピナロフ、外用トカフィニブ（tocafinib）、外用IDP-118、外用M518101、外用カルシポトリエンおよびジプロピオン酸ベタメタゾン（例えば、MC2-01クリームおよびTaclonex（登録商標））、外用P-3073、外用LEO 90100（Enstilar（登録商標））、外用ジプロピオン酸ベタメタゾン（betamethasone dipropriate）（Sernivo（登録商標））、プロピオン酸ハロベタゾール（Ultravate（登録商標））、ビタミンDアナログ（例えば、カルシポトリエン（Dovonex（登録商標））およびカルシトリオール（Vectical（登録商標））、アントラリン（例えば、Dritho-scalp（登録商標）およびDritho-creme（登録商標））、外用レチノイド（例えば、タザロテン（例えば、Tazorac（登録商標）およびAvage（登録商標））、カルシニューリン阻害物質（例えば、タクロリムス（Prograf（登録商標））およびピメクロリムス（Elidel（登録商標））、サリチル酸、コールタール、保湿剤、光線療法（例えば、太陽光への曝露、UVB光線療法、ナローバンドUVB光線療法、ゲッケルマン療法、ソラレン＋紫外線A（PUVA）療法、およびエキシマレーザー）、レチノイド（例えば、アシトレチン（Soriatane（登録商標））、メトトレキサート（Trexall（登録商標）、Otrexup（登録商標）、Rasuvo（登録商標）、Rheumatrex（登録商標））、Apo805K1、バリシチニブ、FP187、KD025、プルリソル（prurisol）、VTP-43742、XP23829、ZPL-389、CF101（ピクリデノソン）、LAS41008、VPD-737（セルロピタント）、ウパダシチニブ（ABT-494）、アプレミラスト（aprmilast）、トファシチニブ（tofacitibin）、サイクロスポリン（Neoral（登録商標）、Sandimmune（登録商標）、Gengraf（登録商標））、生物製剤（例えば、エタネルセプト（Enbrel（登録商標））、エタネルセプト-szzs（entanercept-szzs）（Elrezi（登録商標））、インフリキ

シマブ（Remicade（登録商標））、アダリムマブ（Humira（登録商標））、アダリムマブ-adbm（Cyltezo（登録商標））、ウステキヌマブ（Stelara（登録商標））、ゴリムマブ（Simponi（登録商標））、アプレミラスト（Otezla（登録商標））、セクキヌマブ（Cosentyx（登録商標））、セルトリズマブ（certolixumab）ペゴル、セクキヌマブ、チルドラキズマブ-asmn、インフリキシマブ-dyyb、アバタセプト、イキセキズマブ（Taltz（登録商標））、ABP 710、BCD-057、BI695501、ビメキズマブ（UCB4940）、CHS-1420、GP2017、グセルクマブ（CNTO 1959）、HD203、M923、MSB11022、ミリキズマブ（LY3074828）、PF-06410293、PF-06438179、リサンキズマブ（BI655066）、SB2、SB4、SB5、シリク（siliq）（ブロダルマブ）、ナミルマブ（MT203、チルドラキズマブ（MK-3222）、およびイキセキズマブ（Taltz（登録商標））、チオグアニン、ならびにヒドロキシウレア（例えば、Droxia（登録商標）およびHydrea（登録商標））が挙げられる。

【０３３６】

皮膚T細胞リンパ腫を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、光線療法（例えば、太陽光への曝露、UVB光線療法、ナローバンドUVB光線療法、ゲッケルマン療法、ソラレン＋紫外線A（PUVA）療法、およびエキシマレーザー）、体外フォトフェレーシス、放射線療法（例えば、スポット放射線および全身皮膚電子線療法）、幹細胞移植、コルチコステロイド、イミキモド、ベキサロテンゲル、外用ビス-クロロエチル-ニトロウレア（bis-chloroethyl-nitrourea）、メクロレタミンゲル、ボリノスタット（Zolinza（登録商標））、ロミデプシン（Istodax（登録商標））、プララトレキサート（Folotyn（登録商標））生物製剤（例えば、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン（SGN-35）、モガムリズマブ、およびIPH4102）が挙げられる。

【０３３７】

ぶどう膜炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、硝子体内トリアムシノロンアセトニド注射可能懸濁液）、抗生物質、抗ウイルス剤（例えば、アシクロビル）、デキサメタゾン、免疫調節剤（例えば、タクロリムス、レフルノミド、シクロホスファミド（Cytoxan（登録商標）、Neosar（登録商標）、Endoxan（登録商標））、およびサイクロスポリン（Neoral（登録商標）、Sandimmune（登録商標）、Gengraf（登録商標））、クロラムブシル、アザチオプリン、メトトレキサート、およびミコフェノール酸モフェチル）、生物製剤（例えば、インフリキシマブ（Remicade（登録商標））、アダリムマブ（Humira（登録商標））、エタネルセプト（Enbrel（登録商標））、ゴリムマブ（Simponi（登録商標））、セルトリズマブ（Cimzia（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、アバタセプト（Orencia（登録商標））、バシリキシマブ（Simulect（登録商標））、アナキンラ（Kineret（登録商標））、カナキヌマブ（Ilaris（登録商標））、ゲボキズマブ（gevokixumab）（XOMA052）、トシリズマブ（Actemra（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、エファリズマブ（Raptiva（登録商標））、LFG316、シクロリムス（Santen（登録商標））、アバタセプト、サリルマブ（Kevzara（登録商標））、およびダクリズマブ（Zenapax（登録商標））、細胞傷害性薬物、外科用インプラント（例えば、フルオシノロン挿入物）、および硝子体切除術が挙げられる。

【０３３８】

粘膜炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、AG013、SGX942（デュスケチド（dusquetide））、アミホスチン（Ethyol（登録商標））、寒冷療法、セパコールロゼンジ（cepacol lonzenge）、カプサイシンロゼンジ、粘膜付着剤（例えば、MuGard（登録商標））経口ジフェンヒドラミン（例えば、Benadry（登録商標）エリキシル）、経口生体付着剤（oral bioadherent）（例えば、ポリビニルピロリドン-ヒアルロン酸ナトリウムゲル（Gelclair（登録商標））、経口潤滑剤（例えば、Oral Balance（登録商標））、カフォゾール（caphosol）、

カモミラ・レクティタ（chamomilla recutita）マウスウォッシュ、食用ブドウ植物エキソソーム、消毒用マウスウォッシュ（例えば、クロルヘキシジングルコン酸塩（例えば、Peridex（登録商標）またはPeriogard（登録商標））、外用疼痛緩和剤（例えば、リドカイン、ベンゾカイン、ジクロニン塩酸塩、キシロカイン（例えば、粘性キシロカイン2％）、およびUlcerease（登録商標）（0.6％のフェノール））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、ペインキラー（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、およびオピオイド）、GC4419、パリフェルミン（ケラチノサイト増殖因子、Kepivance（登録商標））、ATL-104、クロニジンラウリアド（clonidine lauriad）、IZN-6N4、SGX942、レバミピド、ネピデルミン、可溶性β-1,3/1,6グルカン、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、ケルセチン、バクシニウム・ミルティルス（vaccinium myrtillus）抽出物を含む顆粒、マクレアヤ・コルダータ（macleaya cordata）アルカロイドおよびエキナセア・アングスティフォリア（echinacea angustifolia）抽出物（例えば、SAMITAL（登録商標））、および胃腸カクテル（酸低減剤、例えば、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウム（例えば、Maalox）、抗真菌剤（例えば、ナイスタチン）、および鎮痛剤（例えば、hurricane liquid））が挙げられる。例えば、口腔粘膜炎に対する治療の非限定的な例としては、AG013、アミホスチン（Ethyol（登録商標））、寒冷療法、セパコールロゼンジ、粘膜付着剤（例えば、MuGard（登録商標））経口ジフェンヒドラミン（例えば、Benadry（登録商標）エリキシル）、経口生体付着剤（例えば、ポリビニルピロリドン-ヒアルロン酸ナトリウムゲル（Gelclair（登録商標））、経口潤滑剤（例えば、Oral Balance（登録商標））、カフォゾール、カモミラ・レクティタマウスウォッシュ、食用ブドウ植物エキソソーム、消毒用マウスウォッシュ（例えば、クロルヘキシジングルコン酸塩（例えば、Peridex（登録商標）またはPeriogard（登録商標））、外用疼痛緩和剤（例えば、リドカイン、ベンゾカイン、ジクロニン塩酸塩、キシロカイン（例えば、粘性キシロカイン2％）、およびUlcerease（登録商標）（0.6％のフェノール））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、ペインキラー（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、およびオピオイド）、GC4419、パリフェルミン（ケラチノサイト増殖因子、Kepivance（登録商標））、ATL-104、クロニジンラウリアド、IZN-6N4、SGX942、レバミピド、ネピデルミン、可溶性β-1,3/1,6グルカン、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、ケルセチン、および胃腸カクテル（酸低減剤、例えば、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウム（例えば、Maalox）、抗真菌剤（例えば、ナイスタチン）、および鎮痛剤（例えば、hurricane liquid））が挙げられる。別の例として、食道粘膜炎に対する治療の非限定的な例としては、キシロカイン（例えば、ゲル粘性キシロカイン2％）が挙げられる。別の例として、腸粘膜炎に対する治療、腸粘膜炎を修飾するための治療、ならびに腸粘膜炎の徴候および症状に対する治療としては、胃腸カクテル（酸低減剤、例えば、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウム（例えば、Maalox）、抗真菌剤（例えば、ナイスタチン）、および鎮痛剤（例えば、hurricane liquid））が挙げられる。

【０３３９】

ある特定の態様では、第2の治療剤またはレジメンは、化学的実体と接触させまたはそれを投与する前（例えば、約1時間前、または約6時間前、または約12時間前、または約24時間前、または約48時間前、または約1週間前、または約1か月前）に対象に投与される。

【０３４０】

他の態様では、第2の治療剤またはレジメンは、化学的実体と接触させるかまたはそれを投与するのとおおよそ同じ時間に対象に投与される。例として、第2の治療剤またはレジメンおよび化学的実体は、同じ投薬形態中で同時に対象に提供される。別の例として、第2の治療剤またはレジメンおよび化学的実体は、別々の投薬形態中で並行して対象に提供される。

【０３４１】

さらに他の態様では、第2の治療剤またはレジメンは、化学的実体と接触させたかまたはそれを投与した後（例えば、約1時間後、または約6時間後、または約12時間後、または約24時間後、または約48時間後、または約1週間後、または約1か月後）に対象に投与される。

【０３４２】

患者選択

一部の態様では、本明細書に記載の方法は、そのような治療を必要とする対象（例えば、患者）を（例えば、生検、内視鏡検査、または当技術分野において公知の他の従来法を介して）同定する工程をさらに含む。ある特定の態様では、STINGタンパク質は、ある特定の種類のがん、例えば、結腸がんおよび前立腺がん用のバイオマーカーとして役立つことができる。他の態様では、対象を同定する工程は、T細胞の非存在および/または疲弊したT細胞の存在について患者の腫瘍微環境、例えば、1つまたは複数の冷腫瘍を有する患者をアッセイすることを含むことができる。そのような患者としては、チェックポイント阻害物質を用いる治療に抵抗性の患者を挙げることができる。ある特定の態様では、そのような患者は、例えば、T細胞を腫瘍にリクルートするために、本明細書における化学的実体を用いて治療することができ、一部の場合には、例えば、T細胞が疲弊したら、1つまたは複数のチェックポイント阻害物質を用いてさらに治療することができる。

【０３４３】

一部の態様では、本明細書に記載の化学的実体、方法、および組成物は、ある特定の治療抵抗性の患者集団（例えば、チェックポイント阻害物質に抵抗性の患者、例えば、1つまたは複数の冷腫瘍、例えば、T細胞または疲弊したT細胞を欠いた腫瘍を有する患者）に投与することができる。

【０３４４】

化合物調製

当業者により認められ得るように、本明細書中の式の化合物を合成する方法は当業者に明らかである。例えば、本明細書に記載の化合物は、例えば、本明細書に記載の1つもしくはそれ以上の方法を用いて、および／または、例えばUS 2015/0056224に記載の方法を用いて、合成することができ、これらのそれぞれの内容は全体として参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の化合物の合成において有用な合成化学の変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は当技術分野において公知であり、例えば、R. Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers（1989）;T. W. Greene and RGM. Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,2d. Ed.,John Wiley and Sons（1991）;L. Fieser and M. Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons（1994）;およびL. Paquette,ed.,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons（1995）、およびこれらのその後の版に記載されるようなものが挙げられる。本発明の化合物の調製において使用される出発材料は公知であるか、公知の方法により作られるか、または商業的に入手可能である。当業者はまた、本明細書に記載の条件および試薬は、当技術分野において認識される代替的な均等物で相互交換できることを認識する。例えば、多くの反応において、トリエチルアミンは、非求核性塩基（例えば、ジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、またはテトラブチルホスファゼン）などの他の塩基で相互交換することができる。

【０３４５】

当業者は、本明細書に記載の化合物を特徴決定するために使用することができる様々な分析方法を認識し、これには、例えば、^{1}H NMR、異種核NMR、質量分析、液体クロマトグラフィー、および赤外分光法が含まれる。以上のリストは、当業者にとって使用可能な特徴決定方法のサブセットであり、限定的であることは意図されない。

【０３４６】

前記をさらに説明するために、以下の非限定的な、例示的な合成スキームが含められる。請求項の範囲内にあるこれらの実施例のバリエーションは当業者の活動範囲内にあり、

記載されるような発明の範囲内に入ると考えられ、本出願において請求される。本開示、および当技術分野における技能を備えた当業者は、網羅的な例なしで本発明を調製および使用できることを読み手は認識する。

【実施例】

【０３４７】

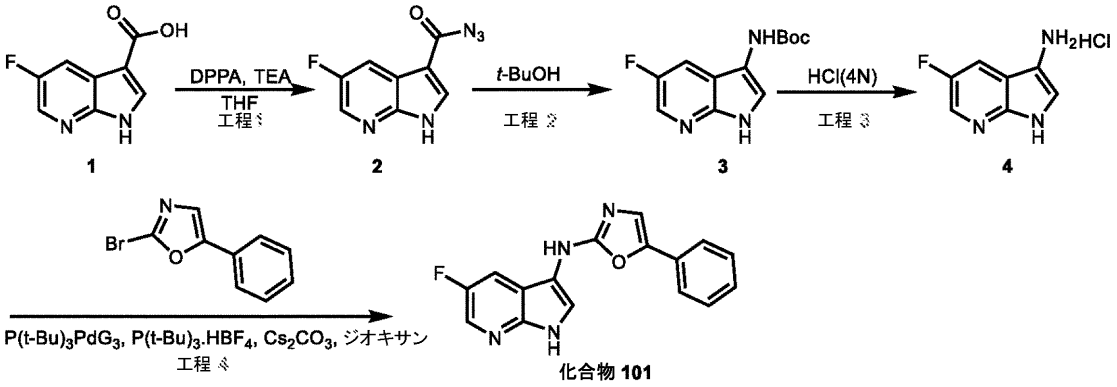
LCMS方法A: XBridge BEH C18、50＊3mm、注入量0.7μL、流速1.0mL/分、スキャン範囲30～900amu、UV検出254nm。移動相A（MPA）:水＋5mmol NH4HCO3および移動相B（MPB）:アセトニトリル。溶出:0.99分で5％MPBから95％へ、95％MPBで0.7分保持、0.10分で95％MPBから5％へ、次に5％MPBで0.2分間平衡化。

【０３４８】

LCMS方法B: Shim-pack XR-ODS、50＊3mm、注入量4.0μL、流速1.2mL/分、スキャン範囲90～900amu、UV検出254nm。移動相A（MPA）:水＋0.05％TFAおよび移動相B（MPB）:アセトニトリル＋0.05％TFA。溶出:1.99分で5％MPBから100％へ、100％MPBで0.7分保持、0.05分で100％MPBから5％へ、次に5％MPBで0.25分間平衡化。

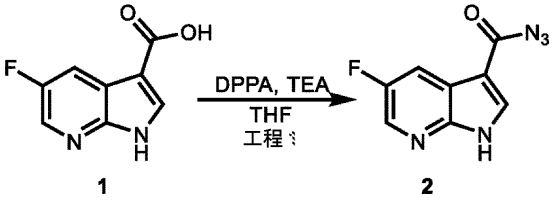
【０３４９】

実施例1．化合物101の合成



【０３５０】

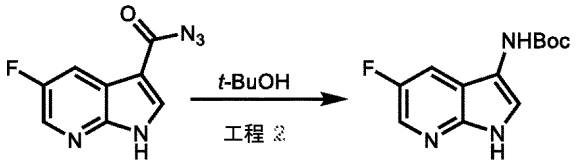
5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-カルボニルアジドの合成



5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-カルボン酸（5.00g、27.76mmol、1.00当量）をTHF（100mL）に溶解させた。DPPA（11.46g、41.6mmol、1.5当量）およびTEA（5.62g、55.51mmol、2当量）を窒素雰囲気下で加えた。25℃で16時間撹拌した後、結果としてもたらされた混合物を真空下で濃縮した。結果としてもたらされた混合物を水で希釈し、100mL×3の酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。3.9g（68.49％）の5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-カルボニルアジドが淡黄色の粗固形物として得られた。

【０３５１】

N-［5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-イル］カルバミン酸tert-ブチルの合成

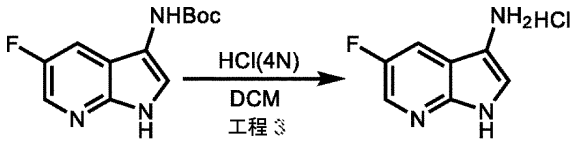


2 3

5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-カルボニルアジド（1.00g、4.87mmol、1.00当量）をt-BuOH（20mL）に溶解させた。90℃で1時間撹拌した後、結果としてもたらされた溶液を濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/石油エーテル（1/2）でシリカゲルカラムに適用した。600mg（48.99%）のN-［5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-イル］カルバミン酸tert-ブチルがオフホワイトの固形物として得られた。

【0352】

6-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-アミン塩酸塩の合成

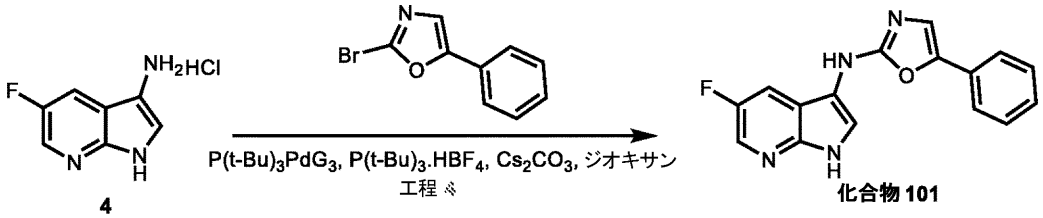


3 4

N-［6-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-イル］カルバミン酸tert-ブチル（500.00mg、1.990mmol、1.00当量）をジクロロメタンに溶解させ、1,4-ジオキサン中のHCl（4M、8mL）を加えた。25℃で2時間撹拌した後、結果としてもたらされた混合物を濃縮した。これは、180mg（59.85%）の6-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-アミン塩酸塩をオフホワイトの粗固形物としてもたらした。

【0353】

N-［5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-イル］-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミンの合成

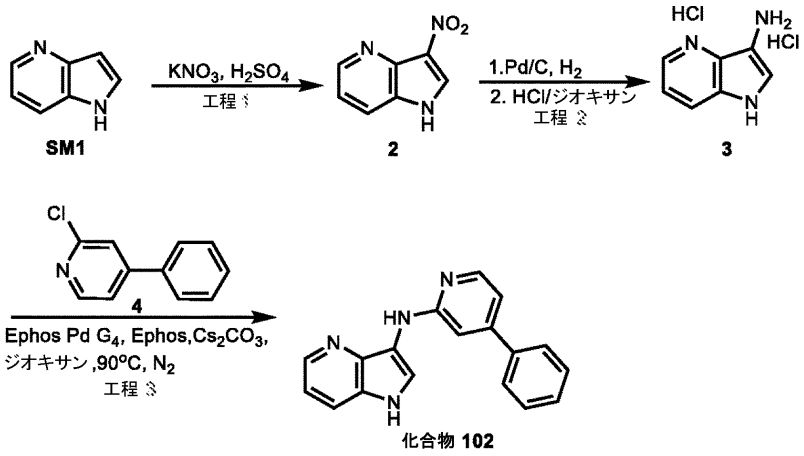


4

5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-アミン塩酸塩（150mg、0.80mmol、1.00当量）をジオキサン（8mL）に溶解させた。2-ブロモ-5-フェニル-1,3-オキサゾール（215mg、0.96mmol、1.20当量）、P（t-Bu）3.HBF4（23mg、0.08mmol、0.10当量）、Cs2CO3（521mg、1.60mmol、2.00当量）およびP（t-Bu）3第三世代パラダサイクル（46mg、0.08mmol、0.1当量）を窒素下で加えた。窒素雰囲気下、油浴中、90℃で16時間撹拌した後、結果としてもたらされた溶液をH2Oで希釈し、次に30mL×3の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。それを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を以下の条件による分取HPLCで精製した:カラム:Xselect CSH OBD カラム 30＊150mm 5um;移動相A:水（10MMOL/L NH4HCO3＋0.1%NH3.H2O）、移動相B:ACN;流速:60mL/分;勾配:7分で33 Bから63 B;254/210nm;RT1:5.95。22.7mg（9.65%）のN-［5-フルオロ-1H-ピロロ［2,3-b］ピリジン-3-イル］-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミンが淡黄色固形物として得られた。

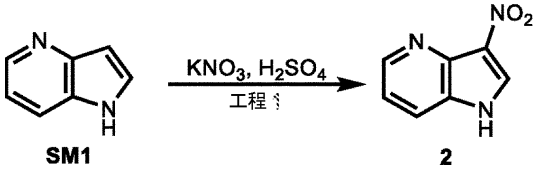
【0354】

実施例2．化合物102の合成



【０３５５】

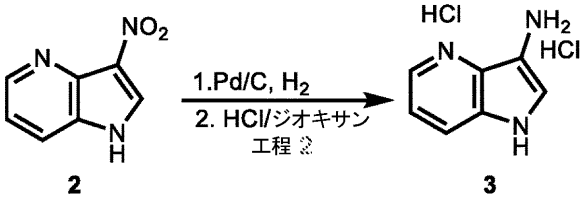
3-ニトロ-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジンの合成



1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン（10g、84.7mmol、1.0当量）を濃H_2SO_4（40mL）に溶解させた。KNO_3（10.3g、101.6mmol、1.2当量）を0℃で数回にわけて加えた。0℃で4時間撹拌した後、結果としてもたらされた溶液のpHを、NaOH（1mol/L）溶液を滴下することによって8に調節した。固形物を濾過によって収集し、水（200mL×5）で洗浄した。3-ニトロ-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン（11g、80%）が暗色固形物として得られた。

【０３５６】

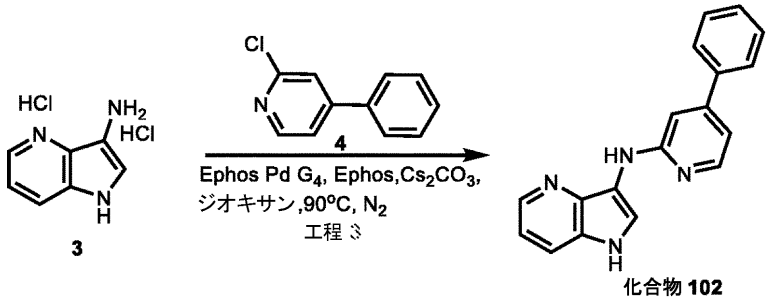
1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン-3-アミン二塩酸塩の合成



3-ニトロ-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン（10g、61.3mmol、1.0当量）をMeOH（40mL）に溶解させた。フラスコにPd/C（10%wt、1g）を窒素雰囲気下で投入した。H_2雰囲気下、0℃で16時間撹拌した後、固形物を濾去した。上記濾液にHCl/ジオキサン（4M、40mL）を加えた。0℃で0.5時間撹拌すると生成物が沈殿し、それを濾過によって収集した。1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン-3-アミン二塩酸塩（4.8g、38.1%）が暗黄色固形物として単離された。

【０３５７】

N-（4-フェニルピリジン-2-イル）-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン-3-アミンの合成



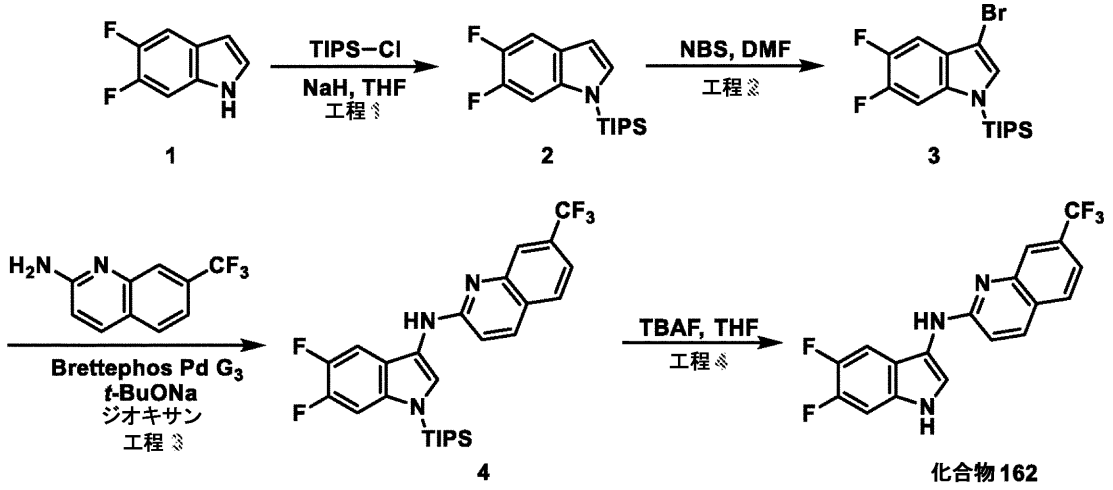
1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン-3-アミン二塩酸塩（200mg、0.98mmol、1.0当量）をジオキサン（10mL）に溶解させた。2-クロロ-4-フェニルピリジン（185mg、0.98mmol、1.0当量）、Ephos（52mg、0.098mmol、0.1当量）およびCs_2CO_3（1.6g、4.9mmol、5.0当量）を加えた。フラスコを窒素で3回、脱気およびフラッシュした後、直ちにEphos Pd G4（90mg、0.098mmol、0.1当量）を加えた。次に、再び系を窒素で3回、脱気およびフラッシュした。N_2下、90℃で3時間撹拌し、周囲温度まで冷却した後、結果としてもたらされた溶液をMeOH（20mL）で希釈し、セライトで濾過した。結果としてもたらされた濾液を真空下で蒸発させた後、残渣を、DCM/MeOH（10:1）により、シリカゲルカラムで予備精製した。次に粗生成物を以下の条件による分取HPLCでさらに精製した:カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30＊150mm、5um;移動相A:水（10MMOL/L NH_4HCO_3）、移動相B:ACN;流速:60mL/分;勾配:7分で35 Bから54 B;254nm;RT1:5.97。N-（4-フェニルピリジン-2-イル）-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン-3-アミン（30mg、10.7%）が白色固形物として単離された。

【０３５８】

化合物103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、および160は、実施例1および実施例2の方法と同様の方法を使って合成される。

【０３５９】

実施例3．化合物162の合成



【０３６０】

工程1：5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）-1H-インドールの合成

5,6-ジフルオロ-1H-インドール（1.5g、9.8mmol、1.0当量）をTHF（10.0mL）に溶解させ、0℃に冷却し、次にNaH（鉱油中、60%wt/wt、784.0mg、19.6mmol

、2.0当量）を加えた。30分後にTIPSCl（2.8g、9.7mmol、1.5当量）を加えた。結果としてもたらされた溶液を周囲温度で一晩撹拌し、次に水の添加によってクエンチした。その溶液をHCl水溶液（1M）でpH7に調節した。結果としてもたらされた溶液を酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル（1:2）で溶出させることで、5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）-1H-インドール（1.6g）を黄色固形物として得た。LCMS方法A:［M＋H］＋＝310。

【０３６１】

工程2: 3-ブロモ-5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）-1H-インドールの合成

5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）-1H-インドール（2.0g、6.5mmol、1.0当量）をDMF（10.0mL）に溶解させ、次にNBS（1.7g、12.9mmol、2.0当量）を加えた。結果としてもたらされた溶液を周囲温度で一晩撹拌し、次に減圧下で濃縮した。結果としてもたらされた混合物を水で希釈し、結果としてもたらされた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下で濃縮することにより、3-ブロモ-5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）-1H-インドール（1.8g）を黄色固形物として得た。LCMS方法A:［M＋H］＋＝388。

【０３６２】

工程3: N-［5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール-3-イル］-7-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミンの合成

3-ブロモ-5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール（300.0mg、0.8mmol、1.0当量）をジオキサン（5.0mL）に溶解させ、次に7-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミン（180.3mg、0.9mmol、1.1当量）、t-BuONa（148.5mg、1.5mmol、2.0当量）およびブレットホスPd G3（70.0mg、0.1mmol、0.1当量）を加えた。結果としてもたらされた混合物を90℃で一晩撹拌し、次に周囲温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、結果としてもたらされた混合物を酢酸エチルで抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル（1:1）で溶出させることで、N-［5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール-3-イル］-7-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミン（180mg）を黄色固形物として得た。LCMS方法A:［M＋H］＋＝520。

【０３６３】

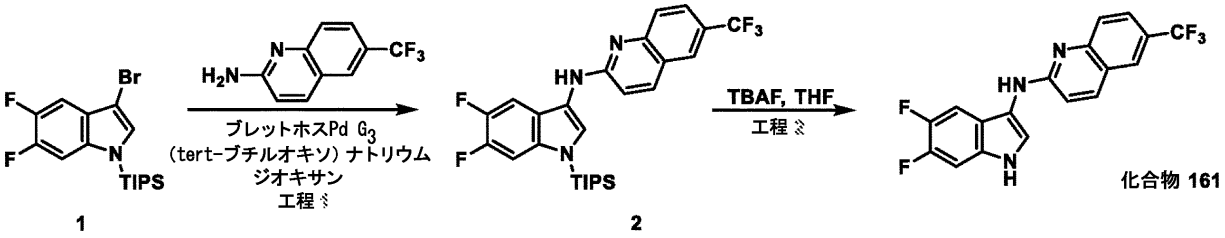
工程4: N-（5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-7-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミンの合成

N-［5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール-3-イル］-7-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミン（180.0mg、0.3mmol、1.0当量）をTHF（5.0mL）に溶解させ、次にTBAF（21.8mg、0.1mmol、0.2当量）を加えた。結果としてもたらされた溶液を周囲温度で一晩撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル（1:1）で溶出させ、次に、以下の条件による分取HPLCでさらに精製した:カラム、SunFire Prep C18 OBD カラム、19＊150mm、5μm 10nm;移動相、水（0.1%FA）およびACN（7分で31%B相から61%まで）;検出器、UV254nm。これは、16.0mgのN-（5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-7-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミンを黄色固形物としてもたらした。LCMS方法B:［M＋H］＋＝364。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13–8.09 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94–7.86 (m, 2H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 7.26 (d, 1H).

【０３６４】

実施例4．化合物161の合成



【０３６５】

工程1：N-［5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール-3-イル］-6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミンの合成

3-ブロモ-5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール（３００.０ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ、１.０当量）をジオキサン（５.０ｍＬ）に溶解させ、次に6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミン（１８０.３ｍｇ、０.９ｍｍｏｌ、１.１当量）、t-BuONa（１４８.５ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ、２.０当量）およびブレットホスPd G3（７０.０ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ、０.１当量）を加えた。結果としてもたらされた混合物を９０℃で一晩撹拌し、次に周囲温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、結果としてもたらされた混合物を酢酸エチルで抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル（1:1）で溶出させることで、N-［5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール-3-イル］-6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミン（１８５ｍｇ）を黄色固形物として得た。LCMS方法A：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５２０。

【０３６６】

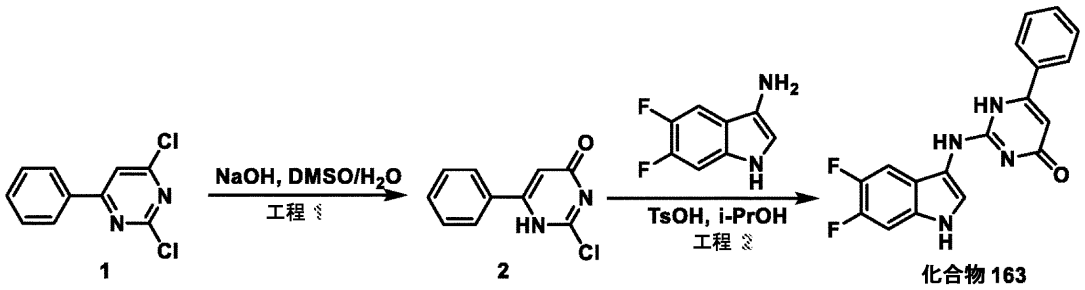
工程2：N-（5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミンの合成

N-［5,6-ジフルオロ-1-（トリイソプロピルシリル）インドール-3-イル］-6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミン（１５０.０ｍｇ、０.３ｍｍｏｌ、１.０当量）をTHF（３.０ｍＬ）に溶解させ、次にTBAF（１８.６ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ、０.２当量）を加えた。結果としてもたらされた溶液を室温で一晩撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル（1:1）で溶出させ、次に、以下の条件による分取HPLCでさらに精製した:カラム、YMC-Actus Triart C18、３０＊２５０、５μｍ;移動相、水（１０Ｍ NH_4HCO_3＋０.１％NH_4OH）およびACN（１０分で５５％B相から７０％まで）;検出器、UV２５４ｎｍ。これは、５.２ｍｇのN-（5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-アミンを黄色固形物としてもたらした。LCMS方法B：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３６４。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.99 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.15–8.12 (m, 2H), 7.84–7.78 (m, 3H), 7.41–7.35 (m, 1H), 7.21 (d, 1H).

【０３６７】

実施例5．化合物１６３の合成



【０３６８】
工程1: 2-クロロ-6-フェニルピリミジン-4（1H）-オンの合成
2,4-ジクロロ-6-フェニルピリミジン（1.0g、4.4mmol、1.0当量）をDMSO（10.0mL）に溶解させ、次にNaOH水溶液（2N、4.0mL）を加えた。結果としてもたらされた溶液を10分間、85℃に加熱し、次に周囲温度まで冷却した。その溶液をHCl水溶液（3M）でpH6に調節した。結果としてもたらされた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル（1:6）で溶出させることで、2-クロロ-6-フェニルピリミジン-4（1H）-オン（210mg）を白色固形物として得た。LCMS方法B: [M＋H]＋＝207。

【０３６９】
工程2: 2-[（5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）アミノ]-6-フェニル-1H-ピリミジン-4-オンの合成
2-クロロ-6-フェニルピリミジン-4（1H）-オン（200mg、1.0mmol、1.0当量）をi-PrOH（5.0mL）に溶解させ、次に、5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-アミン（163mg、1.0mmol、1.0当量）およびTsOH（333mg、1.9mmol、2.0当量）を加えた。結果としてもたらされた溶液を90℃で2時間撹拌し、次に真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件による分取HPLCで精製した:カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19＊250mm、10μm;移動相、水（0.1%FA）およびACN（7分で38%B相から68%まで）;検出器、uv254nm。これは、52.3mgの2-[（5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）アミノ]-6-フェニル-1H-ピリミジン-4-オンを黄色固形物としてもたらした。LCMS方法B: [M＋H]＋＝339。
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.64 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 7.99–7.96 (m, 2H), 7.85–7.83 (m, 1H), 7.47–7.37 (m, 5H), 6.31 (s, 1H).

【０３７０】
実施例1～5に記載の方法と同様の方法を使って、表C1に示された以下の化合物を合成した。

化合物#	m/z (LC/MS)	化合物#	m/z (LC/MS)
103	266.0	**165**	292.0
158	287.3	**166**	260.0
159	261.0	**167**	260.1
160	304.2	**168**	304.2
164	263.0	**169**	287.1

【０３７１】
生物学的アッセイ
本明細書記載の化合物によるSTING経路活性化は、THP1-Dual（商標）細胞（KO-IFNAR2）を使って測定される。

【０３７２】
THP1-Dual（商標）KO-IFNAR2細胞（invivogenから入手）は、RPMI、10%FCS、5ml P/S、2mM L-glut、10mM Hepes、および1mMピルビン酸ナトリウムにおいて維持される。化合物は、Echoにより、最終濃度が0.0017～100μMになるように、空の384ウェル組織培養プレート（Greiner 781182）にスポットされる。細胞は、1ウェルあたり40μL、2×10E6細胞/mLで、TCプレートにプレーティングされる。STINGリガンドによる活性化のために、2’3’cGAMP（MW718.38、Invivogenから入手）をOptimem培地に調製する。

【０３７３】
各1×384プレートにつき、以下の溶液を調製する。
○溶液A: 以下の刺激物質のうちの1つを含む2mLのOptimem
・60uLの10mM 2’3’cGAMP→150μM原液
○溶液B: 60μLのLipofectamine 2000を含む2mLのOptimem→RTで5分間インキュベート

【０３７４】
2mLの溶液Aと2mlの溶液Bを混合し、室温（RT）で20分インキュベートする。プレーティングされた細胞の上に20uLのトランスフェクション溶液（A＋B）を加え、最終2’3’cGAMP濃度を15μMとする。次に、プレートを直ちに340gで1分間遠心分離し、その後、それらを37℃、5％CO_2、＞98％の湿度で、24時間インキュベートする。次に、ルシフェラーゼレポーター活性が測定される。EC_{50}値は当技術分野において公知の標準的方法を使用することによって算出した。

【０３７５】
ルシフェラーゼレポーターアッセイ: アッセイから上清10μLを平底方形ウェルの白色384プレートに移す。一袋のQUANTI-Luc（商標）Plusを25mLの水に溶解させる。25mLのQUANTI-Luc（商標）Plus溶液につき100μLのQLC安定剤を加えた。次に、1ウェルにつき50μLのQUANTI-Luc（商標）Plus/QLC溶液を加える。ルミネセンスをプレートリーダー（例えば、Spectramax I3X（Molecular Devices GF3637001））で測定する。

【０３７６】
次に、ルシフェラーゼレポーター活性が測定される。EC_{50}値は当技術分野において公知の標準的方法を使用することによって算出される。

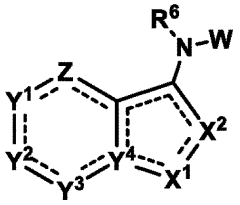
【０３７７】
表BAはSTINGレポーターアッセイにおける化合物の活性を示している: ＜0.008μM＝「＋＋＋＋＋＋」、≧0.008かつ＜0.04μM＝「＋＋＋＋＋」、≧0.04かつ＜0.2μM＝「＋＋＋＋」、≧0.2かつ＜1μM＝「＋＋＋」、≧1かつ＜5μM＝「＋＋」、≧5かつ＜30μM＝「＋」。

化合物 #	ヒトSTINGレポーターアッセイ EC_{50} (μM)
101	+++
102	+
103	++
158	++
159	+
160	++
161	++
162	+++
163	+
164	＞30.0000
165	+++
166	++
167	++
168	＞100.0000
169	+

【０３７８】

本明細書記載の化合物、組成物、方法、および他の主題を、以下の番号付き項目において、さらに説明する。

１．２０１９年５月２９日に出願された６２/８５４,２８８の請求項１において記載された式Ｉの化合物、例えば、式Ｉ:



式 (I)

の化合物であって、

式（Ｉ）中、

Ｚは、結合、CR^1、$C(R^3)_2$、Ｎ、およびNR^2からなる群より選択され；

Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれは、Ｏ、Ｓ、CR^1、$C(R^3)_2$、Ｎ、およびNR^2からなる群より独立して選択され；

Y^4はＣまたはＮであり；

X^1は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR^2、およびCR^1からなる群より選択され；

X^2は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR^4、およびCR^5からなる群より選択され；

各

は独立して単結合または二重結合であり、但し、Y^4、X^1、およびX^2を含む５員環はヘテロアリールであり；

Ｗは下記（Ａ）または（Ｂ）に従って定義され：

（Ａ）

ＷはQ^1-Q^2-Ａであり、ここで、

Q^1は、

（ａ）１～２個の独立して選択されるRq^1で置換されていてもよいフェニル、ならびに

（ｂ）５～６個の環原子を含むヘテロアリールであって、１～４個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（R^d）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、１～４個の独立して選択されるRq^1で置換されていてもよい、該ヘテロアリール

からなる群より選択され、

Q^2は、結合、-ＮＨ-、-Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）-、-Ｏ-、-Ｃ（＝Ｏ）、および-Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$-からなる群より選択され、

Ａは、

（ｉ）-（$YA1)_n$-$YA2$であって、

・ｎが０もしくは１であり、

・$YA1$が、１～６個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキレンであり、かつ

・$YA2$が、

（ａ）１～４個のR^bで置換されていてもよい$C_{3～20}$シクロアルキル、

（ｂ）１～４個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～20}$アリール、

（ｃ）５～２０個の環原子を含むヘテロアリールであって、１～４個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（R^d）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、１～４個の独立して選択さ

れるR^cで置換されていてもよい、該ヘテロアリール、もしくは
（d）3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、該ヘテロシクリル
である、
該-（$YA1$）$_n$-$YA2$、
または
（ii）-Z^1-Z^2-Z^3であって、
・Z^1が、1～4個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレンであり、
・Z^2が、-N（H）-、-N（R^d）-、-O-、もしくは-S-であり、かつ
・Z^3が、1～4個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～7}$アルキルである、
該-Z^1-Z^2-Z^3、
または
（iii）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル
である、
または、
（B）
Wは、
（a）1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～20}$二環式もしくは多環式アリール、ならびに
（b）7～20個の環原子を含む二環式もしくは多環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、該二環式もしくは多環式ヘテロアリール
からなる群より選択される；
R^1の各出現は、
・H、
・ハロ、
・シアノ、
・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、
・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルケニル、
・1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル、
・$C_{1～4}$ハロアルキル、
・$C_{1～4}$アルコキシ、
・$C_{1～4}$ハロアルコキシ、
・-L^3-L^4-R^i、
・-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、
・-S（O）（＝NH）（$C_{1～4}$アルキル）、
・SF_5、
・-NR^eR^f、
・-OH、
・オキソ、
・-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、
・-$C_{1～4}$チオアルコキシ、
・-NO_2、
・-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）、
・-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）、

・-C（＝O）OH、および
・-C（＝O）N（R’）（R’’）
からなる群より独立して選択されるか、
または、隣接する原子上の一対のR^1が、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；
R^2の各出現は、
（i）1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、
（ii）$C_{3～6}$シクロアルキル、
（iii）3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択される、該ヘテロシクリル、
（iv）$C_{6～10}$アリール、
（v）5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択される、該ヘテロアリール、
（vi）-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、
（vii）-C（O）O（$C_{1～4}$アルキル）、
（viii）-CON（R’）（R’’）、
（ix）$-S(O)_{1～2}$（NR’R’’）、
（x）$-S(O)_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、
（xi）-OH、
（xii）$C_{1～4}$アルコキシ、ならびに
（xiii）H
からなる群より独立して選択されるか、
または、隣接する原子上の一対のR^1とR^2とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、（R^2が結合した窒素原子に加えて）0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；
R^3の各出現は、H;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-OH;-F;-Cl;-Br;$-NR^eR^f$;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;-C（＝O）N（R’）（R’’）;$-S(O)_2$（NR’R’’）;$-S(O)_2$（$C_{1～4}$アルキル）;シアノ;および1～4個の独立して選択される$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキルより独立して選択されるか、または
同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成するか、または
一対のR^3が、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1～6}$アルキル、ハロ、$C_{1～6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいか、または
隣接する原子上の一対のR^1とR^3とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立

して選択され、かつ該環が、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1\sim6}$アルコキシ、および$C_{1\sim6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいか、または

または、隣接する原子上の一対のR^2とR^3とが、それらをつないでいる原子と共に一緒になって、3～10個の環原子を含む環を形成し、ここで、（R^2が結合した窒素原子に加えて）0～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつ該環が、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、-OH、NR^eR^f、$C_{1\sim6}$アルコキシ、および$C_{1\sim6}$ハロアルコキシよりそれぞれが独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

R^4は、Hおよび$C_{1\sim6}$アルキルより選択され；

R^5は、Hおよびハロより選択され；

R^6は、H;$C_{1\sim6}$アルキル;-OH;$C_{1\sim4}$アルコキシ;C（＝O）H;C（＝O）（$C_{1\sim4}$アルキル）;CN;1～4個の独立して選択される$C_{1\sim4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{6\sim10}$アリール;および5～10個の環原子を含むヘテロアリールより選択され、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択される$C_{1\sim4}$アルキルで置換されていてもよく；

R^{q1}の各出現は、

（a）ハロ、（b）シアノ、（c）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1\sim10}$アルキル、（d）$C_{2\sim6}$アルケニル、（e）$C_{2\sim6}$アルキニル、（f）$C_{3\sim6}$シクロアルキル、（g）$C_{1\sim4}$アルコキシ、（h）$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、（i）-S（O）$_{1\sim2}$（$C_{1\sim4}$アルキル）、（j）$-NR^eR^f$、（k）-OH、（l）-S（O）$_{1\sim2}$（NR’R’’）、（m）-$C_{1\sim4}$チオアルコキシ、（n）-NO_2、（o）-C（＝O）（$C_{1\sim4}$アルキル）、（p）-C（＝O）O（$C_{1\sim4}$アルキル）、（q）-C（＝O）OH、（r）-C（＝O）N（R’）（R’’）、および（s）オキソ

からなる群より独立して選択され；

R^aの各出現は、-OH;-F;-Cl;-Br;$-NR^eR^f$;$C_{1\sim4}$アルコキシ;$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）O（$C_{1\sim4}$アルキル）;-C（＝O）（$C_{1\sim4}$アルキル）;-C（＝O）OH;-CON（R’）（R’’）;-S（O）$_2$（NR’R’’）;-S（O）$_2$（$C_{1\sim4}$アルキル）;シアノ;および1～4個の独立して選択される$C_{1\sim4}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

R^bの各出現は、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1\sim10}$アルキル;$C_{1\sim4}$ハロアルキル;-OH;オキソ;-F;-Cl;-Br;$-NR^eR^f$;$C_{1\sim4}$アルコキシ;$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）（$C_{1\sim4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1\sim4}$アルキル）;-C（＝O）OH;-C（＝O）N（R’）（R’’）;-S（O）$_2$（NR’R’’）;-S（O）$_2$（$C_{1\sim4}$アルキル）;シアノ;および$-L^1-L^2-R^h$からなる群より独立して選択され；

R^cの各出現は、

（a）ハロ、

（b）シアノ、

（c）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1\sim10}$アルキル、

（d）$C_{2\sim6}$アルケニル、

（e）$C_{2\sim6}$アルキニル、

（g）$C_{1\sim4}$アルコキシ、

（h）$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、

（i）-S（O）$_{1\sim2}$（$C_{1\sim4}$アルキル）、

（j）$-NR^eR^f$、

（k）-OH、

（l）-S（O）$_{1\sim2}$（NR’R’’）、

（m）-$C_{1\sim4}$チオアルコキシ、

（n）-NO_2、

（o）-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）、
（p）-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）、
（q）-C（＝O）OH、
（r）-C（＝O）N（R’）（R’’）、
（s）$-L^1-L^2-R^h$、および
（t）オキソ
からなる群より独立して選択され；

R^dは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、-C（O）O（$C_{1～4}$アルキル）、-CON（R’）（R’’）、-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）、-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、-OH、および$C_{1～4}$アルコキシからなる群より選択され；

R^eおよびR^fの各出現は、H;ハロ、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、およびCNよりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～6}$ハロアルキル;$C_{3～6}$シクロアルキル;-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-CON（R’）（R’’）;-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）;-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）;-OH;ならびに$C_{1～4}$アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または、R^eおよびR^fは、それぞれが結合している窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、該環が、（a）Hおよび$C_{1～3}$アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換された1～7個の環炭素原子、ならびに（b）N（R^d）、NH、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子（R^eおよびR^fに結合した窒素原子に加えて）を含み；

$-L^1$は、結合、または、ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレンであり；

$-L^2$は、-O-、-N（H）-、-S（O）$_{0～2}$-、または結合であり；

R^hは、
・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキル（但し、ある特定の態様では、R^hが、$C_{1～4}$アルキルより独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキルである場合、$-L^1$が結合であるか、または$-L^2$が、-O-、-N（H）-、もしくは-S-である）、
・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、該ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル、
・5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに
・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール
より選択され；

$-L^3$は、結合;ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレン;CH＝CH;またはC≡Cであり；

$-L^4$は、-O-、-N（H）-、-S（O）$_{0～2}$-、または結合であり；

R^iは、
・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルか

らなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキル、

・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、該ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル、

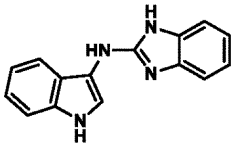
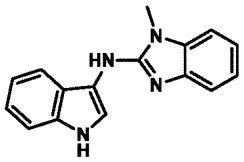
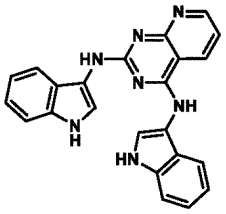
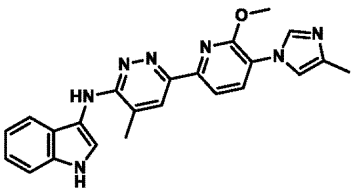
・5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに

・ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール

より選択され；かつ

R’およびR’’の各出現は、$H_{1～4}$アルキル、ならびに、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルより選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールからなる群より独立して選択されるか、または、R’およびR’’は、それぞれが結合している窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、ここで、該環が、（a）HおよびC$_{1～3}$アルキルからなる群より独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換された1～7個の環炭素原子、ならびに（b）N（H）、N（$C_{1～6}$アルキル）、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子（R’およびR’’に結合した窒素原子に加えて）を含み、

但し、該化合物は


、

、

、および


からなる群より選択される化合物以外であり、かつ

さらに但し、Z、Y^2、およびY^3がそれぞれCHであり、Y^4がCであり、Y^1がCHまたはC-OHであり、X^1がNHであり、かつX^2がCHである場合、Wは

・メチル、-CH_2NH_2、-CH_2N（H）Me、-$CH_2CH_2NH_2$、-CH_2CH_2N（H）Me、-N（H）Me、-N（H）Et、-N（H）$CH_2CH_2NH_2$、-N（H）CH_2CH_2OH、-N（H）iPr、-N（H）CH_2CN、シアノ、C（＝O）OH、および-Clからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されたピリミジニル、

・-CH_2NH_2で置換されたチアゾリル、ならびに

・NH_2、メチル、およびBrからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されたピリジニル

であることができない、

該化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはその互変異性体。

2．Z、Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4を含む環が芳香族である、項目1の化合物。

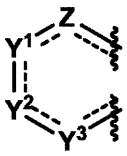
3．Zが、CR^1、N、およびNR^2からなる群より選択される、項目1～項目2のいずれかの化合物。

4．ZがCR^1である、項目1～項目3のいずれかの化合物。

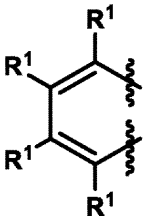
5．Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれが、CR^1、N、およびNR^2（例えば、CR^1およびN）からなる群より独立して選択される、項目1～項目4のいずれかの化合物。

6．Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれが独立してCR^1である、項目1～項目5のいずれかの化合物。

7．



部分が



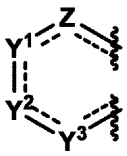
である、項目1～項目6のいずれかの化合物。

8．Y^1、Y^2、およびY^3のうちの1～2つが、独立してNまたはNR^2（例えば、N）である、項目1～項目5のいずれかの化合物。

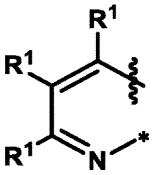
9．Y^1、Y^2、およびY^3のうちの1つが、NまたはNR^2（例えば、N）である、項目1～項目4および項目8のいずれかの化合物。

10．残りのY^1、Y^2、およびY^3のそれぞれが独立して選択されるCR^1である、項目8～項目9のいずれかの化合物。

11．

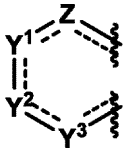


部分が

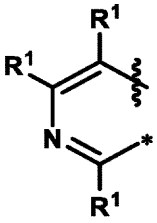
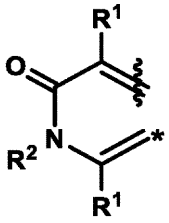
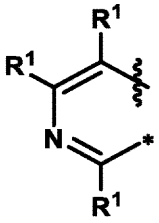


であり、アステリスクがY^4への結合点を表す、項目1～項目5および項目8～項目10のいずれかの化合物。

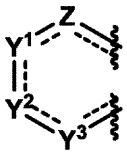
12．

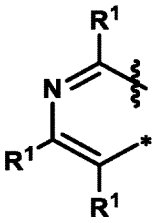


部分が




または (例えば,) であり、アステリスクがY4への結合点を表す、項目1～項目5および項目8～項目10のいずれかの化合物。

13.

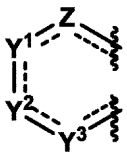

部分が

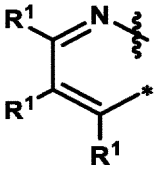

であり、アステリスクがY4への結合点を表す、項目1～項目5および項目8～項目10のいずれかの化合物。

14. ZがNである、項目1～項目3のいずれかの化合物。

15. Y1、Y2、およびY3のそれぞれが、CR1およびNからなる群より独立して選択される、項目1～項目2および項目14のいずれかの化合物。

16. Y1、Y2、およびY3のそれぞれが独立してCR1である（例えば、


部分が


であり、アステリスクがY4への結合点を表す）、項目1～項目2および項目14～項目15のいずれかの化合物。

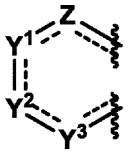
17. Zが結合である、項目1～項目2のいずれかの化合物。

18. Y1が、CR1、N、O、およびS（例えば、CR1、N、およびS）からなる群より選択される、項目17の化合物。

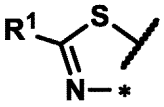
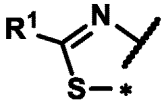
19. Y2が、CR1およびNR2からなる群より選択される、項目17～項目18のいずれかの化合物。

20. Y3が、CR1、N、O、およびS（例えば、CR1、N、およびS）からなる群より選択される、項目17～項目19のいずれかの化合物。

21.

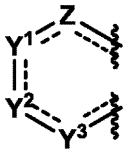


部分が

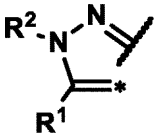

または


であり、アステリスクがY^4への結合点を表す、項目17～項目20のいずれかの化合物。

22.

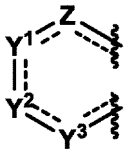


部分が

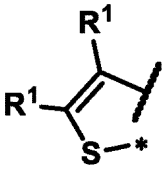


であり、アステリスクがY^4への結合点を表す、項目17～項目20のいずれかの化合物。

23.



部分が



であり、アステリスクがY^4への結合点を表す、項目17～項目20のいずれかの化合物。

24. Z、Y^1、Y^2、Y^3、およびY^4を含む環が部分飽和である、項目1の化合物。

25. Zが$C(R^3)_2$または結合である（例えば、Zが$C(R^3)_2$）である、項目24の化合物。

26. Y^1、Y^2、およびY^3のそれぞれが、$C(R^3)_2$、O、NR^2、およびSからなる群より独立して選択される、項目24～項目25のいずれかの化合物。

27. Y^1、Y^2、およびY^3のうちの1つ（例えば、Y^1またはY^2）が独立してOまたはNR^2であり、かつ残りのY^1、Y^2、およびY^3のそれぞれが、独立して選択される$C(R^3)_2$である、項目24～項目26のいずれかの化合物。

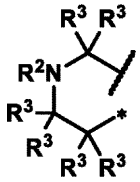
28. Y^1がOまたはNR^2（例えば、NR^2）である、項目27の化合物。

29. Y^2がOまたはNR^2（例えば、O）である、項目27の化合物。

30.

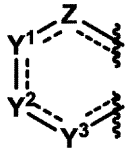


部分が

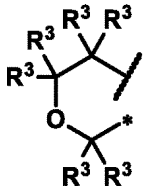


であり、アステリスクがY^4への結合点を表す、項目24～項目28のいずれかの化合物。

31.



部分が



であり、アステリスクがY^4への結合点を表す、項目24～項目27および項目29のいずれかの化合物。

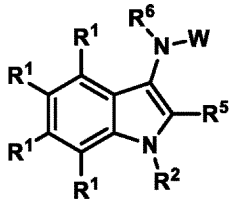
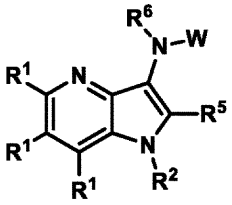
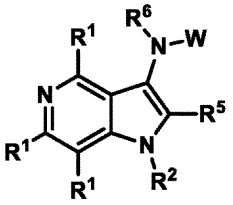
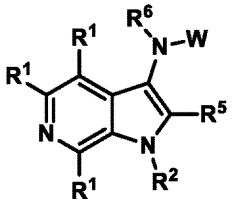
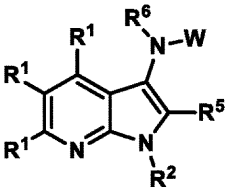
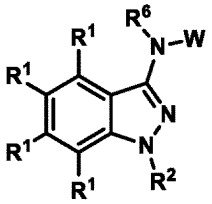
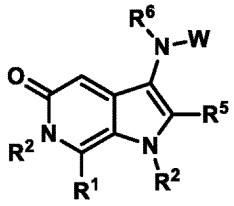
32. Y^4がCである、項目1～項目31のいずれかの化合物。

33. X^1がNR^2（例えば、NH）である、項目1～項目32のいずれかの化合物。

34. X^2がCR^5（例えば、CH）である、項目1～項目33のいずれかの化合物。

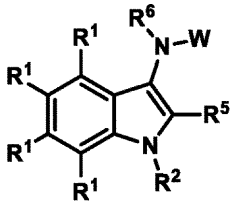
35. X^2がNである、項目1～項目33のいずれかの化合物。

36. 以下の式:


(Ia),

(Ib),

(Ic),

(Id),

(Ie),

(If), および

(Ig)

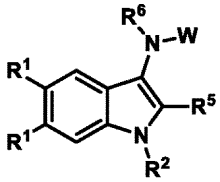
の化合物より選択される、項目1～項目3のいずれかの化合物。

37. 式（Ia）：


(Ia)

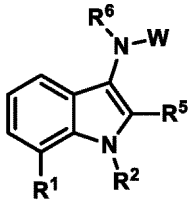
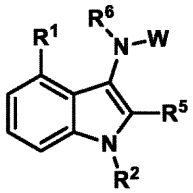
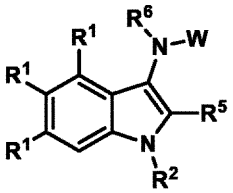
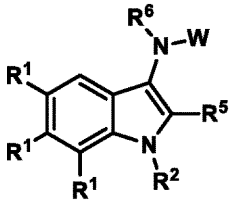
を有する、項目1～項目3および項目36のいずれかの化合物。

38. 式（Ia-1）：


(Ia-1)

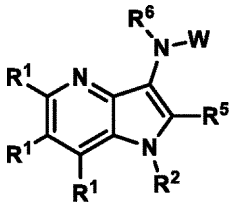
を有する、項目37の化合物。

39. 式（Ia-2）、式（Ia-3）、式（Ia-4）、または式（Ia-5）：


(Ia-2),

(Ia-3),

(Ia-4), または

(Ia-5)

を有する、項目37の化合物。

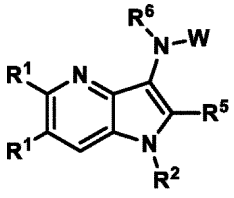
40．式（Ib）：



(Ib)

を有する、項目1～項目3および項目36のいずれかの化合物。

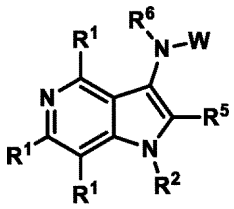
41．式（Ib-1）：



(Ib-1)

を有する、項目40の化合物。

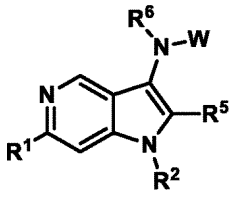
42．式（Ic）：



(Ic)

を有する、項目1～項目3および項目36のいずれかの化合物。

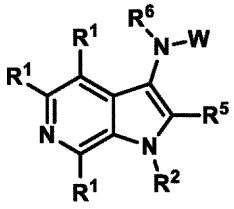
43．式（Ic-1）：



(Ic-1)

を有する、項目42の化合物。

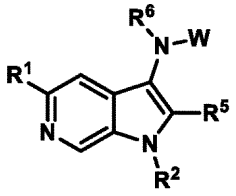
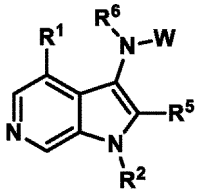
44．式（Id）：



(Id)

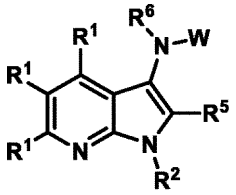
を有する、項目1～項目3および項目36のいずれかの化合物。

45．式（Id-1）または式（Id-2）：


(Id-1)または

(Id-2)

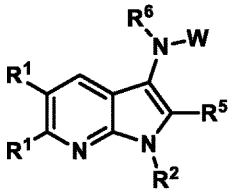
を有する、項目44の化合物。

46．式（Ie）：


(Ie)

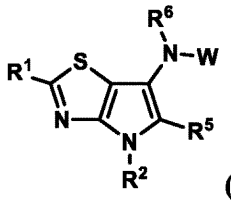
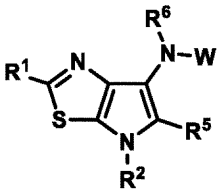
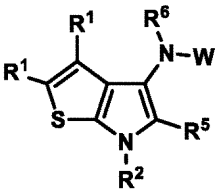
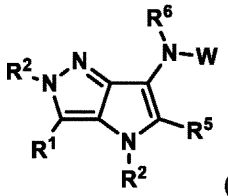
を有する、項目1～項目3および項目36のいずれかの化合物。

47．式（Ie-1）：


(Ie-1)

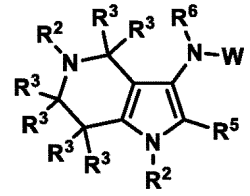
を有する、項目46の化合物。

48．以下の式：

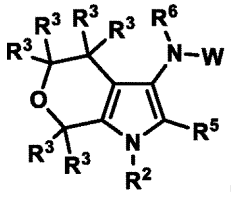

(Ih),

(Ii),

(Ij), および

(Ik)

の化合物より選択される、項目1～項目2および項目17のいずれかの化合物。

49．以下の式：



(Ik) および



(II)

の化合物より選択される、項目1および項目24のいずれかの化合物。

50．R^1が、H;ハロ;シアノ;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルケニル;1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル;$C_{1～4}$ハロアルキル;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-L^3-L^4-R^i;-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）;-S（O）（＝NH）（$C_{1～4}$アルキル）;SF_5;-NR^eR^f;-S（O）$_{1～2}$（NR’R’’）;$C_{1～4}$チオアルコキシ;-NO_2;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）OH;および-C（＝O）N（R’）（R’’）からなる群より選択される、項目1～項目23および項目32～項目48のいずれかの化合物。

51．R^1の0～3（例えば、0、1、2、または3（例えば、0、1、または2））個の出現がH以外であり、R^1の残りの出現のそれぞれがHである、項目1～項目23、項目32～項目48、および項目50のいずれかの化合物。

52．R^1の各出現がHである、項目1～項目23、項目32～項目48、および項目50～項目51のいずれかの化合物。

53．R^1の1～3（例えば、1、2、または3（例えば、1または2））個の出現がH以外である、項目1～項目23、項目32～項目48、および項目50～項目51のいずれかの化合物。

54．R^1の1個の出現がハロ（例えば、FまたはCl（例えば、F））である、項目53の化合物。

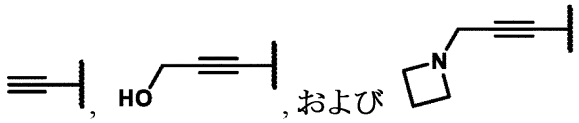
55．R^1の1個の出現が、1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル（例えば、$C_{1～3}$アルキル）である、項目53の化合物。

56．R^aが、OH、NR^eR^f、C（＝O）OH、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシより選択される、項目55の化合物。

57．R^1が、メチル、イソプロピル、CH_2OH、C（OH）Me_2、CH（Me）（OMe）、CH_2C（＝O）OH、CH_2C（＝O）NHMe、およびCH_2C（＝O）NH（CH_2CH_2OH）からなる群より選択される、項目56の化合物。

58．R^1の1個の出現が、1～2個のR^aでそれぞれが置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニルまたは$C_{2～6}$アルケニル（例えば、1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{2～6}$アルキニル）である、項目53の化合物。

59．R^aが、OH、NR^eR^f、C（＝O）OH、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシより選択される（例えば、R^1の1個の出現が、



からなる群より選択される）、項目58の化合物。

60．R^1の1個の出現が-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）（例えば、-C（＝O）Me）また

はCNである、項目53の化合物。

61．R^1の1個の出現がC（＝O）N（R’）（R’’）（例えば、C（＝O）NHMeまたはC（＝O）NMe_2）である、項目53の化合物。

62．R^1の1個の出現が$C_{1\sim4}$ハロアルキル（例えば、CF_3またはCH_2CF_3）である、項目53の化合物。

63．R^1の1個の出現が、S（O）$_{1\sim2}$（$C_{1\sim4}$アルキル）またはS（O）（＝NH）（$C_{1\sim4}$アルキル）（例えば、S（O）$_2$MeまたはS（O）（＝NH）（Me））である、項目53の化合物。

64．R^1の1個の出現がSF_5である、項目53の化合物。

65．R^1の1個の出現が-NR^eR^f（例えば、NHS（O）$_2$（$C_{1\sim4}$アルキル（例えば、NHS（O）$_2$Me））である、項目53の化合物。

66．R^1の1個の出現が-L^3-L^4-R^iである、項目53の化合物。

67．R^iが、

・5～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに

・ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6\sim10}$アリール

からなる群より選択される、項目66の化合物。

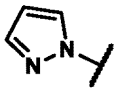
68．R^iが、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6\sim10}$アリールである、項目67の化合物。

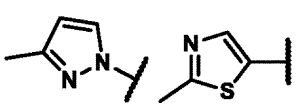
69．R^iが、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいC_6アリールである（例えば、R^iが無置換フェニルである）、項目68の化合物。

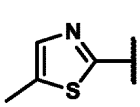
70．R^iが、5～10（例えば、5～6）個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～4（例えば、1～2）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0\sim2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、項目67の化合物。

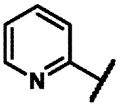
71．R^iが、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基でそれぞれが置換されていてもよいピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、およびピラゾリルより選択される、項目70の化合物。

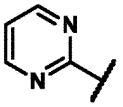
72．R^iが、

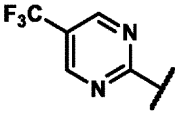

,


,


,


,


, および



より選択される、項目71の化合物。

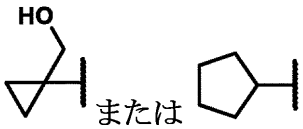
73．R^iが、

・ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3\sim8}$シクロアルキル、ならびに

・ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、該ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル
からなる群より選択される、項目66の化合物。

74．R^iが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4（例えば、1～2）個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキルである、項目73の化合物。

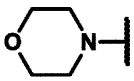
75．R^iが、



である、項目74の化合物。

76．R^iが、ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは3～8個の環原子を含み、1～3（例えば1～2）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、項目73の化合物。

77．R^iが、



である、項目76の化合物。

78．-L^3-が結合である、項目66～項目77のいずれかの化合物。

79．-L^3-が$C_{1～3}$アルキレン（例えば、CH_2）である、項目66～項目77のいずれかの化合物。

80．-L^3-が、ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換された$C_{1～3}$アルキレンである、項目66～項目77のいずれかの化合物。

81．-L^3-が-CH（NMe_2）-である、項目80のいずれかの化合物。

82．-L^4-が結合である、項目66～項目81のいずれかの化合物。

83．-L^4-が-O-または-S-である、項目66～項目81のいずれかの化合物。

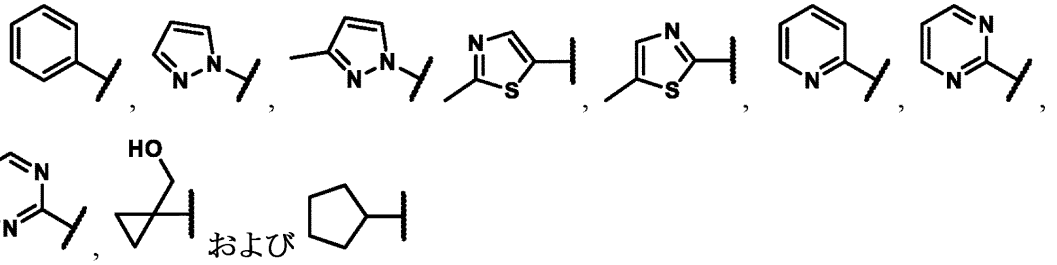
84．-L^3-が結合であり、かつ-L^4-が結合である、項目66～項目78のいずれかの化合物。

85．-L^3-が$C_{1～3}$アルキレンであり、かつ-L^4-が結合である、項目66～項目77および項目79のいずれかの化合物。

86．-L^3-が、ハロ、NR^eR^f、OH、$C_{1～4}$アルコキシ、およびCNからなる群よりそれぞれが独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキレンであり、かつ-L^4-が結合である、項目66～項目77および項目80のいずれかの化合物。

87．-L^3-が結合であり、かつ-L^4-が-O-または-S-である、項目66～項目78のいずれかの化合物。

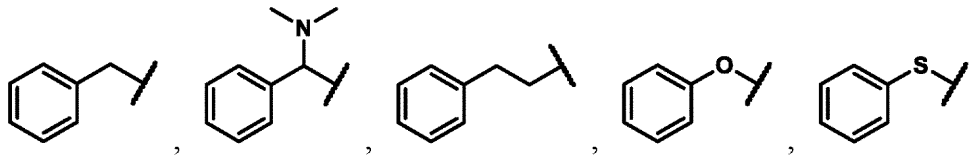
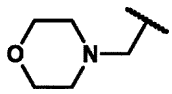
88．R^1が、



および

からなる群より選択される、項目66の化合物。

89．R^1が、



および

からなる群より選択される、項目66の化合物。

90．残りの各R^1がHである、項目53～項目89のいずれかの化合物。

91．R^1の他の1個または2個の出現が独立してハロ（例えば、F）または$C_{1～4}$アルキルであり、かつ残りの各R^1がHである、項目53～項目89のいずれかの化合物。

92．R^2がHである、項目1～項目91のいずれかの化合物。

93．R^2が、1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル（例えば、無置換$C_{1～3}$アルキル）であるか、またはR^2が$C_{1～4}$ハロアルキル（例えば、CH_2CF_3）である、項目1～項目91のいずれかの化合物。

94．R^2が-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）（例えば、C（O）Me）である、項目1～項目91のいずれかの化合物。

95．R^2が$C_{6～10}$アリール（例えば、フェニル）である、項目1～項目91のいずれかの化合物。

96．X^1がNR^2である場合に、X^1のR^2基がHである、項目1～項目91のいずれかの化合物。

97．R^3の各出現が、H;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-OH;-F;-Cl;-NR^eR^f;$C_{1～4}$アルコキシ;および$C_{1～4}$ハロアルコキシより独立して選択されるか、または、同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成する、項目1、項目24～項目35、項目49、および項目92～項目96のいずれかの化合物。

98．R^3の各出現が、独立してH、$C_{1～6}$アルキル、もしくは$C_{1～4}$ハロアルキルであるか、または、同じ炭素上の2つのR^3が一体となってオキソを形成する、項目97の化合物。

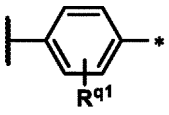
99．R^5がHである、項目1～項目98のいずれかの化合物。

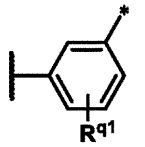
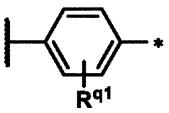
100．R^5がハロである、項目1～項目98のいずれかの化合物。

101．Wが（A）に従って定義される、項目1～項目100のいずれかの化合物。

102．Q^1が、1～2個の独立して選択されるRq^1で置換されていてもよいフェニルである、項目1～項目101のいずれかの化合物。

103．Q^1が


または


(例えば, 
)

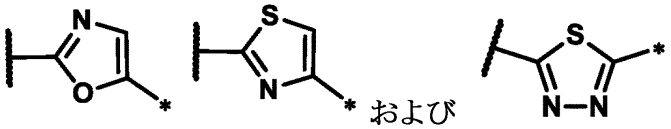
であり、アステリスクがQ2の結合点を表す、項目1～項目102のいずれかの化合物。

104. Q1が、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよい、項目1～項目101のいずれかの化合物。

105. Q1が、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよい（例えば、Q1が、オキサゾリル、チアゾリル、またはチアジアゾリルである）、項目104の化合物。

106. Q1が、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよく、Q1の1個の環原子がSまたはO（例えば、S;または例えば、O）である、項目105の化合物。

107. Q1が、

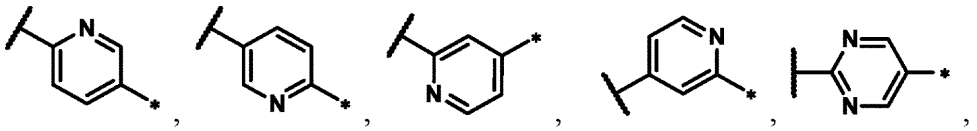
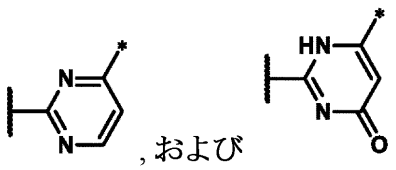

および

からなる群より選択され、アステリスクがQ2の結合点を表す、項目105～項目106のいずれかの化合物。

108. Q1が、6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3（例えば、1～2）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよい、項目104の化合物。

109. Q1が、1～2個の独立して選択されるRq1でそれぞれが置換されていてもよいピリジルまたはピリミジニルである、項目108の化合物。

110. Q1が、


, 
および

からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよく、アステリスクがQ2の結合点を表す、項目109の化合物。

111．各R^{q1}が、ハロ;シアノ;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル（例えば、無置換$C_{1～10}$アルキル）;$C_{3～6}$シクロアルキル;およびオキソからなる群より独立して選択される、項目102～項目110のいずれかの化合物。

112．Q^2が結合である、項目101～項目111のいずれかの化合物。

113．Q^2が、-O-、-NH-、または-S（O）$_{0～2}$である（例えば、Q^2が-O-であるか;またはQ^2が-NH-であるか;またはQ^2が-S（O）$_2$-である）、項目101～項目111のいずれかの化合物。

114．Aが-（Y^{A1}）$_n$-Y^{A2}である、項目1～項目113のいずれかの化合物。

115．nが0である、項目1～項目114のいずれかの化合物。

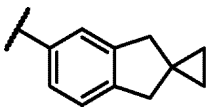
116．nが1である、項目1～項目114のいずれかの化合物。

117．Y^{A1}が、1～2個のR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキレンである、項目116の化合物。

118．Y^{A2}が、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールである、項目1～項目117のいずれかの化合物。

119．Y^{A2}が、1～3個のR^cで置換されていてもよいC_6アリールである（例えば、Y^{A2}が無置換フェニルであるか、またはY^{A2}が、1～3（例えば、1、2、もしくは3）個のR^cで置換されたフェニルである）、項目1～項目118のいずれかの化合物。

120．Y^{A2}が、1～3個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～15}$二環式または三環式アリール（例えば、1～3個のR^cでそれぞれが置換されていてもよい、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダセニル、または、1’,3’-ジヒドロスピロ［シクロプロパン-1,2’-インデン］（例えば、



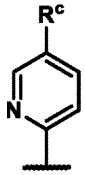
））である、項目1～項目117のいずれかの化合物。

121．Y^{A2}が、1～3個のR^cで置換されたフェニルであり、1個のR^cが、Y^{A1}への結合点に対してパラ位の環炭素に存在する、項目1～項目119のいずれかの化合物。

122．Y^{A2}が、1～3個のR^cで置換されたフェニルであり、1～2個のR^cが、Y^{A1}への結合点に対してメタの環炭素にある、項目1～項目119のいずれかの化合物。

123．Y^{A2}が、5～14個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、項目1～項目117のいずれかの化合物。

124．Y^{A2}が、6個の環原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジルまたはピリミジニル（例えば、ピリジル（例えば、



））であり、ここで、1～2個の環原子が窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～3個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、項目1～項目117および項目123のいずれかの化合物。

125．R^cの各出現が、（a）ハロ、（c）1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル、（d）$C_{2～6}$アルケニル、（e）$C_{2～6}$アルキニル、（g）$C_{1～4}$アルコキシ、（h）$C_{1～4}$ハロアルコキシ、（i）-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）、（m）-$C_{1～4}$チオアルコキシ、（o）-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）、および（s）-L^1-L^2-R^hからなる群より独立して選択される、項目118～項目124のいずれかの化

合物。

126．R^cの1個の出現がハロである、項目118～項目125のいずれかの化合物。

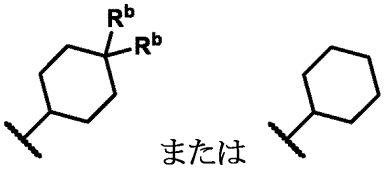
127．R^cの1個の出現が、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである、項目118～項目125のいずれかの化合物。

128．R^cの1個の出現が無置換$C_{1～10}$アルキル（例えば、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、または$C_{7～10}$）である、項目127の化合物。

129．R^cの1個の出現が、1～6個の独立して選択されるR^aで置換された$C_{1～10}$アルキルである、項目127の化合物。

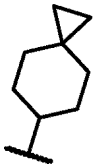
130．Y^{A2}が、1～4個のR^bで置換されていてもよい$C_{3～10}$シクロアルキルである、項目1～項目117のいずれかの化合物。

131．Y^{A2}が、1～4（例えば、1～2）個のR^bで置換されたC_6シクロアルキルである（例えば、Y^{A2}が



である）、項目130の化合物。

132．Y^{A2}が、1～4個のR^bで置換されていてもよい$C_{8～10}$シクロアルキルである（例えば、Y^{A2}が

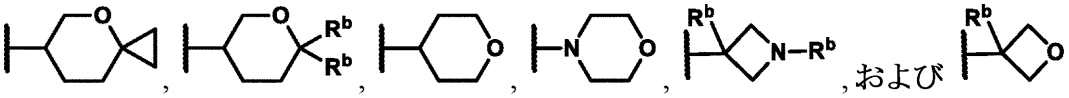


である）、項目130の化合物。

133．Y^{A2}が、3～12個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、項目1～項目117のいずれかの化合物。

134．Y^{A2}が、4～12（例えば、4～8）個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、1～3（例えば1～2）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい（例えば、Y^{A2}が、1～4個の独立して選択されるR^bでそれぞれが置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、モルホリニル、アゼチジニル、またはオキセタニルである）、項目133の化合物。

135．Y^{A2}が、



からなる群より選択される、項目134の化合物。

136．R^bの各出現が、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル;$C_{1～4}$ハロアルキル;-F;-Cl;-Br;$C_{1～4}$アルコキシ;$C_{1～4}$ハロアルコキシ;-C（＝O）（$C_{1～4}$アルキル）;-C（＝O）O（$C_{1～4}$アルキル）;-S（O）$_{1～2}$（$C_{1～4}$アルキル）;シアノ;および-L^1-L^2-R^hからなる群より独立して選択される、項目130～項目135のいずれかの化合物。

137．R^bの1個の出現が、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである、項目130～項目136のいずれかの化合物。

138．R^bの1個の出現が無置換$C_{1～10}$アルキル（例えば、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、または$C_{7～10}$）である、項目137の化合物。

139．R^bの1個の出現が-Fまたは-Cl（例えば、-F）である、項目130～項目136のいずれかの化合物。

140．R^bの1個の出現が$-L^1-L^2-R^h$である、項目130～項目136のいずれかの化合物。

141．L^1が結合である、項目140の化合物。

142．L^2が結合である、項目140～項目141のいずれかの化合物。

143．R^hが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{3～8}$シクロアルキルである、項目140～項目142のいずれかの化合物。

144．R^hが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、または$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリール（例えば、C_6）である（例えば、R^hが無置換フェニルである）、項目140～項目142のいずれかの化合物。

145．Aが、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキルである、項目1～項目113のいずれかの化合物。

146．Aが、1～6個の独立して選択されるR^aで置換された$C_{1～10}$アルキル（例えば、CF_3）である、項目1～項目113および項目145のいずれかの化合物。

147．Aが無置換$C_{4～10}$アルキル（例えば、ブチル）である、項目1～項目113および項目145のいずれかの化合物。

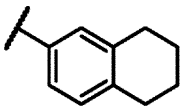
148．Wが（B）に従って定義される、項目1～項目100のいずれかの化合物。

149．Wが、1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{7～20}$二環式または多環式アリールである、項目1～項目100および項目148のいずれかの化合物。

150．Wが、1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{9～12}$二環式アリールである、項目1～項目100および項目148～項目149のいずれかの化合物。

151．Wが、1～4個のR^cで置換されていてもよい$C_{9～10}$（例えば、C_{10}）二環式アリール（例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル、またはインダセニル）である、項目150の化合物。

152．Wが



である、項目151の化合物。

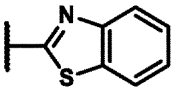
153．Wが、7～20個の環原子を含む二環式または多環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、項目1～項目100および項目148のいずれかの化合物。

154．Wが、9～12個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、項目1～項目100、項目148、および項目153のいずれかの化合物。

155．Wが、9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、および$S(O)_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、項目154の化合物。

156．Ｗが環硫黄原子または環酸素原子を含む、項目154～項目155のいずれかの化合物。

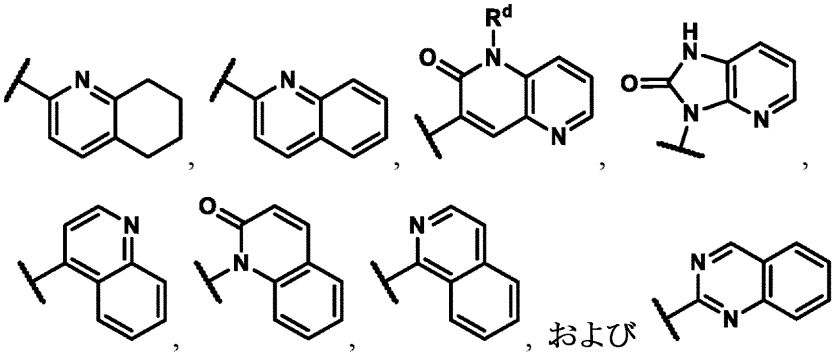
157．Ｗが、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい



である、項目156の化合物。

158．Ｗがピリジン（ピリドンを含む）環またはピリミジン（ピリミドンを含む）環を含む（例えば、Ｗがピリジン（ピリドンを含む）環を含む）、項目153～項目155のいずれかの化合物。

159．Ｗが、



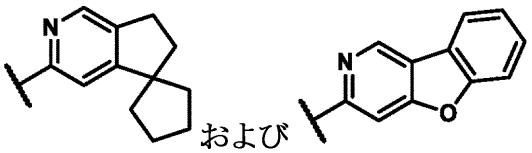
、および

からなる群より選択され、かつこれらのそれぞれが、1～3個の独立して選択されるRcでさらに置換されていてもよい、項目158の化合物。

160．Ｗが、12～20個の環原子を含む三環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、Ｎ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（Rd）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）0～2からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい、項目1～項目100、項目148、および項目153のいずれかの化合物。

161．Ｗがピリジン環を含む、項目160の化合物。

162．Ｗが、



および

からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい、項目161の化合物。

163．Rcの各出現が、（ａ）ハロ、（ｃ）1～6個の独立して選択されるRaで置換されていてもよいＣ1～10アルキル、（ｄ）Ｃ2～6アルケニル、（ｅ）Ｃ2～6アルキニル、（ｇ）Ｃ1～4アルコキシ、（ｈ）Ｃ1～4ハロアルコキシ、（ｉ）-Ｓ（Ｏ）1～2（Ｃ1～4アルキル）、（ｍ）-Ｃ1～4チオアルコキシ、（ｏ）-Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ1～4アルキル）、（ｐ）-Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ1～4アルキル）、（ｑ）-Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、（ｓ）-L1-L2-Rh、および（ｔ）オキソからなる群より独立して選択される、項目148～項目162のいずれかの化合物。

164．Rcの1個の出現がハロである、項目148～項目163のいずれかの化合物。

165．Rcの1個の出現が、1～6個の独立して選択されるRaで置換されていてもよいＣ1～10アルキルである、項目148～項目163のいずれかの化合物。

166．Rcの1個の出現が無置換Ｃ1～10アルキル（例えば、Ｃ2、Ｃ3、Ｃ4、Ｃ5、Ｃ6、またはＣ7～10）である、項目165の化合物。

167．R^cの1個の出現が、1～6個の独立して選択されるR^aで置換された$C_{1～10}$アルキルである、項目165の化合物。

168．R^cの1個の出現が-C（＝O）OHである、項目148～項目163のいずれかの化合物。

169．R^cの1個の出現が$-L^1-L^2-R^h$である、項目148～項目163のいずれかの化合物。

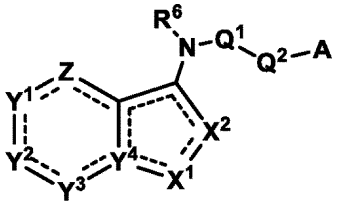
170．$-L^1$が結合である、項目169の化合物。

171．$-L^2$が結合である、項目169～項目170のいずれかの化合物。

172．R^hが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい$C_{6～10}$アリールである、項目169～項目171のいずれかの化合物。

173．R^hが、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシ$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群より独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいC_6アリールである（例えば、R^hが無置換フェニルである）、項目172の化合物。

174．以下の式:



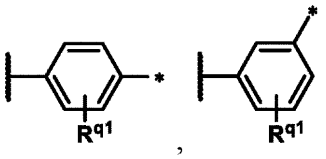
(I-1)

を有し、

式（I-1）中、

Q^1が、

（d）アステリスクがQ^2への結合点を表す、



，

（e）5個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに

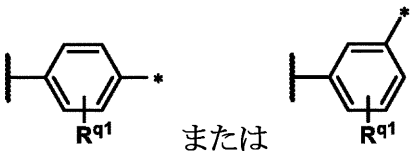
（f）6個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3（例えば、1～2）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい、該ヘテロアリール

からなる群より選択され、かつ

Q^2が、結合またはOである、

項目1の化合物。

175．Q^1が



または

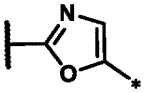
である、項目174の化合物。

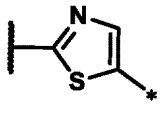
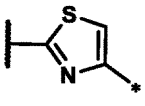
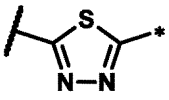
176．Q^1が、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群よ

り独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよい、項目174の化合物。

177．Q1の1個の環原子がSまたはOである、項目176の化合物。

178．Q1が、


,

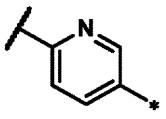
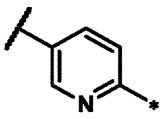
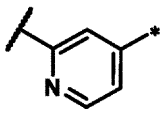
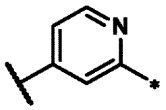
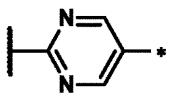

, 
, および 

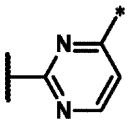
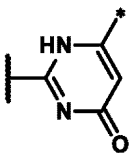
より選択され、アステリスクがQ2の結合点を表す、項目177の化合物。

179．Q1が、6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3（例えば、1～2）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよい、項目174の化合物。

180．Q1が、1～2個の独立して選択されるRq1でそれぞれが置換されていてもよいピリジルまたはピリミジニルである、項目179の化合物。

181．Q1が、


, 
, 
, 
, 
,


,および 

からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよく、アステリスクがQ2の結合点を表す、項目180の化合物。

182．Q2が結合である、項目174～項目181のいずれかの化合物。

183．Q2が、-O-、-NH-、または-S（O）0～2である（例えば、Q2が-O-であるか;またはQ2が-NH-であるか;またはQ2が-S（O）2-である）、項目174～項目181のいずれかの化合物。

184．Aが-（YA1）n-YA2である、項目174～項目183のいずれかの化合物。

185．nが0である、項目184の化合物。

186．YA2が、項目118～項目129のいずれか一（例えば、項目118;例えば、項目119;例えば、項目120;例えば、項目121または項目122;例えば、項目123または項目124）に定義される通りである、項目184～項目185のいずれかの化合物。

187．YA2が、項目130～項目132（例えば、項目130;例えば、項目131;例えば、項目132）および項目136～項目144のいずれか一に定義される通りである（例えば、YA2の各Rb置換基が、項目136、項目137、項目138、項目139、または項目140に定義される通りである）、項目184～項目185のいずれかの化合物。

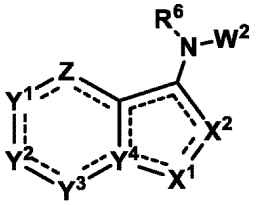
188．YA2が、項目133～項目135（例えば、項目133;例えば、項目134;例えば、項目135）および項目136～項目144のいずれか一に定義される通りである（例えば、YA2の各Rb置換基が、項目136、項目137、項目138、項目139、または項目140に定義される通りである）、項目184～項目185のいずれかの化合物。

189．Aが、1～6個の独立して選択されるRaで置換されていてもよいC1～10アルキルである、項目174～項目183のいずれかの化合物。

190．Aが、1～6個の独立して選択されるRaで置換されたC1～10アルキル（例えば、CF3）である、項目189の化合物。

191．Aが無置換C4～10アルキル（例えば、ブチル）である、項目189の化合物。

192．以下の式:



(I-2)

を有し、

式（I-2）中、W2が、

（d）1～4個のRcで置換されていてもよいC9～10（例えば、C10）二環式アリール、

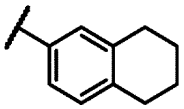
（e）9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびS（O）0～2からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい、該二環式ヘテロアリール、ならびに

（f）12～20個の環原子を含む三環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびS（O）0～2からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい、該三環式ヘテロアリール

からなる群より選択される、項目1の化合物。

193．W2が、1～4個のRcで置換されていてもよいC9～10（例えば、C10）二環式アリール（例えば、ナプチル（napthyl）、テトラヒドロナフチル、またはインダセニル）である、項目192の化合物。

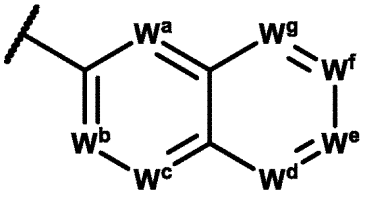
194．W2が



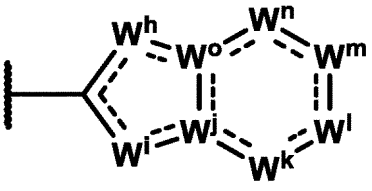
である、項目193の化合物。

195．W2が、9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびS（O）0～2からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよく、例えば

W2が、



および



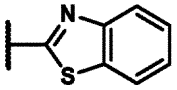
からなる群より選択され、

Wa、Wb、Wc、Wd、We、Wf、およびWgがそれぞれ、N、CH、およびCRcからなる群より独立して選択され、但し、Wa～Wgのうちの1～4つがNであり、かつWa～Wgのうちの4つ以下がCRcであり、

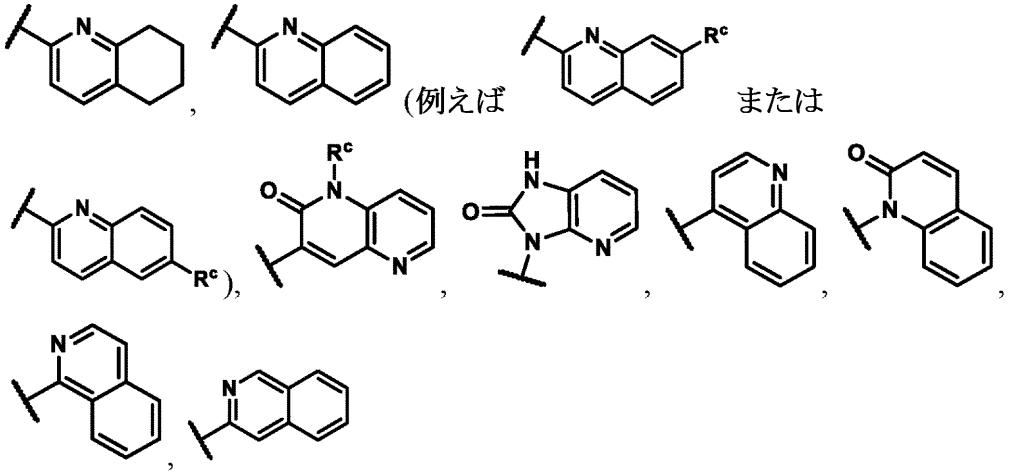
WhおよびWiが、N、NH、NRd、O、S、CH、およびCRcからなる群より独立して選

択され、
W^jおよびW^oが、独立してNまたはCであり、
W^k、W^l、W^m、およびW^nが、独立してN、CH、またはCR^cであり、但し、
・W^h～W^oのうちの1～4つがヘテロ原子であり、
・W^h～W^oのうちの4つ以下がCR^cであり、かつ
・W^hおよびW^iのうちの一方がNである場合、W^hおよびW^iのうちの他方が、CH、CR^c、O、またはSであり、
各

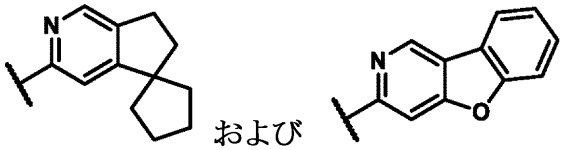
が、独立して単結合または二重結合であり、但し、W^i、W^j、W^o、およびW^hを含む5員環が芳香族であり、かつW^o、W^j、W^k、W^l、W^m、およびW^nを含む6員環が芳香族である、
項目192の化合物。
196．W^2が、環硫黄原子または環酸素原子を含む（例えば、W^2が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい



である）、項目195の化合物。
197．W^2がピリジン（ピリドンを含む）環またはピリミジン（ピリミドンを含む）環を含む（例えば、W^2がピリジン（ピリドンを含む）環を含む）、項目195の化合物。
198．W^2が、



からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～3個の独立して選択されるR^cでさらに置換されていてもよい、項目197の化合物。
199．W^2が、12～20個の環原子を含む三環式ヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびS（O）$_{0～2}$からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、項目192の化合物。
200．W^2がピリジン環を含む、項目199の化合物。
201．W^2が、

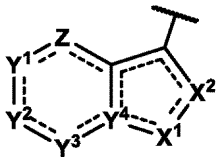


からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい、項目200の化合物。

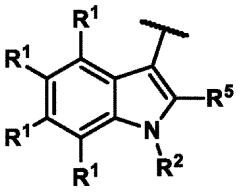
202．Rcの各出現が、（a）ハロ、（c）1～6個の独立して選択されるRaで置換されていてもよいC1～10アルキル、（d）C2～6アルケニル、（e）C2～6アルキニル、（g）C1～4アルコキシ、（h）C1～4ハロアルコキシ、（i）-S（O）1～2（C1～4アルキル）、（m）-C1～4チオアルコキシ、（o）-C（＝O）（C1～4アルキル）、（p）-C（＝O）O（C1～4アルキル）、（q）-C（＝O）OH、（s）-L1-L2-Rh、および（t）オキソからなる群より独立して選択される、項目192～項目201のいずれかの化合物。

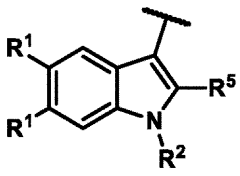
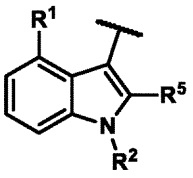
203．Rcの1個の出現が、項目164～項目173のいずれか一（例えば、項目164;例えば、項目165（例えば、項目166または項目167）;例えば、項目169（例えば、RcはRhである）;例えば、項目173）に定義される通りである、項目192～項目202のいずれかの化合物。

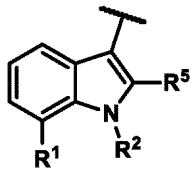
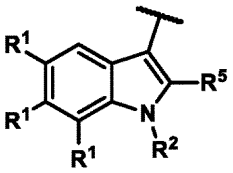
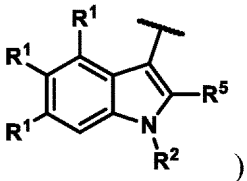
204．



部分が

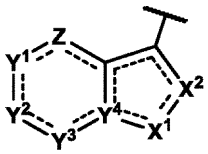


(例えば，，，

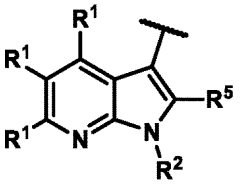
，，または)

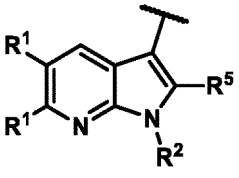
である、項目174～項目203のいずれかの化合物。

205．



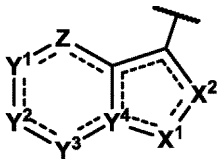
部分が



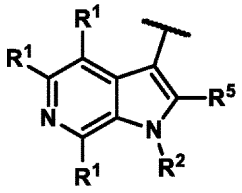
(例えば，)

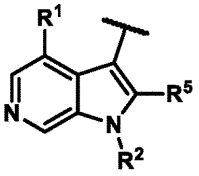
である、項目174～項目203のいずれかの化合物。

206．



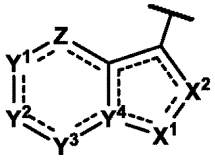
部分が



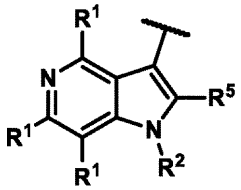
(例えば,  または )

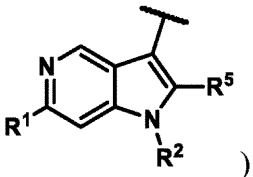
である、項目174～項目203のいずれかの化合物。

207.



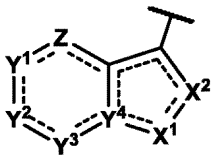
部分が



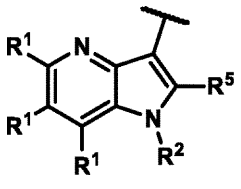
(例えば, )

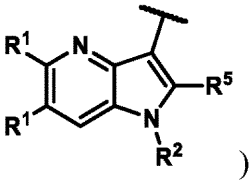
である、項目174～項目203のいずれかの化合物。

208.



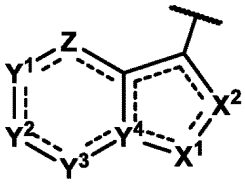
部分が



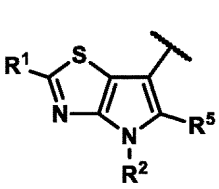
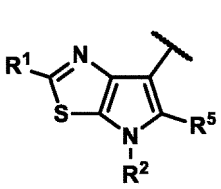
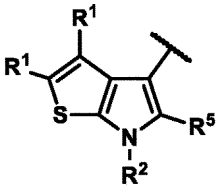
(例えば, )

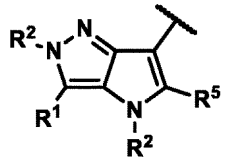
である、項目174～項目203のいずれかの化合物。

209.



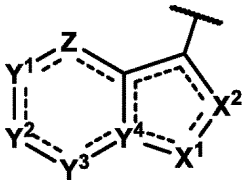
部分が




，または

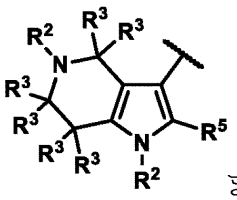
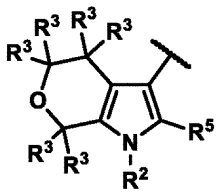


である、項目174～項目203のいずれかの化合物。

210.



部分が


または


である、項目174～項目203のいずれかの化合物。

211. 各R^1が項目50に定義される通りである、項目174～項目209のいずれかの化合物。

212. R^1の1～3（例えば、1、2、または3（例えば、1または2））個の出現がH以外である、項目174～項目209および項目211のいずれかの化合物。

213. R^1の1個の出現は、項目54～項目65のいずれか一（例えば、項目54;例えば、項目55）に定義される通りである、項目212の化合物。

214. R^1の1個の出現が、項目66～項目89のいずれか一に定義される通りである（項目88もしくは項目89;または例えば、R^1がR^iであり、かつR^iが、例えば、項目69、項目71、項目72、または項目73に定義される通りである）、項目212の化合物。

215. 残りの各R^1がHである、項目212～項目214のいずれかの化合物。

216. R^1の他の1個または2個の出現が独立してハロ（例えば、F）または$C_{1～4}$アルキルであり、かつ残りの各R^1がHである、項目212～項目214のいずれかの化合物。

217. X^1がNR^2である場合に、X^1のR^2基がHである、項目174～項目216のいずれかの化合物。

218. X^1がNR^2である場合に、X^1のR^2基が-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）、$C_{1～4}$アルキル、または$C_{6～10}$アリールである、項目174～項目216のいずれかの化合物。

219. 残りの各R^2の出現が、H;1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル（例えば、無置換$C_{1～3}$アルキル）;$C_{1～4}$ハロアルキル（例えば、CH_2CF_3）;-C（O）（$C_{1～4}$アルキル）（例えば、C（O）Me）;および$C_{6～10}$アリール（例えば、フェニル）からなる群より選択される、項目217～項目218のいずれかの化合物。

220. R^3の各出現が、H;1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC_1

～6アルキル;C1～4ハロアルキル;-OH;-F;-Cl;-NReRf;C1～4アルコキシ;およびC1～4ハロアルコキシより独立して選択されるか、または、同じ炭素上の2つのR3が一体となってオキソを形成する、項目174～項目203、項目210、および項目217～項目219のいずれかの化合物。

221. R5がHである、項目174～項目220のいずれかの化合物。

222. R6がHである、項目1～項目221のいずれかの化合物。

223. 表C1に示された化合物またはこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される、項目1の化合物。

224. 項目1～項目223もしくは項目279～項目287の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

225. STINGを項目1～項目223もしくは項目279～項目287のいずれか記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目224記載の薬学的組成物と接触させる工程を含む、STING活性を阻害するための方法。

226. 阻害することがSTINGをアンタゴナイズすることを含む、項目225のいずれかの方法。

227. インビトロで実行される、項目225～226のいずれかの方法。

228. STINGを含む1つまたは複数の細胞を含む試料を、前記化合物と接触させる工程を含む、項目227の方法。

229. 前記1つまたは複数の細胞が1つまたは複数のがん細胞である、項目227または228の方法。

230. 前記試料が、1つまたは複数のがん細胞をさらに含む（例えば、前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん（hepatocellular cancer）、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がん（hepatocellular carcinoma）からなる群より選択される）、項目228または229の方法。

231. インビボで実行される、項目225の方法。

232. 疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大（例えば、亢進）が寄与する該疾患を有する対象に、前記化合物を投与する工程を含む、項目231の方法。

233. 前記対象がヒトである、項目232の方法。

234. 前記疾患ががんである、項目232の方法。

235. 前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、項目234の方法。

236. 前記がんが難治性がんである、項目234または235の方法。

237. 前記化合物が、1つまたは複数の追加のがん療法と組み合わせて投与される、項目232の方法。

238. 前記1つまたは複数の追加のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、項目237の方法。

239. 化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、項目238の方法。

240. 前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよ

び/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカアルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン　タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞傷害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン（leuprolidine）、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ビカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-β（TGFβ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される、項目239の方法。

241．前記化合物が腫瘍内に投与される、項目232～240のいずれかの方法。

242．そのような治療を必要とする対象に、有効量の項目1～項目223もしくは279～287のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目224記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、がんを治療する方法。

243．前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、項目242の方法。

244．前記がんが難治性がんである、項目242または243の方法。

245．前記化合物が、1つまたは複数の追加のがん療法と組み合わせて投与される、項目242の方法。

246．前記1つまたは複数の追加のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療

法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、項目245の方法。

247．化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、項目246の方法。

248．前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカアルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン　タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞傷害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ビカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-β（TGFβ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される、項目247の方法。

249．前記化合物が腫瘍内に投与される、項目242～248のいずれかの方法。

250．その必要のある対象に、有効量の項目1～223もしくは279～287のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目224記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、該対象において免疫応答を誘導する方法。

251．前記対象ががんを有する、項目250の方法。

252．前記対象が、1つまたは複数のがん療法を受けたことがあり、かつ/または受けており、かつ/または受けることになっている、項目251の方法。

253．前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、

尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、項目251の方法。

254. 前記がんが難治性がんである、項目253の方法。

255. 前記免疫応答が自然免疫応答である、項目250の方法。

256. 前記少なくとも1つまたは複数のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、項目255の方法。

257. 化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、項目256の方法。

258. 前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカアルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン　タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞傷害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ビカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-β（TGFβ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される、項目257の方法。

259．そのような治療を必要とする対象に、有効量の項目1～223もしくは279～287のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目224記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大（例えば、亢進）が寄与する該疾患の治療の方法。

260．疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大（例えば、亢進）が寄与する該疾患を有する対象に、有効量の項目1～223もしくは279～287のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目224記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、治療の方法。

261．対象に項目1～223もしくは279～287のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目224記載の薬学的組成物を投与する工程を含み、該化合物または組成物が、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大（例えば、亢進）が寄与する該疾患を治療するのに有効な量で投与され、それにより、該疾患が治療される、治療の方法。

262．前記疾患ががんである、項目259～261のいずれかの方法。

263．前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、項目262の方法。

264．前記がんが難治性がんである、項目262または263の方法。

265．前記化合物が、1つまたは複数の追加のがん療法と組み合わせて投与される、項目262～264のいずれかの方法。

266．前記1つまたは複数の追加のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、項目265の方法。

267．化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、項目266の方法。

268．前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカアルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン　タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞傷害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ビカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チ

ェックポイント受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-β（TGFβ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される、項目267の方法。

269．前記化合物が腫瘍内に投与される、項目259～268のいずれかの方法。

270．そのような治療を必要とする対象に、有効量の項目1～223もしくは279～287のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目224記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、STINGに関連する疾患、障害、または状態の治療の方法。

271．前記疾患、障害、または状態が、I型インターフェロン症、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、炎症関連障害、および関節リウマチより選択される、項目270の方法。

272．前記疾患、障害、または状態がI型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））である、項目271の方法。

273．前記I型インターフェロン症が乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））である、項目272の方法。

274．前記疾患、障害、または状態がエカルディ-グティエール症候群（AGS）である、項目271の方法。

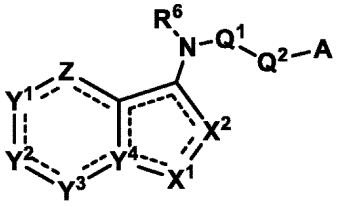
275．前記疾患、障害、または状態が遺伝型のループスである、項目271の方法。

276．前記疾患、障害、または状態が炎症関連障害である、項目271の方法。

277.前記炎症関連障害が全身性エリテマトーデスである、項目276の方法。

278．前記対象を同定する工程をさらに含む、項目225～227のいずれかの方法。

279．以下の式:



(I-1)

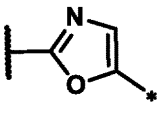
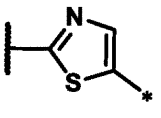
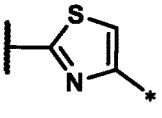
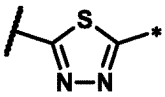
を有し、

式（I-1）中、

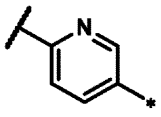
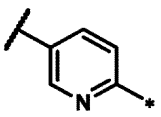
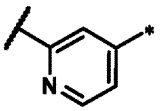
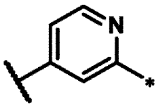
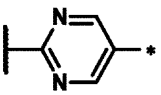
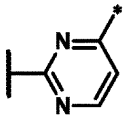
Q^1は、

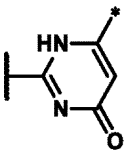
・5個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R^d）、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるR^{q1}で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに

・6個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3（例えば、1～2）個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環が、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよい、該ヘテロアリール
からなる群より選択され、
Q2は、結合またはOであり、かつ
Aは-（YA1）n-YA2であり、任意でnは0である、
項目1の化合物。
280．Q1が、

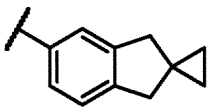

, 
, 
, および 

からなる群より選択され、アステリスクがQ2の結合点を表すか、または
Q1が、

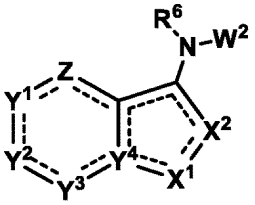

, 
, 
, 
, 
, 
, および



からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～2個の独立して選択されるRq1で置換されていてもよく、アステリスクがQ2の結合点を表す、
項目279の化合物。
281．YA2が、1～3個のRcで置換されていてもよいC6～10アリールであり、例えばYA2が、1～3個のRcで置換されていてもよいC6アリールであるか、または
YA2が、1～3個のRcで置換されていてもよいC7～15二環式もしくは三環式アリールであり、例えばYA2が、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダセニル、もしくは、



などの1’,3’-ジヒドロスピロ［シクロプロパン-1,2’-インデン］であり、これらのそれぞれが1～3個のRcで置換されていてもよい、
項目279または項目280の化合物。
282．以下の式:



(I-2)

を有し、
式（I-2）中、W2は、
・9～10個の環原子を含む二環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびS（O）0～2からな

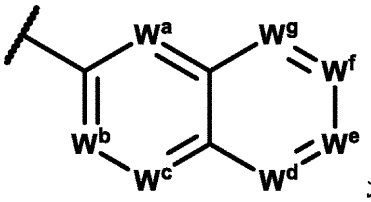
る群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい、該二環式ヘテロアリール、ならびに

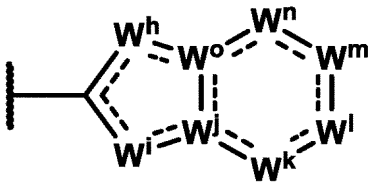
・12～20個の環原子を含む三環式ヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（Rd）、O、およびS（O）0～2からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環が、1～4個の独立して選択されるRcで置換されていてもよい、該三環式ヘテロアリール

からなる群より選択される、

項目1の化合物。

283．W2が、



および


からなる群より選択され、

Wa、Wb、Wc、Wd、We、Wf、およびWgがそれぞれ、N、CH、およびCRcからなる群より独立して選択され、但し、Wa～Wgのうちの1～4つがNであり、かつWa～Wgのうちの4つ以下がCRcであり、

WhおよびWiが、N、NH、NRd、O、S、CH、およびCRcからなる群より独立して選択され、

WjおよびWoが、独立してNまたはCであり、

Wk、Wl、Wm、およびWnが、独立してN、CH、またはCRcであり、但し、

・Wh～Woのうちの1～4つがヘテロ原子であり、

・Wh～Woのうちの4つ以下がCRcであり、かつ

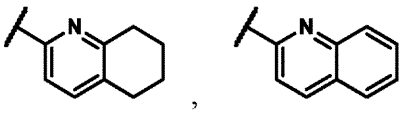
・WhおよびWiのうちの一方がNである場合、WhおよびWiのうちの他方が、CH、CRc、O、またはSであり、

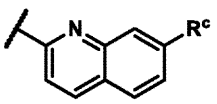
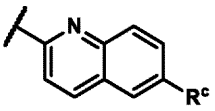
各

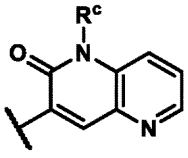
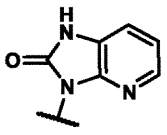
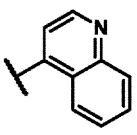
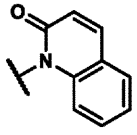
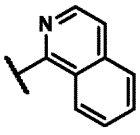
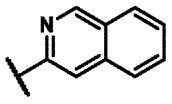
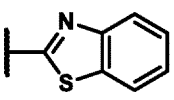
が、独立して単結合または二重結合であり、但し、Wi、Wj、Wo、およびWhを含む5員環が芳香族であり、かつWo、Wj、Wk、Wl、Wm、およびWnを含む6員環が芳香族である、

項目282の化合物。

284．W2が、

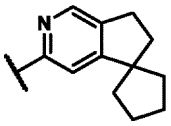

、

(例えば

もしくは

),

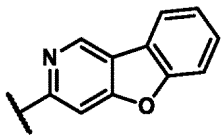

、

、

、

、

、

、または


からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～3個の独立して選択されるRcでさらに置換されていてもよいか、または

W2が、

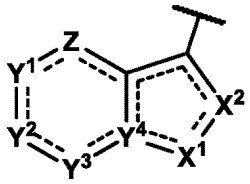


および

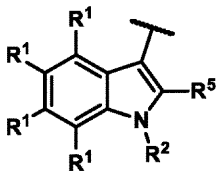
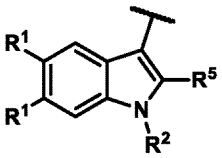
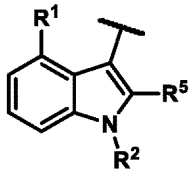
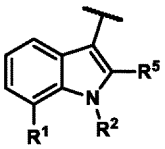
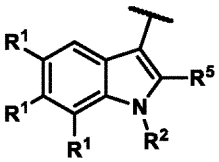
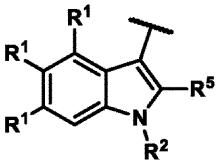
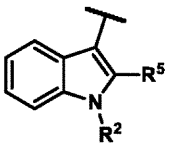


からなる群より選択され、これらのそれぞれが、1～4個の独立して選択されるRCでそれぞれが置換されていてもよい、
項目282の化合物。

285.

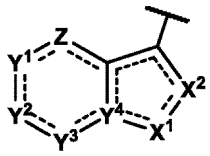


部分が

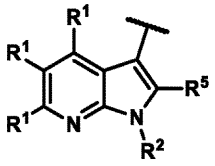
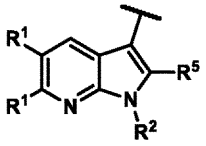
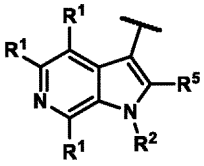
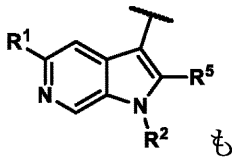
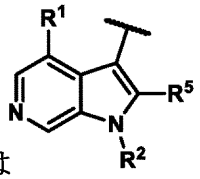
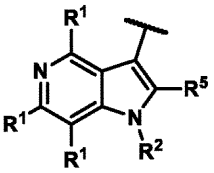
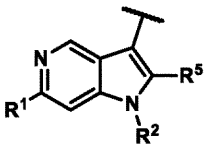
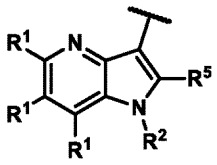
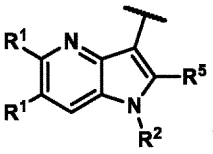

, 例えば

,

,

,

,

,または


である、項目279～項目284のいずれかの化合物。

286.



部分が


(例えば ), 
(例えば 
もしくは ), 
(例えば ), または

(例えば )

である、項目２７９～項目２８４のいずれかの化合物。

２８７．R^{2}がＨであり、かつR^{5}がＨである、項目２８５または項目２８６の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/035249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/40 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/14
C07D417/12 C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 C07D491/04
C07D513/04 A61P35/00 A61K31/404 A61K31/433 A61K31/437
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/002433 A1 (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA N [US] ET AL.) 4 January 2007 (2007-01-04) table on pages 437ff.; claims 1, 38, 40; compounds P1495-1497,1501,1504,1505	1-20
X	WO 2014/093383 A1 (ARRIEN PHARMACEUTICALS LLC [US]) 19 June 2014 (2014-06-19) page 43ff.; claims 1, 34, 49-51; examples 111,112,149,150,157,158; tables 1, 2	1-20
X	WO 2015/131005 A1 (UNIV MICHIGAN [US]) 3 September 2015 (2015-09-03) page 44ff.; claims; compounds 10-20,42,58-61,69,70,102,123-125,127-132, etc.	1-20

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 August 2020	20/08/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stroeter, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/035249

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/22604 A1 (VERTEX PHARMA [US]; DAVIES ROBERT [US] ET AL.) 21 March 2002 (2002-03-21) various benzopyrazoles or other condensed pyrazole compounds II or V-VIII further featuring a condensed pyridine/pyrimidine ring or a bis(het)aryl unit; tables 1, 4-7; compounds II and V-VIII	1-20
X	WO 2016/086200 A1 (GENENTECH INC [US]; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC [US]) 2 June 2016 (2016-06-02) claims 1, 65, 69; examples 1-7, 9-24, 26-32 etc. (see pages 523ff.)	1-20
A	HAAG SIMONE M ET AL: "Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 559, no. 7713, 4 July 2018 (2018-07-04), pages 269-273, XP036553086, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-018-0287-8 [retrieved on 2018-07-04] abstract; figure 5a	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/035249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007002433 A1	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AR 078519 A2	16-11-2011
		AT 518860 T	15-08-2011
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		BR PI0611863 A2	02-12-2008
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		CN 101243084 A	13-08-2008
		CN 102206216 A	05-10-2011
		CN 102603581 A	25-07-2012
		CR 9677 A	26-03-2008
		CR 20130216 A	02-07-2013
		CY 1111996 T1	05-08-2015
		DE 122012000043 I1	13-09-2012
		DK 1893612 T3	21-11-2011
		DK 2395004 T3	21-03-2016
		EC SP088121 A	20-02-2008
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		EP 2395004 A2	14-12-2011
		EP 3088400 A1	02-11-2016
		ES 2371397 T3	30-12-2011
		ES 2565992 T3	08-04-2016
		HK 1114610 A1	15-06-2012
		HK 1164866 A1	23-09-2016
		HU E027370 T2	28-10-2016
		HU S1200009 I1	28-09-2018
		IL 188248 A	30-04-2012
		JP 5007304 B2	22-08-2012
		JP 2008546797 A	25-12-2008
		KR 20080030619 A	04-04-2008
		LU 92035 I2	28-08-2012
		MA 29612 B1	01-07-2008
		MY 147410 A	30-11-2012
		MY 153898 A	15-04-2015
		NO 333913 B1	21-10-2013
		NO 2014006 I1	02-06-2014
		NZ 565255 A	30-04-2010
		PE 20070100 A1	10-03-2007
		PL 1893612 T3	31-01-2012
		PL 2395004 T3	31-08-2016
		PT 1893612 E	21-11-2011
		RS 52010 B	30-04-2012
		RU 2011101140 A	20-07-2012
		RU 2012150759 A	10-06-2014
		SI 1893612 T1	30-03-2012
		TW 200804370 A	16-01-2008
		TW 201345906 A	16-11-2013
		TW 201514140 A	16-04-2015
		UA 95244 C2	25-07-2011
		US 2010249118 A1	30-09-2010
		US 2010256365 A1	07-10-2010
		US 2011059963 A1	10-03-2011
		US 2012022098 A1	26-01-2012
		US 2012053177 A1	01-03-2012
		US 2013261117 A1	03-10-2013
		US 2013303534 A1	14-11-2013
		US 2015290205 A1	15-10-2015
		US 2016176865 A1	23-06-2016
		US 2018111929 A1	26-04-2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/035249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2007002325 A1	04-01-2007
		WO 2007002433 A1	04-01-2007
		ZA 200711152 B	27-06-2012
		ZA 201202024 B	24-02-2016
		ZA 201202026 B	28-11-2012
WO 2014093383 A1	19-06-2014	CA 2932169 A1	19-06-2014
		EP 2931722 A1	21-10-2015
		JP 6248123 B2	13-12-2017
		JP 2016504316 A	12-02-2016
		US 2014256704 A1	11-09-2014
		US 2016081989 A1	24-03-2016
		US 2016090382 A1	31-03-2016
		WO 2014093383 A1	19-06-2014
WO 2015131005 A1	03-09-2015	AU 2015222887 A1	08-09-2016
		CA 2940554 A1	03-09-2015
		CN 107074861 A	18-08-2017
		EP 3110818 A1	04-01-2017
		JP 2017511801 A	27-04-2017
		US 2015246923 A1	03-09-2015
		US 2017210761 A1	27-07-2017
		WO 2015131005 A1	03-09-2015
WO 0222604 A1	21-03-2002	AT 294797 T	15-05-2005
		AT 326458 T	15-06-2006
		AT 326459 T	15-06-2006
		AT 327990 T	15-06-2006
		AT 327991 T	15-06-2006
		AT 327992 T	15-06-2006
		AT 346064 T	15-12-2006
		AT 363284 T	15-06-2007
		AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		AU 2008252044 A1	22-01-2009
		BR 0114088 A	17-06-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CN 1469874 A	21-01-2004
		CN 1469875 A	21-01-2004
		CN 1473161 A	04-02-2004
		DE 60110616 T2	23-02-2006
		DE 60119748 T2	26-04-2007
		DE 60119749 T2	10-05-2007
		DE 60120193 T2	29-03-2007
		DE 60120194 T2	29-03-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/035249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DE 60120198 T2	10-05-2007
		DE 60124744 T2	04-10-2007
		DE 60128709 T2	27-12-2007
		DK 1318997 T3	25-09-2006
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		ES 2242771 T3	16-11-2005
		ES 2266258 T3	01-03-2007
		ES 2266259 T3	01-03-2007
		HK 1057543 A1	15-12-2006
		HK 1057702 A1	02-11-2007
		HK 1057747 A1	01-12-2006
		HK 1057748 A1	15-06-2007
		HK 1057887 A1	15-12-2006
		HK 1057888 A1	24-11-2006
		HK 1057890 A1	16-12-2005
		HK 1058356 A1	01-12-2006
		HU 0302172 A2	29-09-2003
		HU 0302173 A2	29-09-2003
		HU 0302411 A2	28-11-2003
		HU 0401819 A2	28-12-2004
		IL 154747 A	17-05-2010
		IL 154784 A	29-04-2010
		JP 4105947 B2	25-06-2008
		JP 4105948 B2	25-06-2008
		JP 4105949 B2	25-06-2008
		JP 4111824 B2	02-07-2008
		JP 4170752 B2	22-10-2008
		JP 4922539 B2	25-04-2012
		JP 2004509113 A	25-03-2004
		JP 2004509114 A	25-03-2004
		JP 2004509115 A	25-03-2004
		JP 2004509116 A	25-03-2004
		JP 2004509117 A	25-03-2004
		JP 2004509118 A	25-03-2004
		JP 2004512277 A	22-04-2004
		JP 2004525075 A	19-08-2004
		JP 2008115195 A	22-05-2008
		KR 20030030004 A	16-04-2003
		KR 20030030005 A	16-04-2003
		KR 20030030006 A	16-04-2003
		KR 20030032035 A	23-04-2003
		MX PA03002289 A	06-06-2003
		MX PA03002291 A	06-06-2003
		MX PA03002292 A	06-06-2003
		MX PA03002293 A	06-06-2003
		MX PA03002294 A	08-09-2005
		MX PA03002295 A	06-06-2003
		MX PA03002297 A	06-06-2003
		MX PA03002299 A	06-06-2003
		NO 326850 B1	02-03-2009
		NO 327708 B1	14-09-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/035249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		NZ 525008 A	24-12-2004
		NZ 525009 A	27-05-2005
		NZ 525014 A	30-09-2005
		NZ 545284 A	29-06-2007
		PE 20020451 A1	06-06-2002
		PL 361676 A1	04-10-2004
		PT 1317448 E	31-08-2005
		PT 1318997 E	31-10-2006
		TW I303636 B	01-12-2008
		US 2003055044 A1	20-03-2003
		US 2003078166 A1	24-04-2003
		US 2004097501 A1	20-05-2004
		US 2004116454 A1	17-06-2004
		US 2005004110 A1	06-01-2005
		US 2006258658 A1	16-11-2006
		US 2012071657 A1	22-03-2012
		WO 0222601 A1	21-03-2002
		WO 0222602 A2	21-03-2002
		WO 0222603 A1	21-03-2002
		WO 0222604 A1	21-03-2002
		WO 0222605 A1	21-03-2002
		WO 0222606 A1	21-03-2002
		WO 0222607 A1	21-03-2002
		WO 0222608 A1	21-03-2002
WO 2016086200 A1	02-06-2016	CN 107531690 A	02-01-2018
		EP 3224258 A1	04-10-2017
		EP 3632915 A1	08-04-2020
		HK 1248695 A1	19-10-2018
		JP 2017537100 A	14-12-2017
		US 2016158207 A1	09-06-2016
		US 2017333406 A1	23-11-2017
		WO 2016086200 A1	02-06-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/444(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444		
Ａ６１Ｋ	*31/428(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/428		
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｋ	*31/4709(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709		
Ａ６１Ｋ	*31/427(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/427		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

弁理士　井上 隆一

(74)代理人　100148699

弁理士　佐藤 利光

(74)代理人　100128048

弁理士　新見 浩一

(74)代理人　100129506

弁理士　小林 智彦

(74)代理人　100205707

弁理士　小寺 秀紀

(74)代理人　100114340

弁理士　大関 雅人

(74)代理人　100121072

弁理士　川本 和弥

(72)発明者　ヴェンカトラマン シャンカー

アメリカ合衆国 １９４４６ ペンシルベニア州 ランズデール カントリー レーン １１４

(72)発明者　カッツ ジェイソン

アメリカ合衆国 ０２４６１ マサチューセッツ州 ニュートン ウッドクリフ ロード ２１６

(72)発明者　ラウシュ ウィリアム アール.

アメリカ合衆国 ３３４５８ フロリダ州 ジュピター タウン ホール アベニュー １０１３

Ｆターム（参考）　4C063　AA01 BB09 CC14 CC29 CC31 CC62 DD06 EE01

4C065　AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 JJ02 KK01 LL07 PP03 PP11 PP12 PP16

4C086　AA01 AA02 AA03 BC28 BC42 BC82 BC84 CB05 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC41