(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-515198
(P2022-515198A)
(43)公表日　令和4年2月17日(2022.2.17)

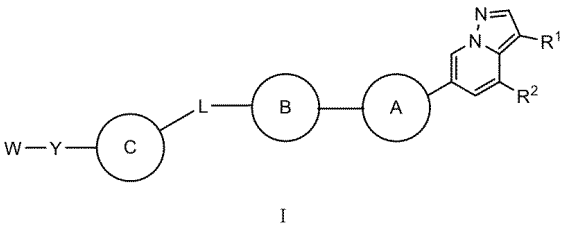
(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	106A	4C065
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		4C072
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	4C084
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	311	4C086
A61K 31/4995(2006.01)		C07D	519/00	CSP	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全485頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-536038(P2021-536038)
(86)(22)出願日　令和1年12月13日(2019.12.13)
(85)翻訳文提出日　令和3年8月19日(2021.8.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/066278
(87)国際公開番号　WO2020/131627
(87)国際公開日　令和2年6月25日(2020.6.25)
(31)優先権主張番号　62/781,990
(32)優先日　平成30年12月19日(2018.12.19)
(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

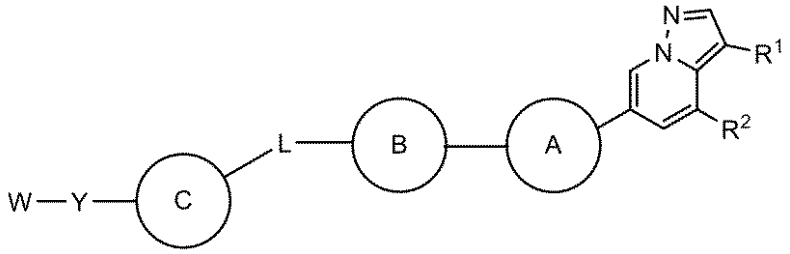
(71)出願人　504344509
アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 80301 コロラド、ボールダー、 ウォールナット ストリート 3200
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(72)発明者　ブレイク，ジェイムズ エフ
アメリカ合衆国80301コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート3
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＦＧＦＲチロシンキナーゼの阻害剤としての置換ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン化合物

(57)【要約】
本明細書では、一般式Ｉの化合物
【化１】


I
および立体異性体、ならびにその薬学的に許容される塩または溶媒和物が提供され、式中、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ１、Ｒ２、Ｌ、Ｙ、およびＷは、本明細書で与えられた意味を有し、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４の阻害剤であり、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４によって媒介される疾患または障害を含むＦＧＦＲ阻害剤で治療することができる疾患の治療および予防に有用である。

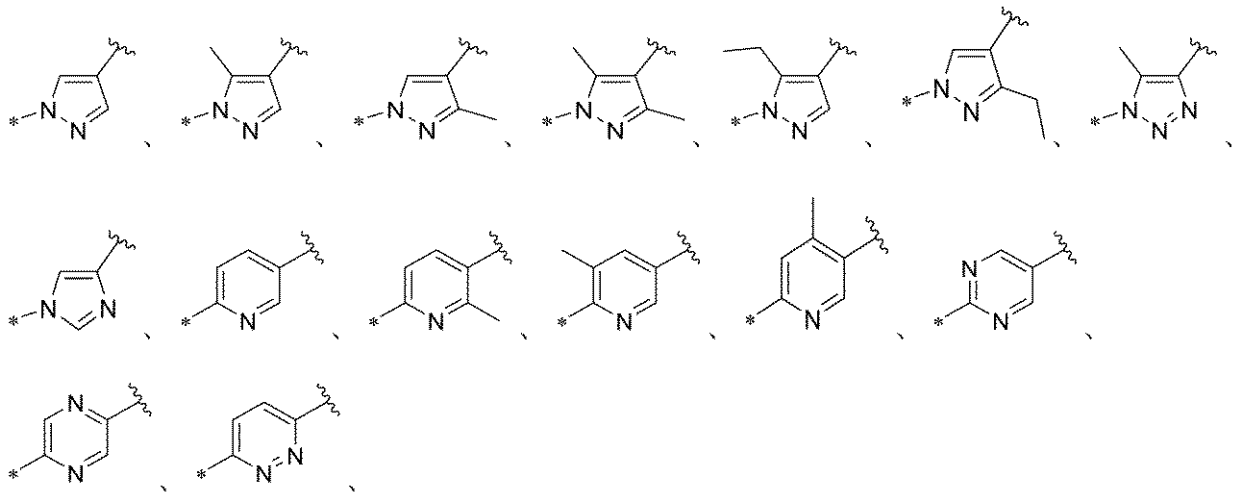
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物であって、
【化１】



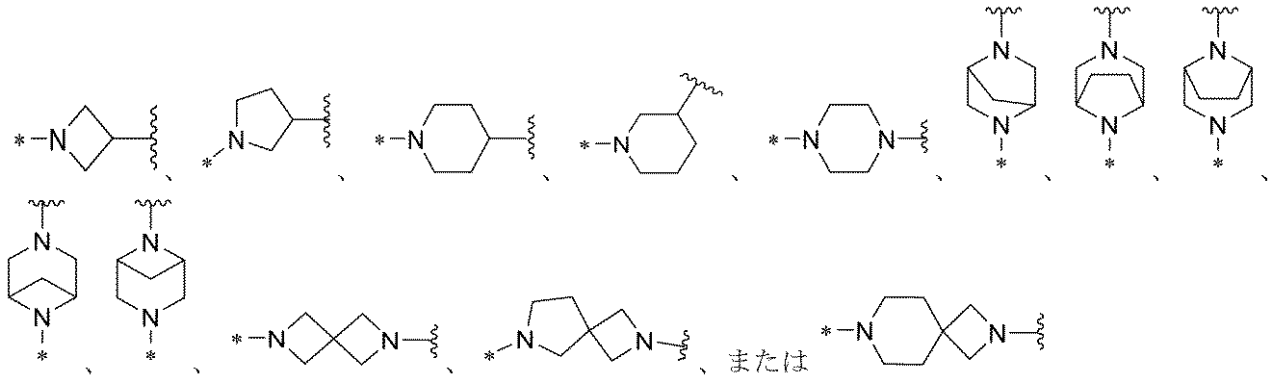
Ｉ

式中、
Ｒ１が、ＣＮまたはＣｌであり、
Ｒ２が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルコキシ、または独立してハロゲンおよび（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－から選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり、
環Ａが、Ａｒ１またはｈｅｔＡｒ１であり、
Ａｒ１が、独立してハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり、
ｈｅｔＡｒ１が、１～３個の環窒素原子を有し、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
環Ｂが、１～２個の環窒素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であるか、または存在せず、
Ｌが、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であるか、または存在せず、アスタリスクが、環Ｃへの結合点を示し、
環Ｃが、Ｃｙｃ１、Ｃｙｃ２、ｈｅｔＣｙｃ１、ｈｅｔＣｙｃ２、ｈｅｔＣｙｃ３、Ａｒ３であるか、または存在せず、
Ｃｙｃ１が、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換された４～８員シクロアルキル環であり、
Ｃｙｃ２が、５～１１員架橋シクロアルキル環であり、
ｈｅｔＣｙｃ１が、１～２個の環窒素原子を有し、独立してハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびシアノＣ１－Ｃ６アルキルから選択される１～４個の置換基で任意に置換された４～６員複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ２が、独立してＮおよびＯから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する７～１１員架橋複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ３が、１～２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、
Ａｒ３が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されたフェニルであり、
Ｙが、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）－であるか、または存在せず、
Ｗが、Ｒ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ６Ｒ７ＮＣＨ２ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－、Ｈ２Ｃ＝ＣＨＳＯ２－、またはＲ８Ｃ≡ＣＣ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ３が、水素であり、
Ｒ４が、水素、ＣＦ３、またはＺ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－であり、Ｚが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＨＯ－、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ５が、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはハロゲンであるか、

あるいはＲ４およびＲ５が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４～８員炭素環を形成し、
Ｒ６およびＲ７の各々が、独立してＣ１－Ｃ６アルキルであるか、またはＲ６およびＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｏである追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員複素環を形成し、前記環が、ハロゲンで任意に置換され、
Ｒ８が、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ＨＯ－Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはＲ’Ｒ”ＮＣ(=Ｏ)－であり、
Ｒ’およびＲ”が各々、独立して水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである、
化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
環Ａが、
【化２】

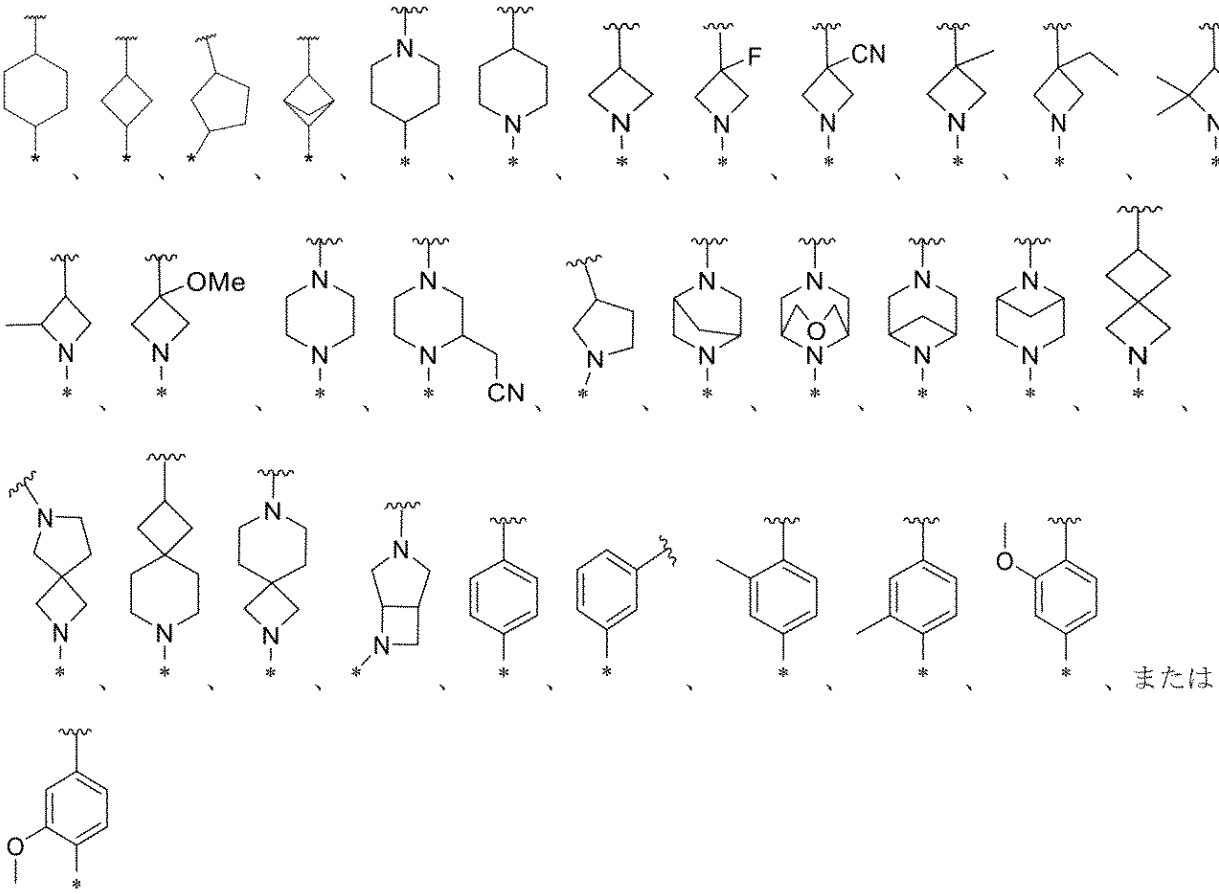


または非置換フェニルであり、アスタリスクが、環Ｂへの結合点を示す、請求項１に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
環Ｂが、
【化３】



であり、アスタリスクが、Ｌへの結合点を示す、請求項１または２に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
環Ｃが、

【化４】



であり、アスタリスクが、Ｌへの結合点を示す、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

前記化合物がＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して少なくとも約３倍選択的であり、前記化合物がＦＧＦＲタンパク質中のシステインと共有結合を形成する、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

前記化合物がＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して少なくとも約３倍選択的であり、前記化合物がＦＧＦＲタンパク質中のシステインと共有結合を形成する、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して含む、薬学的組成物。

【請求項８】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、治療有効量の請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項９】

前記がんが、ＦＧＦＲ関連がんである、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記ＦＧＦＲ関連がんが、膀胱がん、脳がん、乳がん、胆管がん、頭頸部がん、肺がん、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、尿道がん、および子宮がんからなる群から選択される、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

前記ＦＧＦＲ関連がんが、ＦＧＦＲ融合肺がん、ＦＧＦＲ融合乳がん、ＦＧＦＲ融合膀胱

がん、ＦＧＦＲ融合胆道がん、ＦＧＦＲ融合尿道がん、ＦＧＦＲ融合頭頸部がん、またはＦＧＦＲ融合多発性骨髄腫である、請求項９に記載の方法。
【請求項１２】
前記肺がんが、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がん、または肺腺がんである、請求項１０または１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、経口投与される、請求項８～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記対象に追加の療法または治療剤を投与することをさらに含む、請求項８～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための薬品の製造のための、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１６】
前記ＦＧＦＲ関連がんが、膀胱がん、脳がん、乳がん、胆管がん、頭頸部がん、肺がん、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、尿道がん、および子宮がんからなる群から選択される、請求項１５に記載の使用。
【請求項１７】
前記ＦＧＦＲ関連がんが、ＦＧＦＲ融合肺がん、ＦＧＦＲ融合乳がん、ＦＧＦＲ融合膀胱がん、ＦＧＦＲ融合胆道がん、ＦＧＦＲ融合尿道がん、ＦＧＦＲ融合頭頸部がん、またはＦＧＦＲ融合多発性骨髄腫である、請求項１５に記載の使用。
【請求項１８】
前記肺がんが、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がん、または肺腺がんである、請求項１６または１７に記載の使用。
【請求項１９】
前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、経口投与用に製剤化される、請求項１５～１８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項２０】
療法に使用するための、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
がんの治療に使用するための、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
本開示は、線維芽細胞成長因子受容体チロシンキナーゼ（ＦＧＦＲ）、特にＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４の阻害を示す新規化合物、この化合物を含む薬学的組成物、この化合物を作製するプロセス、および療法におけるこの化合物の使用に関する。より具体的には、本開示は、ＦＧＦＲチロシンキナーゼによって媒介される疾患を含む、ＦＧＦＲ阻害剤で治療することができる疾患の治療または予防に有用な置換ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン化合物に関する。
【０００２】
線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）およびそれらの受容体（ＦＧＦＲ）は、胚発生、分化、増殖、生存、遊走および血管新生などの広範囲の生理学的細胞プロセスを調節する。
【０００３】
ＦＧＦファミリーは、ヘパラン硫酸プロテオグリカン（ＨＰＳＧ）によって細胞外マトリックスに容易に隔離される１８の分泌リガンド（ＦＧＦ）を含む。シグナル伝播のために、ＦＧＦは、プロテアーゼまたは特定のＦＧＦ結合タンパク質によって細胞外マトリック

スから放出され、遊離したＦＧＦはその後、ＦＧＦ、ＦＧＦＲおよびＨＰＳＧからなる三元複合体の細胞表面ＦＧＦ－受容体（ＦＧＦＲ）に結合する（Ｂｅｅｎｋｅｎ，Ａ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．２００９；８：２３５－２５３）。

【０００４】

５つのＦＧＦＲがあり、そのうち４つ（ＦＧＦＲ１～４）は高度に保存されたシングルパス膜貫通型チロシンキナーゼ受容体である（Ｅｓｗａｒａｋｕｍａｒ，Ｖ．Ｐ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．，２００５；１６：１３９－１４９）。ＦＧＦがＦＧＦＲへ結合することにより、受容体の二量体化およびチロシンキナーゼドメインのリン酸基転移がもたらされる（Ｄｉｅｃｉ，Ｍ．Ｖ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ．２０１３；３：２６４－２７９；Ｋｏｒｃ，Ｎ．，ａｎｄ Ｆｒｉｅｓｅｌ，Ｒ．Ｅ．，Ｃｕｒｒ．Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ ２００９；５：６３９－６５１）。下流シグナル伝達の活性化は、細胞内の受容体基質ＦＧＦＲ基質２（ＦＲＳ２）およびホスホリパーゼＣγ（ＰＬＣ－γ）を介して起こり、ＲＡＳ／分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）およびホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）／ＡＫＴシグナル伝達経路のその後の上方調節をもたらす。ＳＴＡＴ依存性シグナル伝達を含む他の経路を活性化することができる（Ｔｕｒｎｅｒ，Ｎ．，Ｇｒｏｓｅ，Ｒ．，Ｎａｔ．Ｒｅｆ．Ｃａｎｃｅｒ ２０１０；１０：１１６－１２９；Ｂｒｏｏｋｓ，Ｎ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１２；１８：１８５５－１８６２；Ｄｉｅｎｓｔｍａｎｎ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０１４；２５：５５２－５６３）。

【０００５】

ＦＧＦＲシグナル伝達成分はヒトのがんで頻繁に変化し、いくつかの前臨床モデルは、発がんにおける異常なＦＧＦＲシグナル伝達の発がん性の可能性に対して説得力のある証拠を提供し、それによって、がん治療のための魅力的な標的として、ＦＧＦＲシグナル伝達を確認している。

【０００６】

ＦＧＦＲシグナル伝達が調節不全になり、がんを引き起こすメカニズムは、近年、よりよく理解されており、活性化変異、ＦＧＦＲ遺伝子増幅、染色体転座、オートクリンおよびパラクリンシグナル伝達、およびＦＧＦＲスプライシングの変化を含む。

【発明の概要】

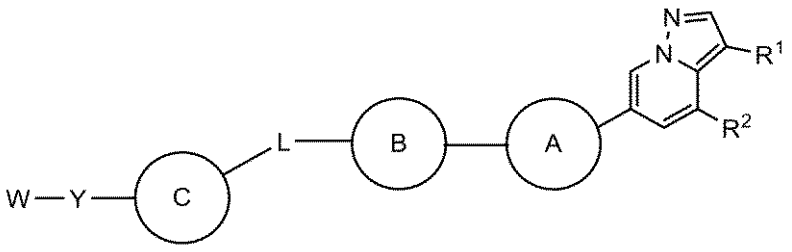
【０００７】

置換ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン化合物は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４によって媒介される疾患を含むＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４の阻害剤で治療することができる疾患の治療または予防に有用なＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４の阻害剤であることが現在見出されている。

【０００８】

したがって、一般式Ｉの化合物、

【化１】



Ｉ

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が本明細書に提供され、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ１、Ｒ２、Ｌ、Ｙ、およびＷは、本明細書で定義されるとおりである。

【０００９】
式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して含む薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００１０】
式Ｉの化合物も本明細書に提供され、化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して少なくとも約３倍選択的である。
【００１１】
式Ｉの化合物も本明細書に提供され、化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して少なくとも約３倍選択的である。
【００１２】
式Ｉの化合物も本明細書に提供され、化合物は、ＦＧＦＲ３タンパク質中のキナーゼ挿入ドメインのシステインと共有結合を形成する。
【００１３】
式Ｉの化合物も本明細書に提供され、化合物は、ＦＧＦＲ２タンパク質中のｃ末端テールのシステインと共有結合を形成する。
【００１４】
式Ｉに記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して含む、薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００１５】
システインに共有結合する式Ｉの化合物も本明細書に提供される。
【００１６】
ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して少なくとも約３倍選択的である式ＩのＦＧＦＲ３阻害剤も本明細書に提供される。
【００１７】
ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して少なくとも約３倍選択的である式ＩのＦＧＦＲ２阻害剤も本明細書に提供される。
【００１８】
ＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステインを介して分子に共有結合した阻害ＦＧＦＲ３タンパク質も本明細書に提供される。
【００１９】
ＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールのシステインを介して分子に共有結合した阻害ＦＧＦＲ２タンパク質も本明細書に提供される。
【００２０】
システインを介して式Ｉの化合物に共有結合した阻害ＦＧＦＲタンパク質も本明細書に提供される。
【００２１】
がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、治療有効量の式Ｉに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００２２】
がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、がんが、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、がんが、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すと決定された場合、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。
【００２３】
対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００２４】
対象におけるがんを治療する方法であって、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。
【００２５】
対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、対象におけるがんがＦＧＦＲ関連がんであると決定することと、ＦＧＦＲ関連がんを有すると決定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００２６】
がんを有する対象を治療する方法であって、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、一定期間、対象に投与することと、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、一定期間、対象に投与した後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、対象が、第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象が、第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００２７】
がんを有する対象を治療する方法であって、がんを有し、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、以前に対象に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、対象が、以前に対象に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象が、以前に対象に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００２８】
がんを有する対象を治療する方法であって、１回以上の用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、一定期間、投与することと、１回以上の用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、一定期間、投与した後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物よる治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、第２のＦＧＦＲ阻害剤または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象に投与することと、あるいは追加の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有し

ないがん細胞を有する対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００２９】

がんを有する対象を治療する方法であって、がんを有し、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、以前に対象に投与された式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、第２のＦＧＦＲ阻害剤または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、以前に対象に投与された式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象に投与すること、あるいは追加の用量の以前に投与された式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、以前に対象に投与された式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３０】

対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に投与することと、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に投与した後、対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することと、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の療法または治療剤を、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３１】

対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の療法または治療剤を、（ｉ）ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断され、（ｉｉ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として以前投与され、（ｉｉｉ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の単剤療法としての投与後、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３２】

対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ＦＧＦＲ関連がんおよび１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与後に上昇した血清リン酸塩レベルを有する対象を特定することと、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、特定された対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３３】

上昇した血清リン酸塩レベルおよびＦＧＦＲ関連がんを有すると特定された対象を治療する方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３４】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、対象からの試料が上昇した血清リン酸塩レベルを示すかどうかを決定することと、対象からの試料が上昇した血清リ

ン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、投与することと、あるいは対象からの試料が上昇した血清リン酸塩レベルを示さない場合、追加の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３５】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を以前に投与された対象からの試料が上昇した血清リン酸塩レベルを示すかどうかを決定することと、対象からの試料が上昇した血清リン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象からの試料が上昇した血清リン酸塩レベルを示さない場合、追加の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３６】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、ＦＧＦＲ関連がんを有し、上昇した血清リン酸塩レベルを以前に示した対象を特定することと、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３７】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、ＦＧＦＲ関連がんを有し、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を以前に投与され、上昇した血清リン酸塩レベルを以前に示した対象を特定することと、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３８】

がんを有する対象を治療する方法であって、１回以上の用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、一定期間、投与することと、１回以上の用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、一定期間、投与した後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物よる治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるシステイン中のＦＧＦＲ耐性変異を有するかを決定することと、第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるシステイン中のＦＧＦＲ耐性変異を有するがん細胞を有する対象に投与することと、あるいは追加の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるシステイン中のＦＧＦＲ耐性変異を有しないがん細胞を有する対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３９】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、治療有効量のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、対象からの試料が、対象からの試料中の第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のキナーゼの阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第

２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、追加の用量のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００４０】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、治療有効量の式Ｉの化合物を、第２のキナーゼの阻害剤と組み合わせて、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００４１】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、１回以上の用量の式Ｉの化合物を以前に投与された対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のキナーゼの阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、追加の用量の式Ｉの化合物を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００４２】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、対象からの試料中における第１のキナーゼ遺伝子、第１のキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、治療有効量の第１のキナーゼの阻害剤を対象に投与することと、対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、ＦＧＦＲ阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、追加の用量の第１のキナーゼの阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００４３】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、対象からの試料中における第１のキナーゼ遺伝子、第１のキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、対象にＦＧＦＲ阻害剤と組み合わせて、治療有効量の第１のキナーゼの阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００４４】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、対象からの試料が、第１のキナーゼの阻害剤を以前に投与された対象において、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、ＦＧＦＲ阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、追加の用量の第１のキナーゼの阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００４５】

がんを有する対象を治療する方法であって、１回以上の用量の第１の治療剤を、一定期間、対象に投与することと、１回以上の用量の第１の治療剤を、一定期間、対象に投与した後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、第１の治療剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、対象が、第１の治療剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する場合、第２のＦＧＦＲの阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象が、第１の治療剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加の用量のＦＧＦＲ阻害剤を、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供され、変異は、（ｉ）配列番号１のアミノ酸位置５６１、（ｉｉ）配列番号３のアミノ酸位置５６４、（ｉｉｉ）配列番号５のアミノ酸位置５５５、または（ｉｖ）配列番号７のアミノ酸性の位置５５０に対応する。

【００４６】

がんを有する対象を治療する方法であって、がんを有し、１回以上の用量の第１の治療剤を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、以前に対象に投与された第１の治療剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、対象が、以前に対象に投与された第１の治療剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与える少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または対象に追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは対象が、以前に対象に投与された第１の治療剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、以前に投与された追加の用量の第１の治療剤を、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００４７】

対象を治療する方法であって、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書で提供される。

【００４８】

対象を治療する方法であって、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。

【００４９】

ＦＧＦＲ関連疾患または障害を有する対象を治療する方法であって、ＦＧＦＲ関連疾患または障害を有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００５０】

対象を治療する方法であって、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００５１】

対象における軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症を治療する方法であって、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症を有すると特定または診断された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００５２】
血管新生を阻害することを必要とする対象におけるそのための方法であって、治療有効量の式Ｉに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００５３】
ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象におけるそのための方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与後、対象からの試料が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物の投与後にＦＧＦＲ関連がんを有する第２の対象からの試料のリン酸塩レベルよりも低いリン酸塩レベルを有する。
【００５４】
ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象におけるそのための方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与後、対象からの試料は、上昇した血清リン酸塩レベルを示さない。
【００５５】
ＦＧＦＲ関連がんを有する対象における高リン血症の危険性を低減する方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００５６】
ＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療の有害作用を変化させる方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、対象に投与されたＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減することと、ＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与しないことと、あるいはＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することを止めることとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００５７】
ＦＧＦＲ１阻害剤で治療されているＦＧＦＲ関連がんを有する対象における上昇した血清リン酸塩レベルを逆転させる方法であって、ＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減するか、または投与を止めることと、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００５８】
対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療するための薬品の製造のための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００５９】
ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象の治療において使用するための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も本明細書に提供される。
【００６０】
哺乳類細胞においてＦＧＦＲキナーゼ活性を阻害するための方法であって、哺乳類細胞を、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と接触させることを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６１】
対象のための治療を選択する方法であって、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象のための、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６２】
がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、対象におけるがんがＦＧＦＲ関連がんであると決定することと、ＦＧＦＲ関連がんを有すると決定された対象のための、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を

含む治療を選択することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６３】
治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために対象を選択する方法であって、ＦＧＦＲ関連がんを有する対象を選択することと、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために対象を選択することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６４】
治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のためにがんを有する対象を選択する方法であって、対象におけるがんが、ＦＧＦＲ関連がんであることを決定することと、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために、ＦＧＦＲ関連がんを有すると決定された対象を選択することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６５】
がんの血管新生を阻害することを必要とする対象におけるそのための方法であって、治療有効量の式Ｉに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６６】
がんの転移を阻害することを必要とする対象におけるそのための方法であって、治療有効量の式Ｉに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６７】
対象のための治療を選択する方法であって、（ｉ）ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断され、（ｉｉ）１回以上の用量の第２のＦＧＦＲ阻害剤を以前に投与され、かつ（ｉｉｉ）１回以上の用量の第２のＦＧＦＲ阻害剤の投与後、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルと比較してほぼ同一または上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象のための、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６８】
対象ための治療を選択する方法であって、（ｉ）ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断され、（ｉｉ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として以前投与され、（ｉｉｉ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与後、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象のための、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の療法または治療剤を選択することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００６９】
対象における治療の有効性を決定する方法であって、第１の時点でＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料中の第１のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを決定することと、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む治療を対象に投与することと、第１の時点の後および第２の時点の前に、第２の時点で対象から得られた生体試料中の第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを決定することと、第１のレベルの循環腫瘍ＤＮＡと比較して、低下した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると決定された対象において、治療が有効であると特定すること、あるいは第１のレベルの循環腫瘍ＤＮＡと比較して、ほぼ同一または上昇した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると決定された対象において、治療が有効ではないと特定することとを含む、方法も本明細書に提供される。
【００７０】
対象が治療に対する耐性を発症したかどうかを決定する方法であって、第１の時点でＦＧ

ＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料中の第１のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを決定することと、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む治療を対象に投与することと、第１の時点の後および第２の時点の前に、第２の時点で対象から得られた生体試料中の第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを決定することと、第１のレベルの循環腫瘍ＤＮＡと比較して、低下した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有する対象が、治療に対する耐性を発症しないと決定することと、あるいは第１のレベルの循環腫瘍ＤＮＡと比較して、ほぼ同一または上昇した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有する対象が、治療に対する耐性を発症すると決定することとを含む、方法も本明細書に提供される。

【００７１】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスも本明細書に提供される。

【００７２】

本明細書で定義される化合物を調製するプロセスによって得られる式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も本明細書に提供される。

【００７３】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本発明で使用するための方法および材料が本明細書に記載されており、当該技術分野で既知の他の好適な方法および材料も使用され得る。それらの材料、方法、および例は、例証にすぎず、限定するようには意図されていない。本明細書で言及される全ての出版物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先するものとする。

【００７４】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００７５】

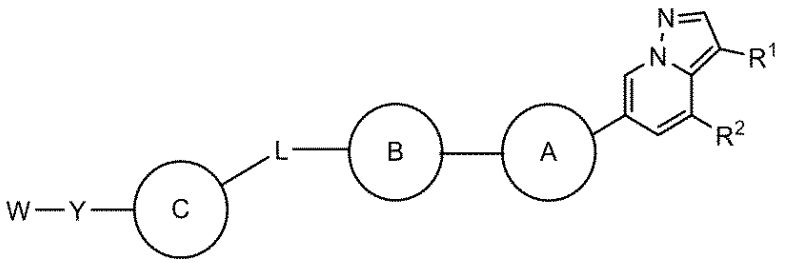
【図１】配列番号１～８のアミノ酸配列を含む。

【発明を実施するための形態】

【００７６】

一態様では、式Ｉの化合物

【化２】



Ｉ

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物が本明細書で提供され、式中、

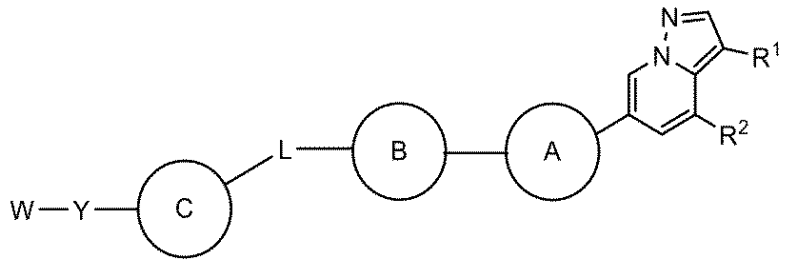
Ｒ１は、ＣＮまたはＣｌであり、

Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルコキシ、または独立してハロゲンおよび（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－から選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり、

環Ａは、Ａｒ１またはｈｅｔＡｒ１であり、

Ａｒ１は、独立してハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり

、
ｈｅｔＡｒ^{1}は、１～３個の環窒素原子を有し、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
環Ｂは、Ａｒ^{2}、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であるか、または存在せず、
Ａｒ^{2}は、独立してハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり、
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$－、Ｏ、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、＊－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ－であるか、または存在せず、
アスタリスクが、環Ｃへの結合点を示し、
環Ｃは、Ｃｙｃ^{1}、Ｃｙｃ^{2}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{2}、ｈｅｔＣｙｃ^{3}、ｈｅｔＣｙｃ^{4}、Ａｒ^{3}であるか、または存在せず、
Ｃｙｃ^{1}は、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換された４～８員シクロアルキル環であり、
Ｃｙｃ^{2}は、５～１１員架橋シクロアルキル環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、１～２個の環窒素原子を有し、独立してハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびシアノＣ１－Ｃ６アルキルから選択される１～４個の置換基で任意に置換された４～６員複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{2}は、独立してＮおよびＯから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する７～１１員架橋複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{3}は、１～２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{4}は、２個の環窒素原子を有する７～１０員縮合二環式複素環であり、
Ａｒ^{3}は、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されたフェニルであり、
Ｙは、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）－であるか、または存在せず、
Ｗは、反応基である。
【００７７】
別の態様では、式Ｉの化合物
【化３】



Ｉ

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物が本明細書で提供され、式中、
Ｒ^{1}は、ＣＮまたはＣｌであり、
Ｒ^{2}は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルコキシ、または独立してハロゲンおよび（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－から選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり、
環Ａは、Ａｒ^{1}またはｈｅｔＡｒ^{1}であり、
Ａｒ^{1}は、独立してハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり、

ｈｅｔＡｒ^{1}は、１～３個の環窒素原子を有し、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
環Ｂは、Ａｒ^{2}、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であるか、または存在せず、
Ａｒ^{2}は、独立してハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルであり、
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$－、Ｏ、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、＊Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、＊－ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ－であるか、または存在せず、
アスタリスクが、環Ｃへの結合点を示し、
環Ｃは、Ｃｙｃ^{1}、Ｃｙｃ^{2}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{2}、ｈｅｔＣｙｃ^{3}、ｈｅｔＣｙｃ^{4}、Ａｒ^{3}であるか、または存在せず、
Ｃｙｃ^{1}は、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換された４～８員シクロアルキル環であり、
Ｃｙｃ^{2}は、５～１１員架橋シクロアルキル環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、１～２個の環窒素原子を有し、独立してハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびシアノＣ１－Ｃ６アルキルから選択される１～４個の置換基で任意に置換された４～６員複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{2}は、独立してＮおよびＯから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する７～１１員架橋複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{3}は、１～２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{4}は、２個の環窒素原子を有する７～１０員縮合二環式複素環であり、
Ａｒ^{3}は、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフェニルであり、
Ｙは、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）－であるか、または存在せず、
Ｗは、Ｒ^{3}Ｒ^{4}Ｃ＝ＣＲ^{5}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{6}Ｒ^{7}ＮＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－、Ｈ$_{2}$Ｃ＝ＣＨＳＯ$_{2}$－、またはＲ^{8}Ｃ≡ＣＣ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ^{3}は、水素であり、
Ｒ^{4}は、水素、ＣＦ$_{3}$、またはＺ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－であり、Ｚは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＨＯ－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはフルオロＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ^{5}は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、フルオロＣ１－Ｃ３アルキル、またはハロゲンであるか、
あるいはＲ^{4}およびＲ^{5}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４～８員炭素環を形成し、
Ｒ^{6}およびＲ^{7}の各々は、独立してＣ１－Ｃ６アルキルであるか、またはＲ^{6}およびＲ^{7}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｏである追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員複素環を形成し、該環は、ハロゲンで任意に置換され、
Ｒ^{8}は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ＨＯ－Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはＲ’Ｒ”ＮＣＨ$_{2}$－であり、
Ｒ’およびＲ”は各々、独立して水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである。
【００７８】
本明細書で用いられる複雑な化学名について、置換基は、典型的には、それが結合する基の前に命名される。例えば、メトキシエチルは、メトキシ置換基を有するエチル骨格を含む。
【００７９】
「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、－Ｆ（本明細書では「フルオロ」または「フルオロ（複数）」と称されることもある）、－Ｃｌ、－Ｂｒ、および－Ｉを意味する。
【００８０】

「アルキル」という用語は、示された数の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖であり得る炭化水素鎖を指す。例えば、本明細書で使用される「Ｃ１－Ｃ６アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例には、メチル、エチル、１－プロピル、イソプロピル、１－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－メチル－２－プロピル、ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

「ハロアルキル」という用語は、１つ以上の水素原子が独立して選択されたハロで置き換えられているアルキルを指す。

【００８２】

本明細書で使用される「フルオロＣ１－Ｃ６アルキル」という用語は、１～３個の水素原子が、それぞれ、１～３個のフルオロ原子で置き換えられる、本明細書で定義されるＣ１－Ｃ６アルキルラジカルを指す。例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－およびトリフルオロエチルが含まれるが、これらに限定されない。

【００８３】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖であり得る炭化水素鎖を指す。アルケニル部分は、示された数の炭素原子を含有する。例えば、Ｃ２～６またはＣ２－Ｃ６は、基がその中に２～６個（両端を含む）の炭素原子を有することができることを示す。

【００８４】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖であり得る炭化水素鎖を指す。アルキニル部分は、示された数の炭素原子を含有する。例えば、Ｃ２～６またはＣ２－Ｃ６は、基がその中に２～６個（両端を含む）の炭素原子を有することができることを示す。

【００８５】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキルラジカル（例えば、－ＯＣＨ３）を指す。例えば、本明細書で使用される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ」という用語は、１～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルコキシラジカルを指し、ラジカルは酸素原子上にある。例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、およびｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられる。

【００８６】

「ハロアルコキシ」という用語は、－Ｏ－ハロアルキルラジカル（例えば、－ＯＣＨ３）を指す。

【００８７】

本明細書で使用される「シアノＣ１－Ｃ６アルキル」という用語は、それぞれ１～６個または２～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルを指し、炭素原子の１つは、シアノ基で置換される。

【００８８】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、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４～８個の環炭素または３～６個の環炭素を有する飽和環状炭化水素基を含み、シクロアルキル基は任意に置換され得る。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、これらに限定されない。シクロアルキルとしては、複数の縮合および／または架橋環を挙げてもよい。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、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（例えば、２つの環がたった１個の原子を介して結合しているスピロ二環）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、スピロ〔５．５〕ウンデカンなどが挙げられる。本明細書で使用される「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを指す。本明細書で使用される「４～８員シクロアルキル環」という用語は、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を指す。

【００８９】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、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非芳香族環状炭化水素基を含み、シクロアルケニル基は任意に置換され得る。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、これらに限定されない。環系のどの環も芳香族でないという条件で、シクロアルケニル基は任意の程度の飽和を有し得、シクロアルケニル基は全体的に完全飽和ではない。シクロアルケニルとしては、複数の縮合および／または架橋および／またはスピロ環を挙げてもよい。本明細書で使用される「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、１～４個の環ｓｐ３から炭素原子がヘテロ原子で置き換えられている「シクロアルケニル」を指す。

【００９０】

「アリール」という用語は、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し、系中の少なくとも１つの環は、芳香族（例えば、６炭素単環式、１０炭素二環式、または１４炭素三環式芳香環系）であり、各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換され得る。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【００９１】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、５～２０個の環原子、あるいは５、６、９、１０または１４個の環原子を有し、環状配列で共有される６、１０、または１４個のπ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、系の少なくとも１つの環は、芳香族であり（しかし、ヘテロ原子、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ニルを含有する環である必要はない）、系の少なくとも１つの環は、独立してＮ、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0-2}$からなる群から選択される１個以上のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基は、非置換であるか、または１つ以上の置換基で置換され得る。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、ピラゾリル、イソオキサゾリル、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、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、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、イソインドリンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、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から選択される。

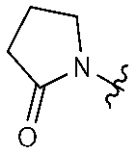
【００９２】
「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合１～３個のヘテロ原子、二環式の場合１～６個のヘテロ原子、または三環式もしくは多環式の場合１～９個のヘテロ原子を有する、３～１６個の環原子（例えば、４～８（例えば、４～６）員単環式、７～１２（例えば、７～１１または７～１０）員二環式、または１１～１４員三環式系）を有する単環式、二環式、三環式、または多環式非芳香族性飽和環系を指し、該ヘテロ電子は、Ｏ、Ｎ、またはＳ（例えば、それぞれ単環式、二環式、三環式の場合、Ｎ、ＯまたはＳ（Ｏ）０－２の炭素原子および１～３、１～６または１～９個のヘテロ原子）から選択され、各環の０、１、２、または３個の原子は、置換基によって置換され得る。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、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。ヘテロシクリルとしては、複数の縮合および架橋環を挙げてもよい。縮合／架橋ヘテロシクリル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、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（例えば、２つの環がたった１個の原子を介して結合しているスピロ二環）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、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。

【００９３】
「アルキレン」という用語は、分岐または非分岐の二価アルキル（例えば、－ＣＨ$_2$－）を指す。

【００９４】
「ヘテロシクリレン」などの用語は、環系の二価形態、ここでは二価ヘテロシクリルを指す。

【００９５】
本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子またはヘテロ原子と二重結合している酸素、すなわち＝Ｏを意味する。例えば、独立してＮおよびＯから選択され、オキソで置換される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環は、例えば、オキソで置換されるピロリジニル環（例えば、ピロリジノニル環）であり得、以下の構造で表され得る。

【化４】



【００９６】
本明細書で使用される「化合物」という用語は、描写された構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むよう意図されている。本明細書で１つの特定の互変異性形態として名前または構造によって特定される化合物は、別途特定されない限り、他の互変異性形態を含むよう意図されている。

【００９７】
本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、構造が原子の配置の点で著しく異なるが、容易かつ迅速な平衡で存在する化合物を指し、本明細書に提供される化合物が異なる互変異性体として描写され得、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本発明の範囲内であるよう意図されており、それらの化合物の命名がいずれの互変異性体も除外しないことを理解されたい。互変異性形態の例には、以下の例が含まれる：

【化５】



【００９８】
本明細書に提供されるある特定の化合物が１つ以上の不斉中心を含み得、それ故に、ラセミ混合物などの異性体混合物で、または鏡像異性的に純粋な形態で調製および単離され得ることが理解されるであろう。

【００９９】
実施形態は、以下および／または特許請求の範囲に記載される特徴のうちの１つ以上を含むことができる。

【０１００】
環Ａ
いくつかの実施形態では、環Ａは、ｈｅｔＡｒ^{1}である。

【０１０１】
特定の実施形態では（環ＡがｈｅｔＡｒ^{1}である場合）、環Ａは、１～３個の環窒素原子を有し、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で置換された（例えば、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換された）５員ヘテロアリール環である。

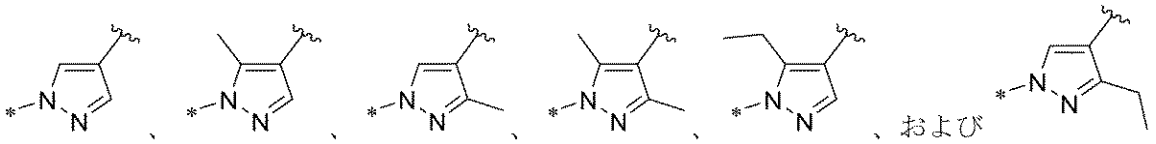
【０１０２】
特定の実施形態では、環Ａは、ピラゾリル、トリアゾリル、およびイミダゾリルから選択され、その各々は、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換される（例えば、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される）。

【０１０３】
前述の特定の実施形態では、環Ａは、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換された（例えば、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換された）ピラゾリルである。

【０１０４】

前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、以下から選択することができる：

【化６】

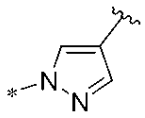


式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。

【０１０５】

例えば、環Ａは、

【化７】



であり得、式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。

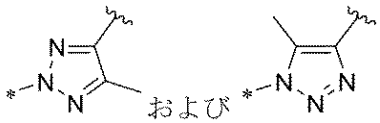
【０１０６】

特定の実施形態では（環Ａが、ピラゾリル、トリアゾリル、およびイミダゾリルから選択される場合、その各々は、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換される（例えば、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される））、環Ａは、１個のＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されたトリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル）である。

【０１０７】

前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、以下から選択することができる：

【化８】



式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。

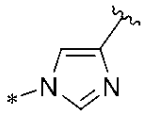
【０１０８】

特定の実施形態では（環Ａが、ピラゾリル、トリアゾリル、およびイミダゾリルから選択される場合、その各々は、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換される（例えば、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される））、環Ａは、イミダゾリルである。

【０１０９】

前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、以下であり得る：

【化９】

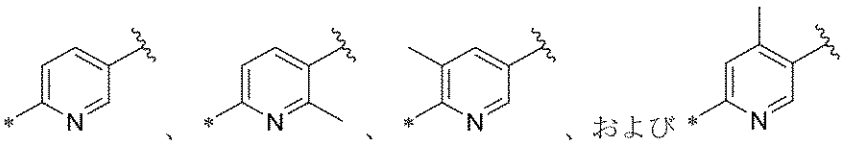


式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。

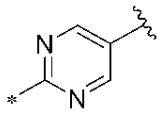
【０１１０】

特定の実施形態では（環Ａが$het Ar^1$である場合）、環Ａは、１～３個の環窒素原子を有し、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換された（例えば、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換された）６員ヘテロアリ

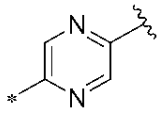
ール環である。
【０１１１】
特定の実施形態では、環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択され、その各々は、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換される。
【０１１２】
特定の実施形態では、環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択され、その各々は、１～２個の独立して選択されたハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフルオロＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される。
【０１１３】
特定の実施形態では、環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択され、その各々は、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される。
【０１１４】
前述の特定の実施形態では、環Ａは、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されたピリジニルである。
【０１１５】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、以下から選択することができる：
【化１０】



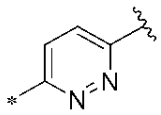
式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。
【０１１６】
特定の実施形態では（環Ａが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択される場合、その各々は、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される）、環Ａは、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されるピリミジニルである。
【０１１７】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、
【化１１】



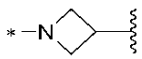
であり得、式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。
【０１１８】
特定の実施形態では（環Ａが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択される場合、その各々は、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される）、環Ａは、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されるピラジニルである。
【０１１９】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、以下であり得る：
【化１２】



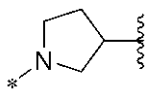
式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。
【０１２０】
特定の実施形態では（環Ａが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択される場合、その各々は、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される）、環Ａは、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されるピリダジニルである。
【０１２１】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、
【化１３】



であり得、式中、アスタリスクは、環Ｂへの結合点を示す。
【０１２２】
いくつかの実施形態では、環Ａは、Ａｒ１である。
【０１２３】
前述の特定の実施形態では、環Ａは、非置換フェニルである。
【０１２４】
環Ｂ
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環である。
【０１２５】
特定の実施形態では（環Ｂが、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環である場合）、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である。
【０１２６】
前述の特定の実施形態では、環Ｂは、アゼチジニルである。
【０１２７】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｂは、
【化１４】

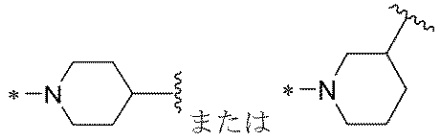


であり得、式中、アスタリスクは、Ｌへの結合点を示す。
【０１２８】
特定の実施形態では（環Ｂが、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である場合）、環Ｂは、ピロリジニルである。
【０１２９】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｂは、
【化１５】

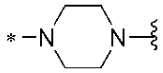


であり得、式中、アスタリスクは、Ｌへの結合点を示す。
【０１３０】
特定の実施形態では（環Ｂが、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である場合）、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する６員単環式複素環である。
【０１３１】
前述の特定の実施形態では、環Ｂは、ピペリジニルである。

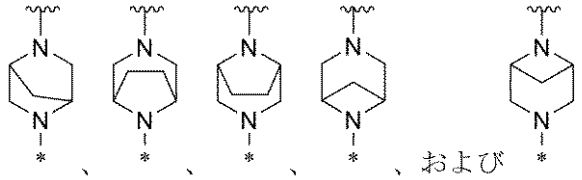
【０１３２】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｂは、以下であり得る：
【化１６】



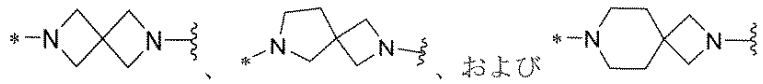
式中、アスタリスクは、Ｌへの結合点を示す。
【０１３３】
特定の実施形態では（環Ｂが、１～２個の環窒素原子を有する６員単環式複素環である場合）、環Ｂは、ピペラジニルである。
【０１３４】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｂは、以下であり得る：
【化１７】



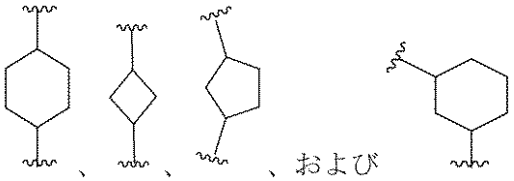
式中、アスタリスクは、Ｌへの結合点を示す。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環である。
【０１３６】
前述の特定の実施形態では、環Ｂは、２個の環窒素原子を有する７～８員架橋複素環である。
【０１３７】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｂは、以下から選択することができる：
【化１８】



式中、アスタリスクは、Ｌへの結合点を示す。
【０１３８】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環である。
【０１３９】
前述の特定の実施形態では、環Ｂは、２個の環窒素原子を有する７～９員スピロ複素環である。
【０１４０】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｂは、以下から選択することができる：
【化１９】



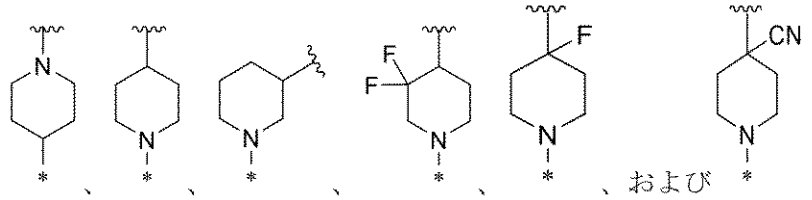
式中、アスタリスクは、Ｌへの結合点を示す。
【０１４１】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、Ar^2である。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、存在しない。
【０１４３】
変数Ｌ
いくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－である。
【０１４４】
いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＣＨ$_2$－である。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、Ｌは、－ＳＯ$_2$－である。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、Ｌは、Ｏである。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、Ｌは、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、アスタリスクは、環Ｃへの結合点を示す。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、Ｌは、存在しない。
【０１４９】
環Ｃ
いくつかの実施形態では、環Ｃは、Ｃｙｃ^{1}である。
【０１５０】
特定の実施形態では（環ＣがＣｙｃ^{1}である場合）、環Ｃは、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換された４～６員シクロアルキル環である。
【０１５１】
前述の特定の実施形態では、環Ｃは、４～６員のシクロアルキル環である。
【０１５２】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：
【化２０】


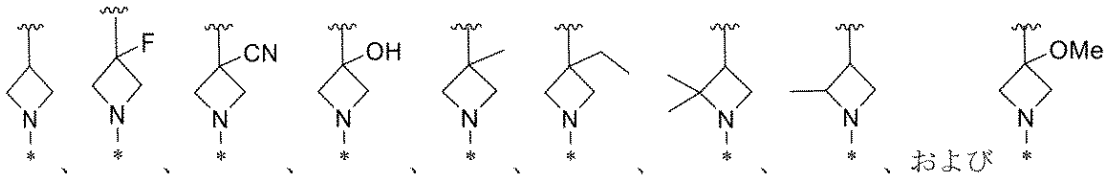
【０１５３】
いくつかの実施形態では、環Ｃは、Ｃｙｃ^{2}である。
【０１５４】
特定の実施形態では（環ＣがＣｙｃ^{2}である場合）、環Ｃは、
【化２１】


である。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}である。
【０１５６】
特定の実施形態では（環ＣがｈｅｔＣｙｃ^{1}である場合）、環Ｃは、独立してハロゲンおよびＣＮから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたピペリジニルである。

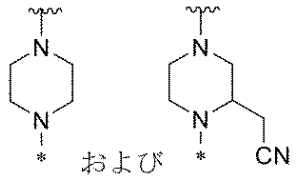
【０１５７】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：
【化２２】



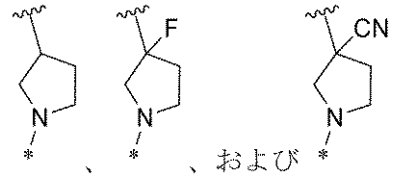
式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。
【０１５８】
特定の実施形態では（環ＣがｈｅｔＣｙｃ１である場合）、環Ｃは、独立してハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたアゼチジニルである。
【０１５９】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：
【化２３】



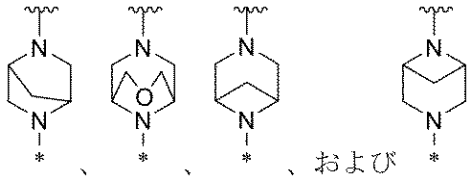
式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。
【０１６０】
特定の実施形態では（環ＣがｈｅｔＣｙｃ１である場合）、Ｃは、独立してシアノＣ１－Ｃ６アルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたピペラジニルである。
【０１６１】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：
【化２４】



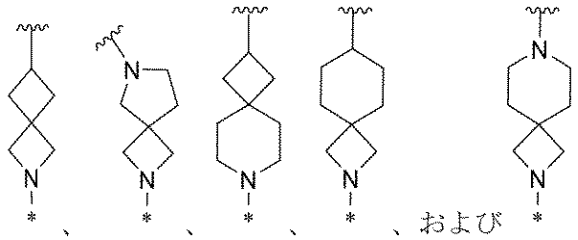
式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。
【０１６２】
特定の実施形態では（環ＣがｈｅｔＣｙｃ１である場合）、環Ｃは、独立してハロゲンおよびＣＮから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたピロリジニルである。
【０１６３】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：
【化２５】



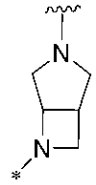
式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。
【０１６４】
いくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{2}である。
【０１６５】
特定の実施形態では（環ＣがｈｅｔＣｙｃ^{2}である場合）、環Ｃは、独立してＮおよびＯから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する７～９員架橋複素環である。
【０１６６】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：
【化２６】



式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。
【０１６７】
いくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{3}である。
【０１６８】
特定の実施形態では（環ＣがｈｅｔＣｙｃ^{3}である場合）、環Ｃは、１～２個の環窒素原子を有する７～９員スピロ複素環である。
【０１６９】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：
【化２７】

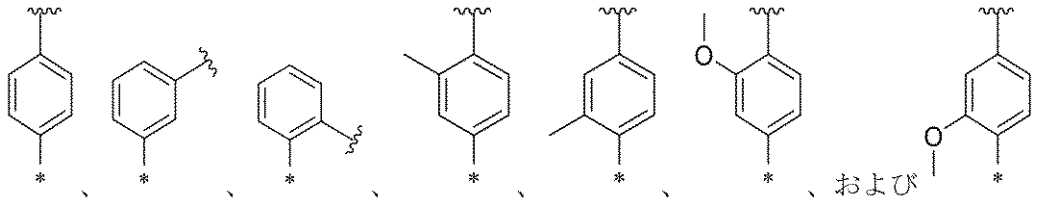


式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{4}である。
【０１７１】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下であり得る：
【化２８】



式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。
【０１７２】
いくつかの実施形態では、環Ｃは、Ａｒ^{3}である。
【０１７３】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ｃは、以下から選択することができる：

【化２９】



式中、アスタリスクは、－Ｙ－Ｗへの結合点を示す。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、環Ｃは、存在しない。

【０１７５】

変数Ｙ

いくつかの実施形態では、Ｙは、－ＮＨ－である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、Ｙは、－Ｎ（ＣＨ３）－である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、Ｙは、存在しない。

【０１７８】

特定の実施形態では（環Ｃが、ｈｅｔＣｙｃ１、ｈｅｔＣｙｃ２、ｈｅｔＣｙｃ３、ｈｅｔＣｙｃ４、または存在しない場合）、Ｙは、存在しない。

【０１７９】

変数Ｒ１

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＮである。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｃｌである。

【０１８１】

変数Ｒ２

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシである。

【０１８２】

特定の実施形態では（Ｒ２がＣ１－Ｃ６アルコキシである場合）、Ｒ２は、メトキシである。

【０１８３】

特定の実施形態では（Ｒ２がＣ１－Ｃ６アルコキシである場合）、Ｒ２は、エトキシ、イソプロポキシ、およびイソブトキシ（すなわち、２－メチルプロパ－１－オキシ）から選択される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０１８５】

特定の実施形態では（Ｒ２がＣ１－Ｃ６アルキルである場合）、Ｒ２は、イソプロピルである。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルコキシである。

【０１８７】

特定の実施形態では（Ｒ２がＣ３－Ｃ６シクロアルコキシである場合）、Ｒ２は、シクロブトキシである。

【０１８８】

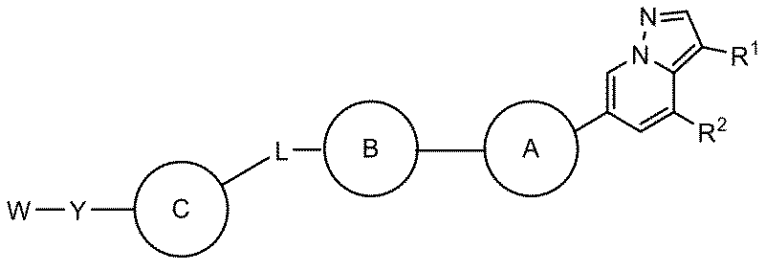
いくつかの実施形態では、Ｒ２は、独立してハロゲンおよび（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－から選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルである。

【０１８９】

前述の特定の実施形態では、Ｒ２は、独立してフルオロおよびシクロプロピルＣ（＝Ｏ）

ＮＨ－から選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルである。
【０１９０】
環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｌ、Ｙ、Ｒ^{1}、およびＲ^{2}の非限定的な組み合わせ
いくつかの実施形態では、環Ｂ、環ＣおよびＬの０、１または２つは、存在しない。
【０１９１】
前述の特定の実施形態では、環Ｂ、環Ｃ、およびＬの０～１つは、存在しない。
【０１９２】
特定の実施形態では、環Ｂ、環Ｃ、およびＬの１～２つは、存在しない。
【０１９３】
［Ａ］
いくつかの実施形態では、環Ａは、ｈｅｔＡｒ^{1}であり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である。
【０１９４】
前述の特定の実施形態では、環Ｂは、アゼチジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、およびピペラジニルからなる群から選択される。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、環Ａは、ｈｅｔＡｒ^{1}であり、環Ｂは、２個の環窒素原子を有する７～８員架橋複素環である。
【０１９６】
いくつかの実施形態では、環Ａは、ｈｅｔＡｒ^{1}であり、環Ｂは、２個の環窒素原子を有する７～９員スピロ複素環である。
【０１９７】
［Ａ］の特定の実施形態では、環Ａは、１～３個の環窒素原子を有し、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換された５員ヘテロアリール環である。
【０１９８】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されたピラゾリルであり得る。
【０１９９】
［Ａ］の特定の実施形態では、環Ａは、１～３個の環窒素原子を有し、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換された６員ヘテロアリール環である。
【０２００】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、１～２個の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されたピリジニルであり得る。
【０２０１】
［Ｂ］
いくつかの実施形態では、環Ａは、Ａｒ^{1}であり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である。
【０２０２】
前述の実施形態の非限定的な例として、環Ａは、フェニルであり得る。
【０２０３】
［Ｂ］の特定の実施形態では（環ＡがＡｒ^{1}であり、環Ｂが１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である場合）、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する６員単環式複素環である。
【０２０４】
いくつかの実施形態では、環Ａは、Ａｒ^{1}であり、環Ｂは、存在しない。
【０２０５】
［Ａ］または［Ｂ］のいくつかの実施形態では、Ｌは、Ｃ（＝Ｏ）およびＣＨ$_{2}$から選択される。

【０２０６】
［Ａ］または［Ｂ］のいくつかの実施形態では、環Ｃは、Ｃｙｃ^{1}およびＣｙｃ^{2}から選択される。
【０２０７】
［Ａ］または［Ｂ］のいくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}である。
【０２０８】
［Ａ］または［Ｂ］の特定の実施形態では（環Ｃがｈｅｔ Ｃｙｃ^{1}である場合）、環Ｃは、１～２個の環窒素原子を有し、独立してハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびシアノＣ１－Ｃ６アルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換された４～６員複素環である。
【０２０９】
前述の特定の実施形態では、環Ｃは、以下から選択される：
（ｉ）独立してハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたアゼチジニル、
（ｉｉ）独立してハロゲンおよびＣＮから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたピペリジニル、
（ｉｉｉ）独立してハロゲンおよびＣＮから選択される１～４個の置換基で任意に置換されたピロリジニル、ならびに
（ｉｖ）独立してシアノＣ１－Ｃ６アルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたピペラジニル。
【０２１０】
［Ａ］または［Ｂ］のいくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{2}である。
【０２１１】
［Ａ］または［Ｂ］の特定の実施形態では（環Ｃがｈｅｔ Ｃｙｃ^{2}である場合）、環Ｃは、独立してＮおよびＯから選択される２～３個の環ヘテロ原子を有する７～９員架橋複素環である。
【０２１２】
［Ａ］または［Ｂ］のいくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{3}である。
【０２１３】
［Ａ］または［Ｂ］の特定の実施形態では（環Ｃがｈｅｔ Ｃｙｃ^{3}である場合）、環Ｃは、１～２個の環窒素原子を有する７～９員スピロ複素環である。
【０２１４】
［Ａ］または［Ｂ］のいくつかの実施形態では、環Ｃは、Ａｒ^{3}である。
【０２１５】
［Ｃ］
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ａ
【化３０】



Ｉ－Ａ

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を有し、式中、
Ｂ、Ｃ、およびＬの各々が、存在する。
【０２１６】
式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単

環式複素環、２個の環窒素原子を有する７～８員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～９員スピロ複素環であり、環Ｂは、環窒素原子を介してＬに結合しており、
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、または－ＳＯ$_2$－であり、
環Ｃは、Ｃｙｃ^1、Ｃｙｃ^2、ｈｅｔＣｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^2、ｈｅｔＣｙｃ^3、ｈｅｔＣｙｃ^4、またはＡｒ^{3}である。

【０２１７】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ａは、ｈｅｔＡｒ^{1}である。

【０２１８】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である。

【０２１９】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ｂは、２個の環窒素原子を有する７～８員架橋複素環である。

【０２２０】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ｂは、２個の環窒素原子を有する７～９員スピロ複素環である。

【０２２１】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－である。

【０２２２】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、Ｌは、－ＣＨ$_2$－である。

【０２２３】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、Ｌは、－ＳＯ$_2$－である。

【０２２４】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ｃは、Ｃｙｃ^1、Ｃｙｃ^2、またはＡｒ^{3}である。

【０２２５】

式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}である。

【０２２６】

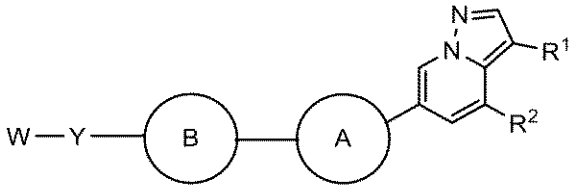
式Ｉ－Ａのいくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^2、ｈｅｔＣｙｃ^3、またはｈｅｔＣｙｃ^{4}である。

【０２２７】

［Ｄ］

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｂ

【化３１】



Ｉ－Ｂ

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を有し、式中、
環Ｂは、存在する。

【０２２８】

式Ｉ－Ｂのいくつかの実施形態では、環Ａは、ｈｅｔＡｒ^{1}である。

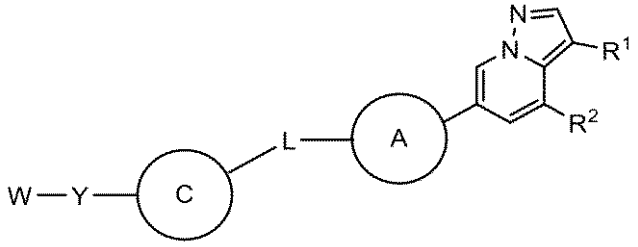
【０２２９】

式Ｉ－Ｂのいくつかの実施形態では、環Ａは、Ａｒ^{1}である。

【０２３０】

式Ｉ－Ｂのいくつかの実施形態では、環Ｂは、１～２個の環窒素原子を有する４～６員単環式複素環である。

【０２３１】
式Ｉ－Ｂのいくつかの実施形態では、Ｙは、存在しない。
【０２３２】
［Ｅ］
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｃ
【化３２】



Ｉ－Ｃ

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を有し、式中、
環Ｃは、存在し、
Ｌは、存在する。
【０２３３】
式Ｉ－Ｃのいくつかの実施形態では、環Ａは、Ａｒ１である。
【０２３４】
式Ｉ－Ｃのいくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－および＊－ＮＨ（Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、アスタリスクは、環Ｃへの結合点を示す。
【０２３５】
式Ｉ－Ｃのいくつかの実施形態では、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ１である。
【０２３６】
式Ｉ－Ｃのいくつかの実施形態では、環Ｃは、Ｃｙｃ１である。
【０２３７】
［Ａ］～［Ｅ］のいくつかの実施形態では、Ｒ１は、ＣＮである。
【０２３８】
［Ａ］～［Ｅ］のいくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｃｌである。
【０２３９】
［Ａ］～［Ｅ］のいくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシである。
【０２４０】
前述の特定の実施形態では、Ｒ２は、メトキシである。
【０２４１】
変数Ｗ
いくつかの実施形態では、Ｗは、本明細書の他の箇所で定義されている反応基である。
【０２４２】
いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｒ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）－である。
【０２４３】
特定の実施形態では（ＷがＲ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）－である場合）、Ｒ３は、水素である。
【０２４４】
特定の実施形態では（ＷがＲ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）－である場合）、Ｒ４は、水素である。
【０２４５】
特定の実施形態では（ＷがＲ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）－である場合）、Ｒ４は、ＣＦ３である。
【０２４６】

特定の実施形態では（Ｗが$R^3R^4C=CR^5C(=O)-$である場合）、R^4は、ZCH_2-であり、Ｚは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＨＯ－、またはCH_3O-である。

【０２４７】

特定の実施形態では（Ｗが$R^3R^4C=CR^5C(=O)-$である場合）、R^5は、Ｈである。

【０２４８】

特定の実施形態では（Ｗが$R^3R^4C=CR^5C(=O)-$である場合）、R^5は、Ｆである。

【０２４９】

特定の実施形態では（Ｗが$R^3R^4C=CR^5C(=O)-$である場合）、R^4およびR^5は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４員炭素環を形成する。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、Ｗは、$R^6R^7NCH_2CH=CHC(=O)-$である。

【０２５１】

特定の実施形態では（Ｗが$R^6R^7NCH_2CH=CHC(=O)-$である場合）、R^6およびR^7の各々は、独立してＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２５２】

特定の実施形態では（Ｗが$R^6R^7NCH_2CH=CHC(=O)-$である場合）、R^6およびR^7の各々は、独立してＣ１－Ｃ３アルキルである。

【０２５３】

特定の実施形態では（Ｗが$R^6R^7NCH_2CH=CHC(=O)-$である場合）、R^6およびR^7は、両方メチルである。

【０２５４】

特定の実施形態では（Ｗが$R^6R^7NCH_2CH=CHC(=O)-$である場合）、R^6およびR^7は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｏである追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員複素環を形成し、該環は、ハロゲンで任意に置換される。

【０２５５】

前述の特定の実施形態では、R^6およびR^7は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、ピペリジン、モルホリン、およびピロリジンからなる群から選択される５～６員複素環を形成し、該環は、ハロゲンで任意に置換される。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、Ｗは、$R^8C\equiv CC(=O)-$である。

【０２５７】

特定の実施形態では（Ｗが$R^8C\equiv CC(=O)-$である場合）、R^8は、水素またはメチルである。

【０２５８】

特定の実施形態では（Ｗが$R^8C\equiv CC(=O)-$である場合）、R^8は、$HOCH_2-$である。

【０２５９】

特定の実施形態では（Ｗが$R^8C\equiv CC(=O)-$である場合）、R^8は、Ｒ’Ｒ”ＮＣＨ２－である。

【０２６０】

式Ｉの化合物は、その薬学的に許容される塩を含む。さらに、式Ｉの化合物はまた、必ずしも薬学的に許容される塩ではないかかる化合物の他の塩も含み、式Ｉの化合物を調製および／または精製するための、および／または式Ｉの化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用であり得る。式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩の非限定的な例には、トリフルオロ酢酸塩が含まれる。一実施形態では、式Ｉの化合物は、トリフルオロ酢酸および二塩酸塩を含む。

【０２６１】

式Ｉの化合物またはそれらの塩が溶媒和物の形態で単離され得、それ故に、いずれのかか

る溶媒和物も本発明の範囲内に含まれることがさらに理解されるであろう。例えば、式Ｉの化合物およびそれらの塩は、非溶媒和形態、ならびに水およびエタノール等の薬学的に許容される溶媒を有する溶媒和形態で存在し得る。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６の化合物、ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。一実施形態では、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６の化合物は、遊離塩基形態である。一実施形態では、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６の化合物は、トリフルオロ酢酸塩である。

【０２６３】

「薬学的に許容される」という用語は、化合物またはその塩もしくは組成物が、製剤を構成する他の成分および／またはそれで治療される患者と化学的および／または毒物学的に適合性があることを示す。

【０２６４】

本明細書に提供される化合物は、かかる化合物を構成する原子のうちの１つ以上に非天然割合の原子同位体も含み得る。すなわち、原子は、特に式Ｉによる化合物に関して言及される場合、天然に存在するかまたは合成的に産生されたかのいずれかの、天然存在度を有するかまたは同位体濃縮形態のいずれかの、その原子の全ての同位体および同位体混合物を含む。例えば、水素について言及される場合、それが、１Ｈ、２Ｈ、３Ｈ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、炭素について言及される場合、それが、１１Ｃ、１２Ｃ、１３Ｃ、１４Ｃ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、窒素について言及される場合、それが、１３Ｎ、１４Ｎ、１５Ｎ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、酸素について言及される場合、それが、１４Ｏ、１５Ｏ、１６Ｏ、１７Ｏ、１８Ｏ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、フルオロについて言及される場合、それが、１８Ｆ、１９Ｆ、またはそれらの混合物を指すことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、放射性化合物を含む、１つ以上の原子の１つ以上の同位体を含む化合物およびそれらの混合物も含み、１つ以上の非放射性原子がその放射性濃縮同位体のうちの１つで置き換えられている。放射性標識化合物は、治療剤、例えば、がん治療剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、および診断薬、例えば、生体内造影剤として有用である。本明細書に提供される化合物の全ての同位体変形は、放射性であるかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されるよう意図されている。

【０２６５】

本明細書に記載の化合物は、それらの化学構造の一部として１つ以上の「反応基」を含む。式Ｉでは、変数「Ｗ」は、反応基を表す。本明細書で使用される場合、「反応基」という用語は、ＦＧＦＲタンパク質（例えば、ＦＧＦＲ２またはＦＧＦＲ３）に存在する１つ以上のシステイン残基に共有結合（例えば、不可逆的または可逆的に、例えば、不可逆的に）することができ、それにより、反応基と１つ以上のシステイン残基との間に共有結合を不可逆的または可逆的に形成する、１つ以上の反応性官能基を有する部分を指す。理論に拘束されることを望まないが、反応基と１つ以上のシステイン残基との間の該共有結合の形成は、ＦＧＦＲタンパク質に関連する１つ以上の特性を変えることができる（例えば、ＦＧＦＲタンパク質に関連する１つ以上の機能または活性を阻害することができる）と考えられている。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、「反応基」は、ＦＧＦＲタンパク質に存在する１つ以上のシステイン残基への共有結合を不可逆的に形成することができる化学部分である。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、「反応基」は、ＦＧＦＲタンパク質に存在する１つ以上のシステイン残基への共有結合を可逆的に形成することができる化学部分である。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、反応基は、ＦＧＦＲタンパク質の結合ドメインにおける重要な

システイン残基に共有結合するのに適している。当業者は、ＦＧＦＲ受容体、その変異体、およびそれらの融合タンパク質が、結合ドメインにシステイン残基を有することを理解するであろう。反応基が目的のシステインに近接していると、反応基によるそのシステインの共有結合修飾が促進されると考えられている。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ＦＧＦＲタンパク質（例えば、ＦＧＦＲ３タンパク質）のキナーゼ挿入ドメインにおける１つ以上のシステイン残基を共有結合的に修飾する（例えば、可逆的または不可逆的に、例えば、不可逆的に）１つ以上の反応基を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、配列番号５のＣｙｓ５８２を共有結合的に修飾する１つ以上の反応基を含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ＦＧＦＲタンパク質（例えば、ＦＧＦＲ２タンパク質）のｃ末端テールにおける１つ以上のシステイン残基を共有結合的に修飾する（例えば、可逆的または不可逆的に、例えば、不可逆的に）１つ以上の反応基を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、配列番号３のＣｙｓ８０８を共有結合的に修飾する１つ以上の反応基を含む。

【０２７１】

反応基の非限定的な例としては、

１）α、β不飽和系（例えば、L^{W1}－ＥＷＧ、式中、L^{W1}は、アルケニルまたはアルキニルであり、ＥＷＧは、電子吸引基、例えば、マイケル受容体（例えば、アクリルアミド、アクリレート、ビニルスルホン、α、β不飽和ケトン）である）

２）ひずみのある非芳香族複素環（例えば、３～４個の環原子を有する複素環、１個の環原子は、酸素、窒素、および硫黄から選択されるヘテロ原子、例えば、エポキシド、アジリジン、βラクタムおよび他のひずみのある系である）、

３）ひずみのある炭素環系（例えば、１つ以上の電子吸引基で置換されたシクロプロピル）、

４）活性化ケトン（例えば、ハロメチルケトン）、

５）アシル化剤（例えば、カルバメート、アザペプチド、アシルヒドロキサメート）、ホスホニル化剤（例えば、フッ化ホスホニル）、またはスルホニル化剤（例えば、フッ化スルホニル）、

６）ボロン酸またはボロン酸エステル、および

７）脂肪族有機ニトリル化合物（例えば、アルキルニトリル、シアナミド、またはアシルシアナミド）が挙げられる。

【０２７２】

「反応基」の非限定的な例としては、式$A^{W}－W'$の部分であるＷが挙げられ、式中

Ｗ’は、

ａ）L^{W1}－ＥＷＧ（式中

L^{W1}は、C_{2-8}アルケニル、C_{4-10}シクロアルケニル、５－１０員ヘテロシクロアルケニル、またはC_{2-8}アルキニルであり、

－ＥＷＧは、L^{W1}のsp^2またはsp混成炭素に結合し、それによって、α、β不飽和系を与え、

L^{W1}は、－ＥＷＧに結合した炭素原子で、１つのハロ（例えば、Ｆ）で任意に置換され、

ＥＷＧに結合していないL^{W1}のsp^2またはsp混成炭素は、１個のR^{L1}で任意に置換され、

L^{W1}の各sp^3混成炭素は、ハロ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、NH_2、$NH(R^N)$、$N(R^N)_2$、およびR^{L1}から各々独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、

ＥＷＧは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）NR^N－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、および－Ｓ（Ｏ）$_2NR^N$－から選択される二価基

である）、
ｂ）シクロアルケニルが１～４個のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～４個の置換基で置換されたＣ４－１０シクロアルケニル、
ｃ）ヘテロシクロアルケニルが、１つ以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子を含む５～１０個の環原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｎ（Ｒｅ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルケニル、
ｄ）１個の環原子が、Ｎ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、ＮＣ（Ｏ）ＲＮ、ＮＣ（Ｏ）ＯＲＮ、ＮＳ（Ｏ）２ＲＮ、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子であり、２～３個の環原子が、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された環炭素原子であり、ヘテロシクリルが、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシおよびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換した１～８個の環炭素原子、および各々独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、ＯおよびＳ（Ｏ）０－２から選択される０～２個のヘテロ原子を含む３～８個の環原子を有する環に任意に縮合する、３～４個の環原子を有するヘテロシクリル、
ｅ）シクロアルケニルが１個以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～４個の置換基で置換されたＣ３－４（例えば、Ｃ３）シクロアルキル、
ｆ）Ｘｗ１は、－Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒｃ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＮＲｃ、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨＲｃ、および－Ｓ（Ｏ）２ＮＲＮＲｃから選択され、ｎ１は、０または１である－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎ１Ｘｗ１、
ｇ）Ｘｗ２は、ＯＲｃ、ＳＲｃ、Ｓ（Ｒｃ）２、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒｃ）２、ＯＣ（Ｏ）Ｒｃ、ＯＣ（Ｏ）ＯＲｃ、Ｏ－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒｃ、－ＯＳ（Ｏ）２Ｒｃ、－Ｎ２、ハロ（例えば、Ｆ）、－ＣＮ、および－ＮＯ２から選択され、ｎ２は、１または２である－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ２）ｎ２Ｘｗ２または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｘｗ２）－Ｒｃ、
ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＯＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＳＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＮＨＣ（Ｏ）ＳＲｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲｃ、－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＯＲｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＳＲｃ、－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＳＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＯＣ（Ｏ）ＯＲｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＲＮ）－ＯＣ（Ｏ）ＯＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＯＣ（Ｏ）ＳＲｃ、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＲＮ）－ＯＣ（Ｏ）ＳＲｃ、
ｉ）－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｃ）（ＯＲｃ）、－Ｐ（Ｏ）（ＮＨ２）（ＯＲｃ）、－Ｐ（Ｏ）（ＮＨＲＮ）（ＯＲｃ）、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲＮＲＮ）（ＯＲｃ）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｃ）Ｆ、－Ｓ（Ｏ）２ＯＲｃ、および－Ｓ（Ｏ）２Ｆ、
Ｊ）ニトロおよび－ＣＮから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ２－４アルケニルまたはＣ２－４アルキニル、
ｋ）－Ｂ（ＯＲｃ’）２、
ｌ）ＬＷ２－ＥＷＧ（式中
ＬＷ２は、Ｃ２－６アルケニルであり、
－ＥＷＧは、ＬＷ２のｓｐ２混成炭素に結合し、それによって、α、β不飽和系を与え、
ＬＷ２は、－ＥＷＧに結合した炭素原子で、１つのＲＲで任意に置換され、
ＬＷ２は、ハロ、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（ＲＮ）、Ｎ（ＲＮ）２、およびＲＬ２から各々独立して選択される１～３個の置換基でさ

らに任意に置換され、
ＥＷＧは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^N－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^N－から選択される二価基である）、
ｍ）１つ以上のＣＮまたは－（Ｈ）Ｎ－ＣＮで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル、ならびに
ｎ）ヘテロシクリルが、１つ以上のＣＮまたは－（Ｈ）Ｎ－ＣＮで置換され、ヘテロシクリルが、１～２個の独立して選択されたＲ^{e}でさらに任意に置換される、２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^N）、Ｎ（Ｒ^e）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0-2}$から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリル、からなる群から選択され、
ＡＷは、独立してＯＨ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、およびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換された結合またはＣ$_{1-8}$アルキレンであり、Ｃ$_{1-8}$アルキレンの１～４個のＣＨ$_2$単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^N）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0-2}$から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ$_{3-8}$シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置換され、
式中、
Ｒ^{L1}およびＲ^{L2}の各出現は、
Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル（Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルは、独立してハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、Ｃ$_{1-4}$チオアルコキシ、ＮＯ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^N、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$^N_2$、およびＣＮからなる群から選択される１～４個の置換基で任意に置換される）、および
ヘテロシクリル（ヘテロシクリルが、炭素原子を介してＬ^{W1}またはＬ^{W2}に結合しているという条件で、ヘテロシクリルは、３～１６個の環原子を含み、１～３個の環原子は、Ｎ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^N）、ＮＣ（Ｏ）Ｒ^N、ＮＣ（Ｏ）ＯＲ^N、ＮＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^N、ＯおよびＳ（Ｏ）$_{0-2}$からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ヘテロシクリルは、独立してハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、Ｃ$_{1-4}$チオアルコキシ、ＮＯ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^N、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$^N_2$、およびＣＮからなる群から選択される１～４個の置換基で任意に置換される）から独立して選択され、
Ｒ^{c}の各出現は、
独立してハロおよびＣ$_{1-4}$アルコキシから選択される１～４個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキル、
（Ｃ$_{0-3}$アルキレン）－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル（Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルは、独立してハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、Ｃ$_{1-4}$チオアルコキシ、ＮＯ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^N、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$^N_2$、およびＣＮからなる群から選択される１～４個の置換基で任意に置換される）、および

（Ｃ０－３アルキレン）－ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、３～１６個の環原子を含み、１～３個の環原子は、Ｎ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、ＮＣ（Ｏ）ＲＮ、ＮＣ（Ｏ）ＯＲＮ、ＮＳ（Ｏ）２ＲＮ、ＯおよびＳ（Ｏ）０－２からなる群から各々独立して選択されるヘテロ原子であり、ヘテロシクリルは、独立してハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ１－４チオアルコキシ、ＮＯ２、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１－４アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、Ｃ（Ｏ）ＮＨＲＮ、Ｃ（Ｏ）ＮＲＮ２、およびＣＮからなる群から選択される１～４個の置換基で任意に置換される）から独立して選択され、

Ｒｃ’の各出現は、独立して選択されたＲｃまたはＨであり、

Ｒｅの各出現は、独立してオキソ、ＮＯ２、ハロ、ＣＮ、適切な脱離基、および－Ｑ１－Ｑ２から選択され、

－Ｑ１は、

Ｃ１－６アルキレン、Ｃ２－６アルケニレン、Ｃ２－６アルキニレンから選択される結合または基であり、１～２個のＣＨ２単位は、

－Ｎ（ＲＮ）－、－Ｓ（Ｏ）０－２－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＲＮ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（ＲＮ）－、および－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｈ）－から独立して選択される基によって任意に置換され、

Ｑ１が結合であり、Ｑ２が水素または非置換Ｃ１－６アルキルでないという条件で、Ｑ２は、１～２個の独立して選択されるオキソ、ハロ、ＮＯ２、ＣＮ、または適切な脱離基で任意に置換された水素またはＣ１－６アルキルであり、

ＲＲは、

ＣＮ、ＮＯ２、－Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒｃ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲｃ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＮＲｃ、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨＲｃ、および－Ｓ（Ｏ）２ＮＲＮＲｃからなる群から独立して選択され、

各ＲＮは、独立してＣ１－４アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキル、および４～８員ヘテロシクリルからなる群から選択され、それらの各々は、ハロ、Ｃ１－４アルキル、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されるか、あるいはＲＮの対は、各々が結合している窒素原子と一緒になって、３～８個の環原子を有する環を形成し、環は、（ａ）各々が、独立してハロおよびＣ１－３アルキルからなる群から選択される１～２個の置換基で置換された１～７個の環炭素原子、および（ｂ）Ｎ、Ｎ（Ｈ）、ＯおよびＳ（Ｏ）０－２からなる群から各々独立して選択される０～３個の環ヘテロ原子（ＲＮに結合した窒素原子に加えて）を含む。

【０２７３】

特定の実施形態では、Ｒｅは、適切な脱離基（すなわち、求核置換を受けることができる基）を含む。「適切な脱離基」は、システインの－ＳＨ部分などの入ってくる求核性部分によって容易に置換される化学部分である。適切な脱離基は、当該技術分野で周知である「例えば、「Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ，５ｔｈ　Ｅｄ．，ｐｐ．３５１－３５７，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．）を参照のこと）。そのような基の非限定的な例としては、ハロ、アルコキシ（例えば、ＯＲｃ）、チオアルコキシ（例えば、ＳＲｃ）、スルホニルオキシ（例えば、ＯＳ（Ｏ）２Ｒｃ）、アシルオキシ（例えば、ＯＣ（Ｏ）Ｒｃ）、およびジアゾニウム部分が挙げられる。適切な脱離基の例としては、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＲｃ、－ＳＲｃ、－Ｓ（Ｒｃ）２、ＯＣ（Ｏ）Ｒｃ、ＯＣ（Ｏ）ＯＲｃ、ＯＳ（Ｏ）２ＯＲｃ、およびＯＰ（Ｏ）（ＯＲｃ）２が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７４】

反応基「Ｗ」の例示的な実施形態

〔１〕

Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、

ＬＷ１－ＥＷＧであり、式中

ＬＷ１は、Ｃ２－８アルケニル、Ｃ４－１０シクロアルケニル、５－１０員ヘテロシクロ

アルケニル、またはＣ２－８アルキニルであり、
－ＥＷＧは、ＬＷ１のｓｐ２またはｓｐ混成炭素に結合し、それによって、α、β不飽和系を与え、
ＬＷ１は、－ＥＷＧに結合した炭素原子で、１つのハロ（例えば、Ｆ）で任意に置換され、
ＥＷＧに結合していないＬＷ１のｓｐ２またはｓｐ混成炭素は、１個のＲＬ１で任意に置換され、
ＬＷ１の各ｓｐ３混成炭素は、ハロ、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（ＲＮ）、Ｎ（ＲＮ）２、およびＲＬ１から各々独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
ＥＷＧは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＮ－、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ－、および－Ｓ（Ｏ）２ＮＲＮ－から選択される二価基である。

【０２７５】

〔１〕のいくつかの実施形態では、ＥＷＧは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、および－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ－から選択される二価基である。前述の非限定的な例として、ＥＷＧは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）２であり得る。

【０２７６】

〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、１個のハロで任意に置換されたＣ２－３アルケニル（例えば、Ｃ２アルケニル）である。

【０２７７】

特定の実施形態では、ＬＷ１は、Ｃ２－３アルケニル（例えば、Ｃ２アルケニル）である。非限定的な例として、ＬＷ１は、

【化３３】



であり得る。

【０２７８】

特定の実施形態では、ＬＷ１は、－ＥＷＧに結合した炭素原子で、１個のハロで置換されたＣ２－３アルケニル（例えば、Ｃ２アルケニル）である。非限定的な例として、ＬＷ１は、

【化３４】



であり得る。

【０２７９】

〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、ｓｐ３混成炭素で、１～３個のハロ、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、またはＮ（ＲＮ）２で任意に置換されたＣ３－８アルケニル（例えば、Ｃ３アルケニル）である。

【０２８０】

〔１〕の特定の実施形態では、ＬＷ１は、ｓｐ３混成炭素で、１～３個のハロで任意に置換されたＣ３－８アルケニル（例えば、Ｃ３アルケニル）である。

【０２８１】

〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、ｓｐ３混成炭素で、１個のＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、またはＣ１－６ハロアルコキシで任意に置換されたＣ３－８アルケニル（例えば、Ｃ３アルケニル）である。

【０２８２】

〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、ｓｐ３混成炭素で、１個のＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、またはＣ１－６ハロアルコキシで置換されたＣ３－８アルケニル（例えば、

Ｃ３アルケニル）である。
【０２８３】
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、ｓｐ３混成炭素で、１個のＮ（ＲＮ）２で任意に置換されたＣ３－８アルケニル（例えば、Ｃ３アルケニル）である。
【０２８４】
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、ｓｐ３混成炭素で、１個のＮ（ＲＮ）２で置換されたＣ３－８アルケニル（例えば、Ｃ３アルケニル）である。
【０２８５】
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、ＥＷＧに結合していないｓｐ２混成炭素で、１個のＲＬ１で任意に置換されたＣ３－８アルケニル（例えば、Ｃ３アルケニル）である。
【０２８６】
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、Ｃ４－１０（例えば、Ｃ４－６（例えば、Ｃ４）シクロアルケニルである。非限定的な例として、ＬＷ１は、
【化３５】



であり得る。
【０２８７】
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＬＷ１は、ｓｐ３炭素で、１～３個のハロ、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、ＯＨ、またはＮ（ＲＮ）２で任意に置換されたＣ２－８アルキニル（例えば、Ｃ３－８）である。
【０２８８】
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＡＷは、結合である。
【０２８９】
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＡＷは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０２９０】
［１－１］
〔１〕のいくつかの実施形態では、ＡＷは、結合（すなわち、Ｗは、Ｗ’である）である。
【０２９１】
［１－１］のいくつかの実施形態では、ＷまたはＷ’は、Ｒ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｒ６Ｒ７ＮＣＨ２ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－、Ｈ２Ｃ＝ＣＨＳＯ２－、またはＲ８Ｃ≡ＣＣ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ３は、水素であり、
Ｒ４は、水素、ＣＦ３、またはＺ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－であり、Ｚは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ

、Ｂｒ、ＨＯ－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはフルオロＣ１－Ｃ６アルコキシであり、
R^5は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、フルオロＣ１－Ｃ３アルキル、またはハロゲンであるか、
あるいはR^4およびR^5は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４～８員炭素環を形成し、
R^6およびR^7の各々は、独立してＣ１－Ｃ６アルキルであるか、またはR^6およびR^7は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｏである追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員複素環を形成し、該環は、ハロゲンで任意に置換され、
R^8は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ＨＯ－Ｃ１－Ｃ３アルキル、またはＲ’Ｒ”ＮＣH_2－であり、
Ｒ’およびＲ”は各々、独立して水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２９２】

［１－１］のいくつかの実施形態では、ＷまたはＷ’は、R^3 R^4Ｃ＝ＣR^5Ｃ（＝Ｏ）－である。

【０２９３】

特定の実施形態では、R^3は、水素である。

【０２９４】

特定の実施形態では、R^4は、水素である。

【０２９５】

特定の実施形態では、R^4は、CF_3である。

【０２９６】

特定の実施形態では、R^4は、ＺＣH_2－であり、Ｚは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＨＯ－、またはCH_3O－である。

【０２９７】

特定の実施形態では、R^5は、Ｈである。

【０２９８】

特定の実施形態では、R^5は、Ｆである。

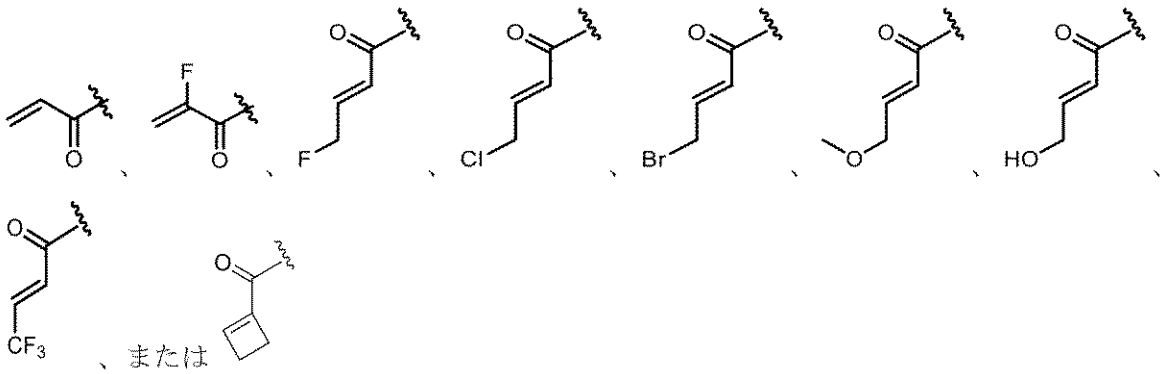
【０２９９】

特定の実施形態では、R^4およびR^5は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４員炭素環を形成する。

【０３００】

前述の実施形態のいずれかに対する非限定的な例として（ＷがR^3 R^4Ｃ＝ＣR^5Ｃ（＝Ｏ）－である場合）、ＷまたはＷ’は、

【化３６】



、または

であり得る。

【０３０１】

［１－１］のいくつかの実施形態では、ＷまたはＷ’は、R^6 R^7ＮＣH_2ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－である。

【０３０２】

特定の実施形態では、R^6およびR^7の各々は、独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０３０３】

特定の実施形態では、R^6およびR^7の各々は、独立して選択されたＣ１－Ｃ３アルキルである。

【０３０４】

特定の実施形態では、R^6およびR^7は、両方メチルである。

【０３０５】

特定の実施形態では、R^6およびR^7は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｏである追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員複素環を形成し、該環は、ハロゲンで任意に置換される。

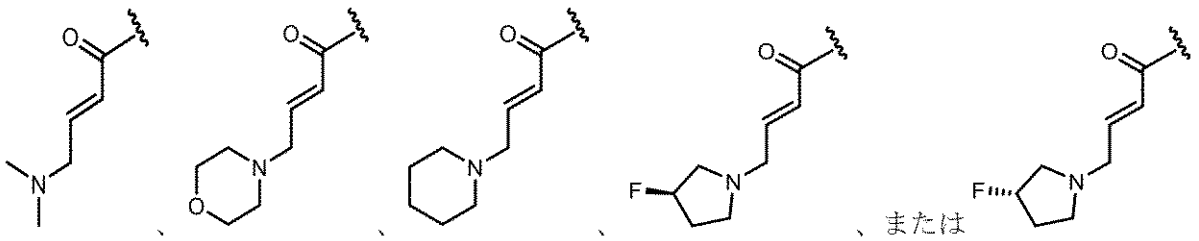
【０３０６】

特定の実施形態では、R^6およびR^7は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、ピペリジン、モルホリン、およびピロリジンからなる群から選択される５～６員複素環を形成し、該環は、ハロゲンで任意に置換される。

【０３０７】

前述の実施形態のいずれかに対する非限定的な例として（Ｗが$R^6R^7NCH_2CH=CHC(=O)-$である場合）、ＷまたはＷ’は、

【化３７】



であり得る。

【０３０８】

［１－１］のいくつかの実施形態では、ＷまたはＷ’は、$R^8C\equiv CC(=O)-$である。

【０３０９】

特定の実施形態では、R^8は、水素またはメチルである。

【０３１０】

特定の実施形態では、R^8は、$HOCH_2-$である。

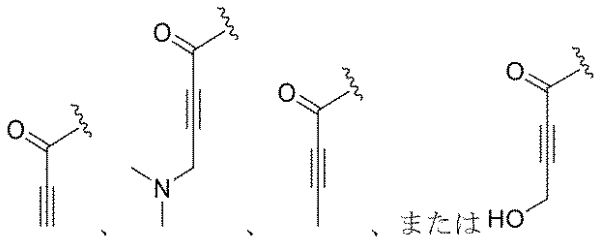
【０３１１】

特定の実施形態では、R^8は、Ｒ’Ｒ”NCH_2-である。

【０３１２】

前述の実施形態のいずれかに対する非限定的な例として（Ｗが$R^8C\equiv CC(=O)-$である場合）、ＷまたはＷ’は、

【化３８】



であり得る。

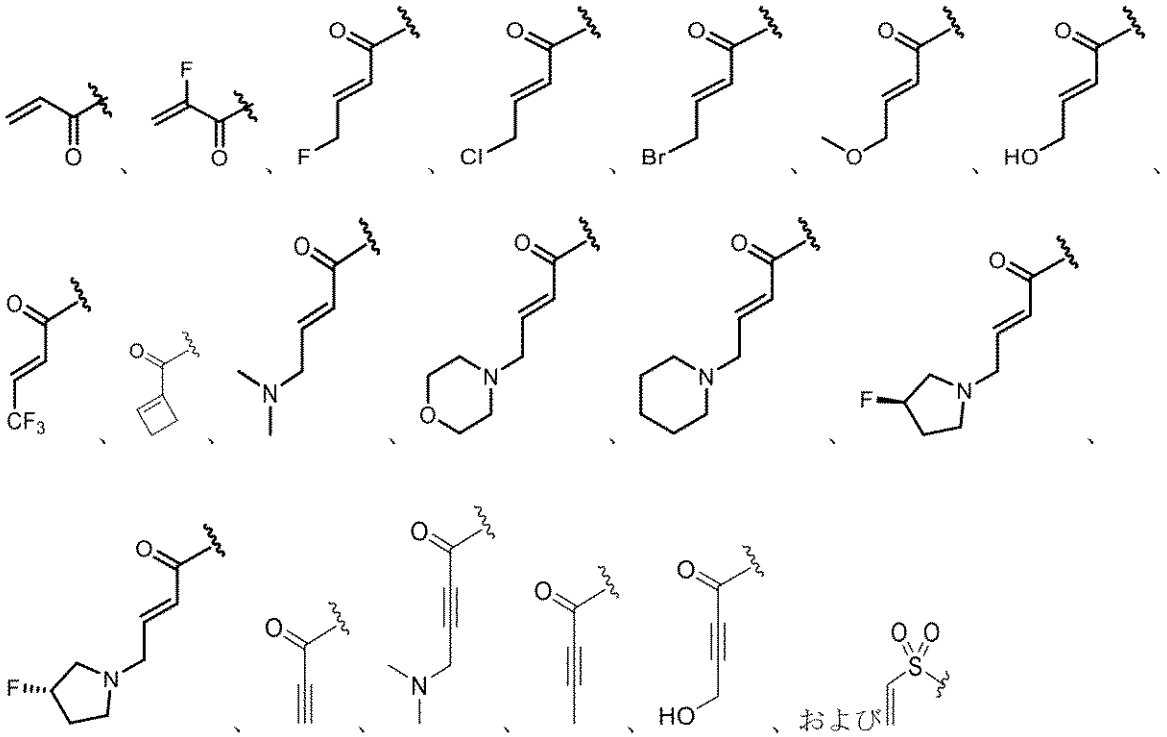
【０３１３】

［１－１］のいくつかの実施形態では、ＷまたはＷ’は、$H_2C=CHSO_2-$である。

【０３１４】

Ｗが［１－１］に記載の定義どおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、

【化３９】



が挙げられる。

【０３１５】

［１－２］

〔１〕のいくつかの実施形態では、A^Wは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、

１）－Ｃ（Ｏ）－、

２）－Ｓ（Ｏ）０－２、

３）－ＮＨ－、$-NR^N-$、

４）－Ｏ－、

５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（R^N）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに

６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０３１６】

［１－２］のいくつかの実施形態では、A^Wの１個のＣＨ２単位は、Ｃ（Ｏ）によって置き換えられる。

【０３１７】

［１－２］のいくつかの実施形態では、A^Wの１個のＣＨ２単位は、－ＮＨ－によって置き換えられる。

【０３１８】

前述の特定の実施形態では、A^Wの１個のCH_2単位は、Ｃ（Ｏ）によって置き換えられ、A^Wの１個のCH_2単位は、－ＮＨ－によって置き換えられる。

【０３１９】

［１－２］のいくつかの実施形態では、A^Wの１個のCH_2単位は、Ｓ（Ｏ）$_2$によって置き換えられる。

【０３２０】

［１－２］のいくつかの実施形態では、A^Wの１個のCH_2単位は、－ＮＨ－によって置き換えられる。

【０３２１】

前述の特定の実施形態では、A^Wの１個のCH_2単位は、Ｓ（Ｏ）$_2$によって置き換えられ、A^Wの１個のCH_2単位は、－ＮＨ－によって置き換えられる。

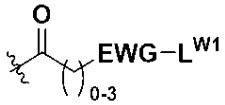
【０３２２】

［１－２］のいくつかの実施形態では、A^Wの１個のCH_2単位は、ハロ、C_{1-4}アルキル、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、およびC_{1-4}チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（R^N）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0-2}$から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む、５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレンによって置き換えられる。

【０３２３】

［１－２］のいくつかの実施形態では、Ｗは

【化４０】

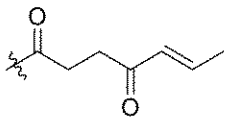
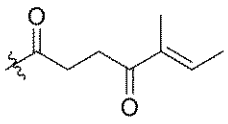
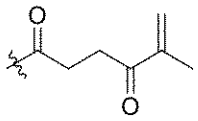
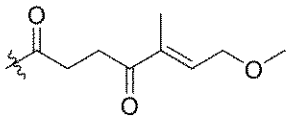
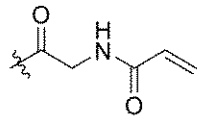
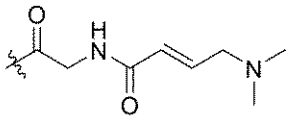
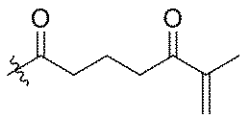
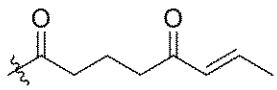
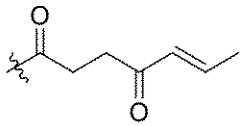


であり、ＥＷＧおよびL^{W1}は、本明細書の他の箇所で定義されているとおりである。

【０３２４】

前述の非限定的な例としては、

【化４１】

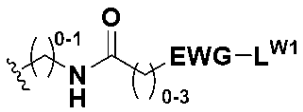










が挙げられる。

【０３２５】

［１－２］のいくつかの実施形態では、Ｗは

【化４２】

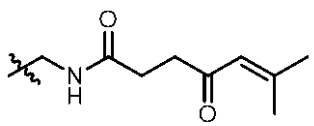
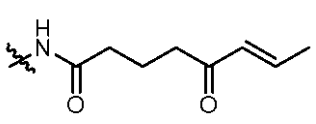
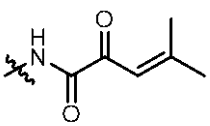
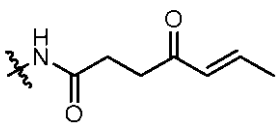
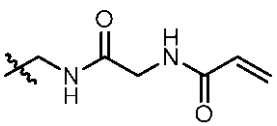


であり、ＥＷＧおよびＬＷ１は、本明細書の他の箇所で定義されているとおりである。

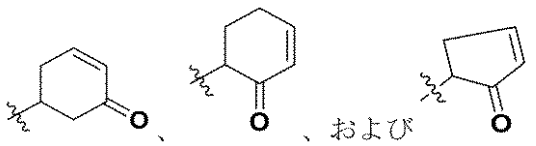
【０３２６】

前述の非限定的な例としては、

【化４３】

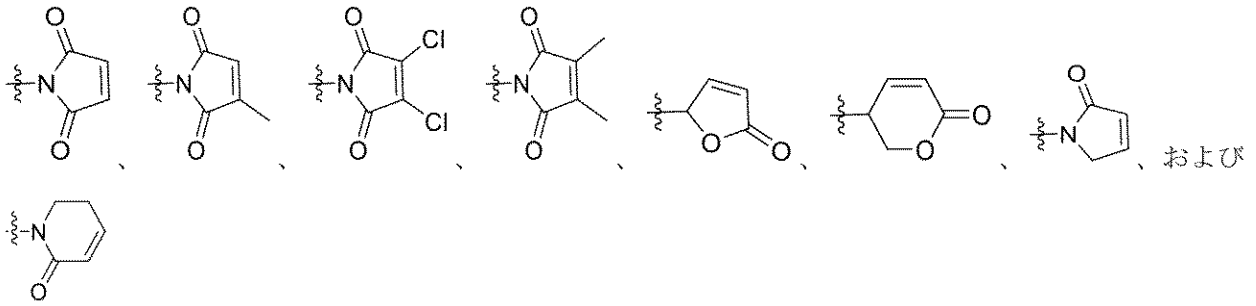






が挙げられる。
【０３２７】
［２］
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
シクロアルケニルが１つ以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～４個の置換基で置換されたＣ４－１０シクロアルケニル、ならびに
ヘテロシクロアルケニルが１つ以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子を含む５～１０個の環原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｎ（Ｒｅ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルケニルからなる群から選択され、ヘテロシクロアルケニル環は、Ｎ－Ｓ結合を含まない。
【０３２８】
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
シクロアルケニルが１つ以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～４個の置換基で置換されたＣ４－１０シクロアルケニル（例えば、Ｃ４－６）から選択される。
【０３２９】
前述の特定の実施形態では、１つ以上のＲｅは、オキソである。
【０３３０】
前述の非限定的な例としては、
【化４４】



が挙げられる。
【０３３１】
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
ヘテロシクロアルケニルが１つ以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子を含む５～１０個の環原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｎ（Ｒｅ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルケニルから選択され、ヘテロシクロアルケニル環は、Ｎ－Ｓ結合を含まない。
【０３３２】
前述の特定の実施形態では、１つ以上のＲｅは、オキソであり、１つ以上のオキソは、Ｃ＝Ｃ二重結合に結合されている。
【０３３３】
前述の非限定的な例としては、

【化４５】



が挙げられる。

【０３３４】

〔２〕のいくつかの実施形態では、A^Wは、結合である。

【０３３５】

〔２〕のいくつかの実施形態では、A^Wは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、

【０３３６】

１）－Ｃ（Ｏ）－、

２）－Ｓ（Ｏ）０－２、

３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、

４）－Ｏ－、

５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^N）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに

６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置換される。

【０３３７】

前述の特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、

３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、および

４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

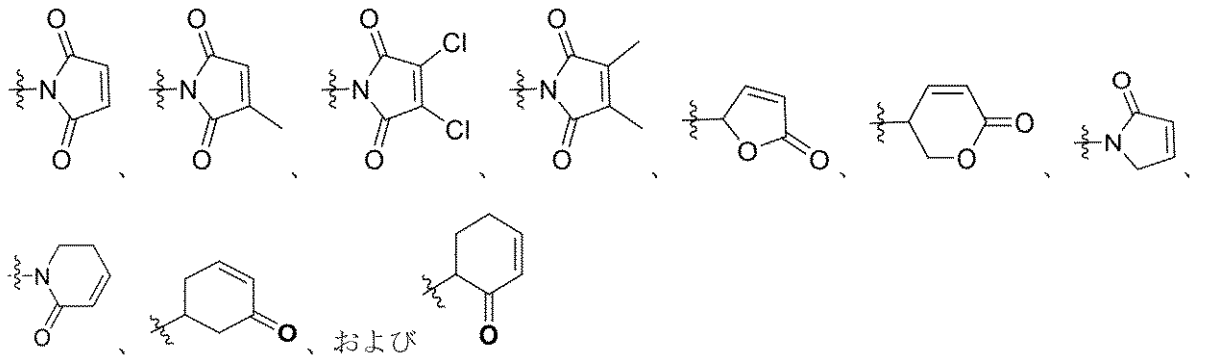
【０３３８】

特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレンである。

【０３３９】

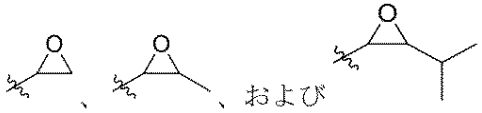
Ｗが［２］について定義されるとおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、

【化４６】



が挙げられる。

が挙げられる。
【０３４０】
［３］
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
１個の環原子が、Ｎ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^{N}）、ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{N}、ＮＣ（Ｏ）ＯＲ^{N}、ＮＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{N}、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子であり、２～３個の環原子が、独立してＲｅ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された環炭素原子である、３～４個の環原子を有するヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルが、独立してＲｅ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシおよびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された１～８個の環炭素原子、およびＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^{N}）、ＯおよびＳ（Ｏ）$_{0-2}$から各々独立して選択される０～２個のヘテロ原子を含む３～８個の環原子を有する環に任意に縮合する、３～４個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される。
【０３４１】
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
１個の環原子が、Ｎ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^{N}）、ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{N}、ＮＣ（Ｏ）ＯＲ^{N}、ＮＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{N}、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子であり、２～３個の環原子が、独立してＲｅ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された環炭素原子である、３～４個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される。
【０３４２】
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
１個の環原子が、Ｎ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^{N}）、ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{N}、ＮＣ（Ｏ）ＯＲ^{N}、およびＯ（例えば、Ｏ）から選択されるヘテロ原子であり、２～３個の環原子が、独立してＲｅ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された環炭素原子である、３～４個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される。
【０３４３】
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
１個の環原子が、Ｏから選択されるヘテロ原子であり、２個の環原子が、独立してＲｅ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された環炭素原子である、３個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される。
【０３４４】
前述の非限定的な例としては、
【化４７】



が挙げられる。
【０３４５】
〔３〕のいくつかの実施形態では、Ａ^{W}は、結合である。
【０３４６】
［３］のいくつかの実施形態では、Ａ^{W}は、独立してＯＨ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、およびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1-8}$アルキレンであり、Ｃ$_{1-8}$アルキレンの１～４個のＣＨ$_{2}$単位は、

１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０３４７】

前述の特定の実施形態では、ＡＷは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０３４８】

前述の特定の実施形態では、ＡＷは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０３４９】

特定の実施形態では、ＡＷは、Ｃ１－６アルキレンである。

【０３５０】

Ｗが［３］に記載の定義どおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、

【化４８】



が挙げられる。

【０３５１】

［４］

Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
シクロアルキルが１つ以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～４個の置換基で置換されたＣ３－４（例えば、Ｃ３）シクロアルキルから選択される。

【０３５２】

前述の特定の実施形態では、Ｗ’は、
シクロプロピルが１つ以上のＲｅを含むという条件で、独立してＲｅ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから選択される１～４個の置換基で置換されたシクロプロピルから選択される。

【０３５３】

前述の特定の実施形態では、１つのＲｅは、－ＣＮである。

【０３５４】

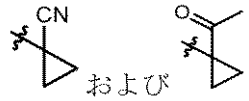
特定の実施形態では、１つのＲｅは、－Ｑ１－Ｑ２であり、Ｑ１は、Ｃ１－３アルキレン

であり、１個のＣＨ２単位は、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、またはＣ（Ｏ）Ｏによって置き換えられる。

【０３５５】

前述の非限定的な例としては、

【化４９】



が挙げられる。

【０３５６】

［４］のいくつかの実施形態では、ＡＷは、結合である。

【０３５７】

［４］のいくつかの実施形態では、ＡＷは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、

１）－Ｃ（Ｏ）－、

２）－Ｓ（Ｏ）０－２、

３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、

４）－Ｏ－、

５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに

６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０３５８】

前述の特定の実施形態では、ＡＷは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、

１）－Ｃ（Ｏ）－、

２）－Ｓ（Ｏ）０－２、

３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、および

４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

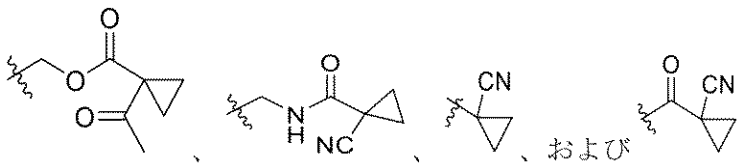
【０３５９】

特定の実施形態では、ＡＷは、Ｃ１－６アルキレンである。

【０３６０】

Ｗが［４］に記載の定義どおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、

【化５０】



が挙げられる。

【０３６１】

［５］

Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、

Ｘｗ１は、－Ｃ（Ｏ）ＲＣ、－Ｓ（Ｏ）２ＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲＣ

、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{N}Ｒ^{c}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨＲ^{c}、および－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{N}Ｒ^{c}から選択され、ｎ１は、０または１（例えば、０）である－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{n1}$Ｘ^{w1}、ならびに
Ｘ^{w2}は、ＯＲ^{c}、ＳＲ^{c}、Ｓ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ^{c}）$_{2}$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{c}、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ^{c}、Ｏ－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{c}、－ＯＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｎ$_{2}$、ハロ（例えば、Ｆ）、－ＣＮ、および－ＮＯ$_{2}$から選択され、ｎ２は、１または２（例えば、１）である－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{n2}$Ｘ^{w2}または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｘ^{w2}）－Ｒ^{c}から選択される。

【０３６２】

［５］のいくつかの実施形態では、Ａ^{W}は、結合である。

【０３６３】

［５］のいくつかの実施形態では、Ａ^{W}は、独立してＯＨ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、およびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ$_{1-8}$アルキレンであり、Ｃ$_{1-8}$アルキレンの１～４個のＣＨ$_{2}$単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^{N}－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^{N}）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{0-2}$から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、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、およびＣ$_{1-4}$チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ$_{3-8}$シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０３６４】

前述の特定の実施形態では、Ａ^{W}は、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり、１～２個のＣＨ$_{2}$は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^{N}－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

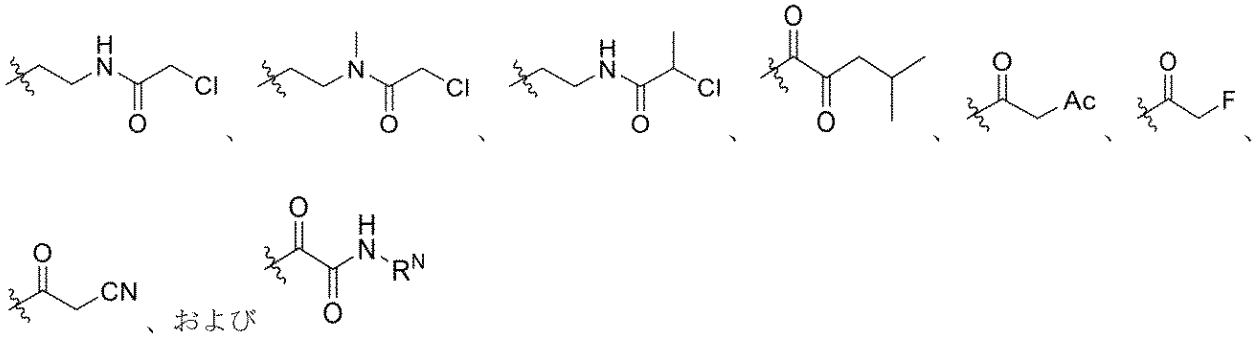
【０３６５】

前述の特定の実施形態では、Ａ^{W}は、Ｃ$_{1-6}$アルキレンである。

【０３６６】

（Ｗが［５］に記載の定義どおりである場合）Ｗの非限定的な例としては、

【化５１】



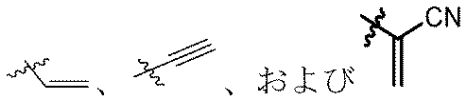
、および

が挙げられる。

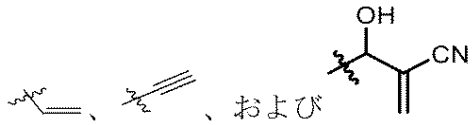
【０３６７】

［６］
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＯＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＳＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＮＨＣ（Ｏ）ＳＲＣ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲＣ、－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＯＲＣ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＳＲＣ、－Ｎ（ＲＮ）Ｃ（Ｏ）ＳＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＯＣ（Ｏ）ＯＲＣ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＲＮ）－ＯＣ（Ｏ）ＯＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＯＣ（Ｏ）ＳＲＣ、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＲＮ）－ＯＣ（Ｏ）ＳＲＣ、ならびに
－Ｐ（Ｏ）（ＯＲＣ）（ＯＲＣ）、－Ｐ（Ｏ）（ＮＨ２）（ＯＲＣ）、－Ｐ（Ｏ）（ＮＨＲＮ）（ＯＲＣ）、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲＮＲＮ）（ＯＲＣ）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲＣ）Ｆ、－Ｓ（Ｏ）２ＯＲＣ、および－Ｓ（Ｏ）２Ｆから選択される。
【０３６８】
［６］のいくつかの実施形態では、ＡＷは、結合である。
【０３６９】
［６］のいくつかの実施形態では、ＡＷは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３７０】
前述の特定の実施形態では、ＡＷは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３７１】
特定の実施形態では、ＡＷは、Ｃ１－６アルキレン（例えば、ＣＨ２）である。
【０３７２】
［７］
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
ニトロおよび－ＣＮから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ２－４アルケニルまたはＣ２－４アルキニルから選択される。
【０３７３】
Ｗの特定の実施形態では、Ｗ’は、
Ｃ２アルケニルおよびＣ２アルキニルから選択される。
【０３７４】
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
ニトロおよび－ＣＮから選択される１個の置換基で置換されたＣ２アルケニルから選択される。

【０３７５】
前述の非限定的な例としては、
【化５２】

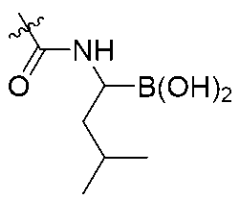


が挙げられる。
【０３７６】
［７］のいくつかの実施形態では、A^Wは、結合である。
【０３７７】
［７］のいくつかの実施形態では、A^Wは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^N）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３７８】
前述の特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３７９】
前述の特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３８０】
特定の実施形態では、A^Wは、１個のＯＨで任意に置換されたＣ１－６アルキレンである。
【０３８１】
特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレン（例えば、ＣＨ２）である。
【０３８２】
Ｗが［７］について定義されるとおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、
【化５３】



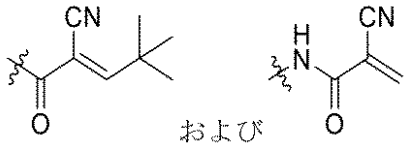
が挙げられる。

【０３８３】
［８］
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、－Ｂ（ＯＲC’）２から選択される。
【０３８４】
前述の非限定的な例としては、－Ｂ（ＯＨ）２が挙げられる。
【０３８５】
［８］のいくつかの実施形態では、ＡWは、結合である。
【０３８６】
［８］のいくつかの実施形態では、ＡWは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲN－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲN）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３８７】
前述の特定の実施形態では、ＡWは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲN－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３８８】
前述の特定の実施形態では、ＡWは、Ｃ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～２個のＣＨ２単位は、
１）Ｃ（＝Ｏ）
３）－ＮＨ－、－ＮＲN－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３８９】
特定の実施形態では、ＡWは、Ｃ１－６アルキレン（例えば、ＣＨ２）である。
【０３９０】
Ｗが［８］について定義されるとおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、
【化５４】



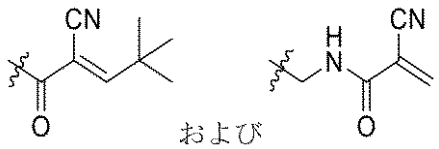
が挙げられる。

【０３９１】
［９］
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
ＬＷ２－ＥＷＧから選択され、式中
ＬＷ２は、Ｃ２－６アルケニルであり、
－ＥＷＧは、ＬＷ２のｓｐ２混成炭素に結合し、それによって、α、β不飽和系を与え、
ＬＷ２は、－ＥＷＧ結合した炭素原子で、１つのＲＲで任意に置換され、
ＬＷ２は、ハロ、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（ＲＮ）、Ｎ（ＲＮ）２、およびＲＬ２から各々独立して選択される１～３個の置換基でさらに任意に置換され、
ＥＷＧは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＮ－、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ－、および－Ｓ（Ｏ）２ＮＲＮ－から選択される二価基である。
【０３９２】
前述の特定の実施形態では、ＬＷ２は、Ｃ２－３アルケニルであり、ＬＷ２は、ＥＷＧに隣接する炭素で、１つのＲＲで置換される。
【０３９３】
前述の特定の実施形態では、ＲＲは、
ＣＮ、ＮＯ２、－Ｃ（Ｏ）ＲＣ、－Ｓ（Ｏ）２ＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲＣ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＮＲＣ、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨＲＣ、および－Ｓ（Ｏ）２ＮＲＮＲＣからなる群から独立して選択される。
【０３９４】
前述の非限定的な例として、ＲＲは、－ＣＮであり得る。
【０３９５】
前述の非限定的な例としては、
【化５５】



が挙げられる。
【０３９６】
［９］のいくつかの実施形態では、ＡＷは、結合である。
【０３９７】
［９］のいくつかの実施形態では、ＡＷは、ＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲＮ－、
４）－Ｏ－、
５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（ＲＮ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって

任意に置き換えられる。
【０３９８】
前述の特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０３９９】
前述の特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。
【０４００】
特定の実施形態では、A^Wは、Ｃ１－６アルキレン（例えば、ＣＨ２）である。
【０４０１】
Ｗが［９］に記載の定義どおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、
【化５６】



が挙げられる。
【０４０２】
［１０］
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
１つ以上のＣＮまたは－（Ｈ）Ｎ－ＣＮで置換されたＣ１－６アルキル、および
２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^N）、Ｎ（Ｒｅ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルが、１つ以上のＣＮまたは－（Ｈ）Ｎ－ＣＮで置換され、ヘテロシクリルが、１～２個のＲｅでさらに任意に置換される、５～１０個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される。
【０４０３】
Ｗのいくつかの実施形態では、Ｗ’は、
１つのＣＮまたは－（Ｈ）Ｎ－ＣＮで置換されたＣ１－６アルキル、および
２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^N）、Ｎ（Ｒｅ）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルが、１つのＣＮまたは－（Ｈ）Ｎ－ＣＮで置換され、ヘテロシクリルが、１～２個のＲｅでさらに任意に置換される、５～１０個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される。
【０４０４】
［１０］のいくつかの実施形態では、A^Wは、結合である。
【０４０５】
［１０］のいくつかの実施形態では、A^Wは、独立してＯＨ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、およびＣ１－４ハロアルキルから選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ１－８アルキレンであり、Ｃ１－８アルキレンの１～４個のＣＨ２単位は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^N－、
４）－Ｏ－、

５）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で各々任意に置換された２～７個の環炭素原子、ならびにＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｒ^{N}）、Ｏ、およびＳ（Ｏ）０－２から各々独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～１０個の環原子を有するヘテロシクリレン、ならびに
６）ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルコキシ、およびＣ１－４チオアルコキシから各々独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたＣ３－８シクロアルキレン、から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０４０６】

前述の特定の実施形態では、Ａ^{W}は、Ｃ１－６アルキレンであり、１～２個のＣＨ２は、
１）－Ｃ（Ｏ）－、
２）－Ｓ（Ｏ）０－２、
３）－ＮＨ－、－ＮＲ^{N}－、および
４）－Ｏ－から独立して選択される基によって任意に置き換えられる。

【０４０７】

［１０］の特定の実施形態では、Ａ^{W}の１個のＣＨ２単位は、Ｃ（Ｏ）によって置き換えられる。

【０４０８】

［１０］の特定の実施形態では、Ａ^{W}の１個のＣＨ２単位は、－ＮＨ－または－ＮＲ^{N}によって置き換えられる。

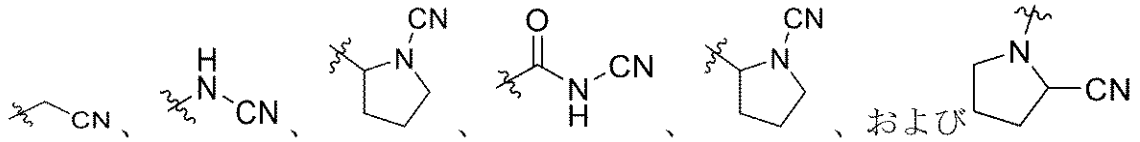
【０４０９】

［１０］のいくつかの実施形態では、Ａ^{W}は、Ｃ１－６アルキレン（例えば、ＣＨ２）である。

【０４１０】

Ｗが［１０］に記載の定義どおりである場合、Ｗの非限定的な例としては、以下の

【化５７】



が挙げられる。

【０４１１】

「反応基」のさらなる非限定的な例としては、米国特許出願公開第２０１１／０２３０４７６号に記載されるもの、およびＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．２００２，１０２，４６３９に記載されるものが挙げられ、それらの各々が、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

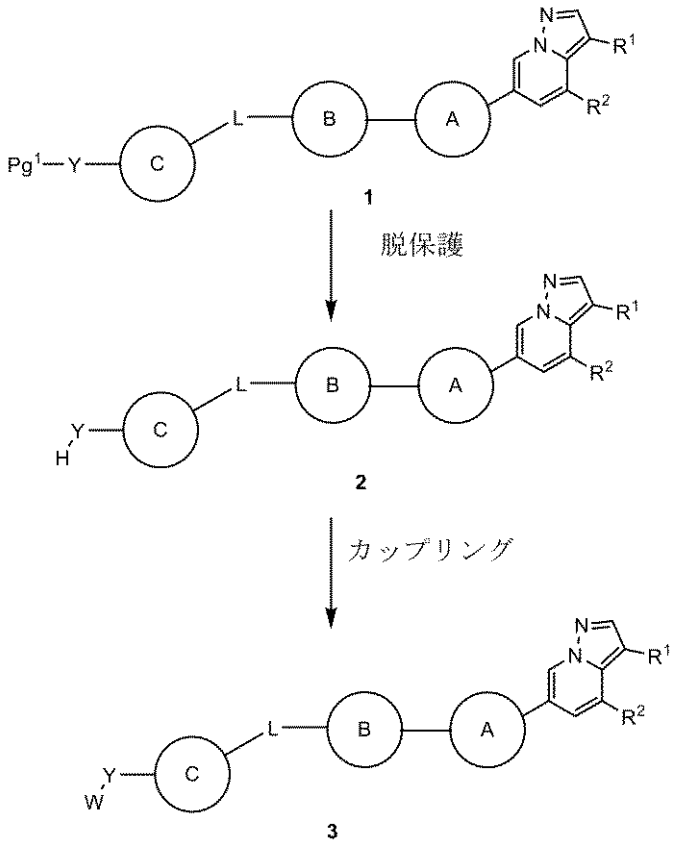
【０４１２】

「反応基」の他の非限定的な例としては、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２０１６，３４，１１０－１１６に記載されるものが挙げられ、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０４１３】

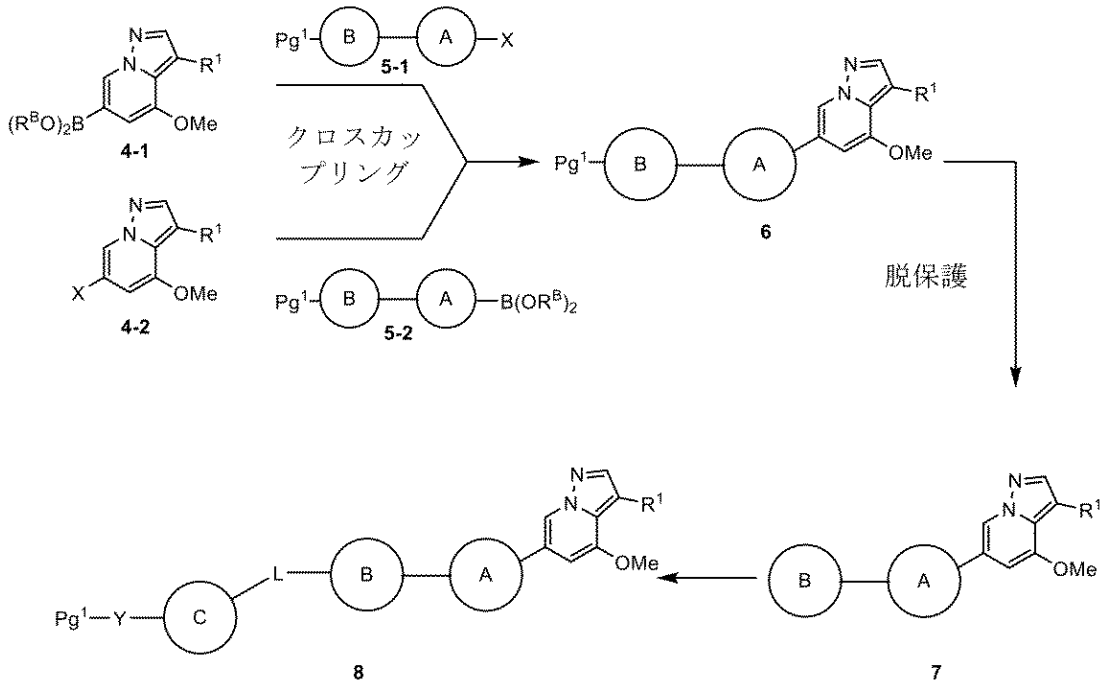
例示を目的として、スキーム１～９は、本明細書で提供される化合物ならびに主要な中間体を調製するための一般的な方法を示す。個々の反応ステップのより詳細な記載については、以下の実施例の節を参照されたい。当業者であれば、他の合成経路を使用して本発明の化合物を合成することができることを理解するであろう。特定の出発材料および試薬がスキームに示されており、以下で論じられているが、他の出発材料および試薬が容易に代用されて、様々な誘導体および／または反応条件を提供することができる。加えて、以下に記載の方法によって調製される化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学を使用して、本開示に照らしてさらに修飾され得る。

【０４１４】
【化５８】
スキーム１



【０４１５】
スキーム１は、式Ｉの化合物の合成の一般スキーム（スキーム１において化合物３として示される）を示し、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｂ、Ｌ、環Ｃ、Ｙ、およびＷは、式Ｉについて定義されるとおりである。Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｂ、Ｌ、環Ｃ、およびＹが、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐｇ１が、アミノ保護基（例えば、Ｂｏｃ）である化合物１は、脱保護条件（例えば、トリフルオロ酢酸などの酸性条件）に供され、化合物２を得ることができ、次に式Ｉの化合物である化合物３に変換することができる。任意に、化合物１は、２および３に変換する前に、追加の官能化（例えば、環Ｃ上）に供することができる。
【０４１６】
２から３への変換の非限定的な例として、Ｗが、Ｒ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）－である場合（Ｒ３、Ｒ４、およびＲ５は、式Ｉについて定義されるとおりである）、２は式：Ｒ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）Ｌｇの試薬（例えば、塩化アクロリル）とカップリングされ得る（Ｒ３、Ｒ４、およびＲ５は、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｌｇは、ハロ（Ｃｌ）などの脱離原子または脱離基（例えば、ＯＡｃ、ＯＰｉｖ、またはＯＢｚ）である）。あるいは、２は式：Ｒ３Ｒ４Ｃ＝ＣＲ５Ｃ（＝Ｏ）ＯＨの試薬と反応し得、Ｒ３、Ｒ４、およびＲ５は、１つ以上のアミドカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ）の存在下で、式Ｉについて定義されるとおりであり、化合物３を得る。
【０４１７】
２と３との間の変換の別な非限定的な例として、Ｗが、Ｒ６Ｒ７ＮＣＨ２ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－である場合（Ｒ６およびＲ７は、式Ｉについて定義されるとおりである）、化合物２は式Ｒ６Ｒ７ＮＣＨ２ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）ＯＨの化合物と反応し得、Ｒ６およびＲ７は、１つ以上のアミドカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ）の存在下で、式Ｉについて定義されるとおりであり、化合物３を得る。

【０４１８】
２と３との間の変換の別な非限定的な例として、Ｗが、$H_2C=CHSO_2-$である場合、化合物２は式$H_2C=CHSO_2Lg$の化合物と反応し得、Ｌｇは、脱離原子（例えば、ハロ（例えば、Ｃｌ））または脱離基（例えば、ＯＴｆ）であり、化合物３を得る。
【０４１９】
２と３との間の変換のさらに別な非限定的な例として、Ｗが、$R^8C\equiv CC(=O)-$である場合（R^8が、式Ｉについて定義されるとおりである）、化合物２は、１つ以上のアミドカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ）の存在下で、式$R^8C\equiv CC(=O)OH$の化合物とカップリングされ、化合物３を得ることができる。
【０４２０】
化合物１の調製のための非限定的な例は、以下のスキーム２～７に記載されている。
【０４２１】
【化５９】
スキーム２



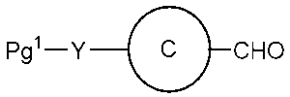
【０４２２】
スキーム２は、化合物１の合成の一般例（スキーム２において化合物８として示される）を示し、R^1＝ＣＮまたはＣｌであり、Ｌおよび環Ｃが存在するという条件で、環Ａ、Ｌ、および環Ｃは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、Pg^1は、アミノ保護基である。化合物４－１（式中、R^1＝ＣＮまたはＣｌであり、各R^Bは、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各R^Bが結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）は、式５－１の化合物（式中、環Ａは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）であり、Pg^1は、アミノ保護基である）とカップリング（例えば、パラジウム触媒を用いた鈴木カップリング）され、化合物６を得ることができる。あるいは、化合物６は、４－２（式中、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）であり、R^1＝ＣＮまたはＣｌである）と、５－２（式中、環Ａは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｂは、１～２

個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、各R^Bは、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各R^Bが結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成し、Pg^1は、アミノ保護基である）との間のカップリング（例えば、パラジウム触媒を使用した鈴木カップリング）を通じて調製することができる。化合物６は、脱保護（例えば、酸性条件下、例えば、トリフルオロ酢酸）に供することができ、その結果として、得られた化合物７を化合物８に変換することができる。

【０４２３】

７と８との間の変換の非限定的な例として、ＬがＣＨ$_2$である場合、環Ｂは窒素原子を介してＬに結合しており、７は、式

【化６０】

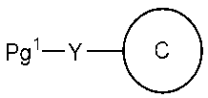


の試薬（環Ｃが存在するという条件で、環ＣおよびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Pg^1は、還元的アミノ化条件下でアミノ保護基である）とカップリングでき、ＬがＣＨ$_2$である化合物８を得る。

【０４２４】

７と８との間の変換の別の非限定的な例として、ＬがＣ（＝Ｏ）である場合、環Ｂは窒素原子を介してＬに結合しており、環Ｃは窒素原子を介してＬに結合しており、７は、尿素カップリング試薬（例えば、４－ニトロフェニル－クロロホルメート）および式

【化６１】

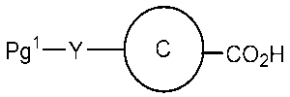


の化合物（式中、Ｙは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^2、ｈｅｔＣｙｃ^3、およびｈｅｔＣｙｃ^{4}から選択され、Pg^1は、アミノ保護基である）と反応させることができ、ＬがＣ（＝Ｏ）である化合物８を得る。

【０４２５】

７と８との間の変換の別の非限定的な例として、ＬがＣ（＝Ｏ）である場合、環Ｂは窒素原子を介してＬに結合しており、化合物７は、式

【化６２】

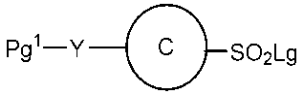


の化合物（環Ｃが存在するという条件で、環ＣおよびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Pg^1は、アミノ保護基である）にカップリングされてもよく、ＬがＣ（＝Ｏ）である化合物８を得る。

【０４２６】

７と８との間の変換のさらに別の非限定的な例として、ＬがＳ（Ｏ）$_2$である場合、化合物７は、式

【化６３】

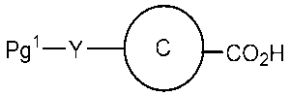


の化合物（式中、Ｌｇは、脱離原子（例えば、ハロ（例えば、Ｃｌ））または脱離基（例えば、ＯＴｆ）であり、環Ｃが存在するという条件で、環ＣおよびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐｇ^{1}は、アミノ保護基である）にカップリングされてもよく、ＬがＳ（Ｏ）$_{2}$である化合物８を得る。

【０４２７】

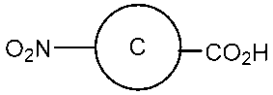
前述の例のいずれかでは、Ｙが存在しない場合、－Ｙ－Ｐｇ^{1}は、一緒になって、ＮＯ$_{2}$であり得、標準条件下で還元され、－ＮＨ$_{2}$または－ＮＨＭｅに変換され得る。例えば、

【化６４】



は、

【化６５】

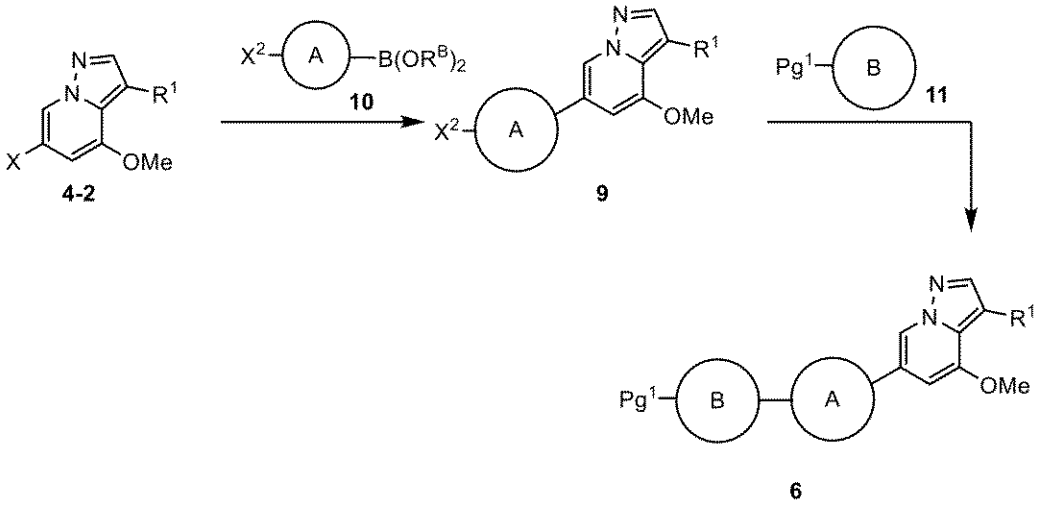


であり得る（例えば、環Ｃは、Ａｒ^{3}である）。

【０４２８】

【化６６】

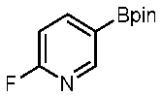
スキーム３



【０４２９】

スキーム３は、化合物６を調製するための代替方法を示し、Ｒ^{1}＝ＣＮまたはＣｌであり、環Ａおよび環Ｂは、式Ｉおよびスキーム２（例えば、環Ｂは、２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環である）について定義されるとおりであり、Ｐｇ^{1}は、アミノ保護基である。化合物４－２（式中、Ｒ^{1}＝ＣＮまたはＣｌであり、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）である）は、化合物１０（式中、環Ａは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘ^{2}は、脱離原子（例えば、ハロ（例えば、Ｆ））または脱離基（例えば、ＯＴｆ）であり、各Ｒ^{Ｂ}は、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各Ｒ^{Ｂ}が結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリング（例えば、パラジウム触媒を使用した鈴木カップリング）され、化合物９を得ることができる。１０の非限定的な例は、

【化６７】

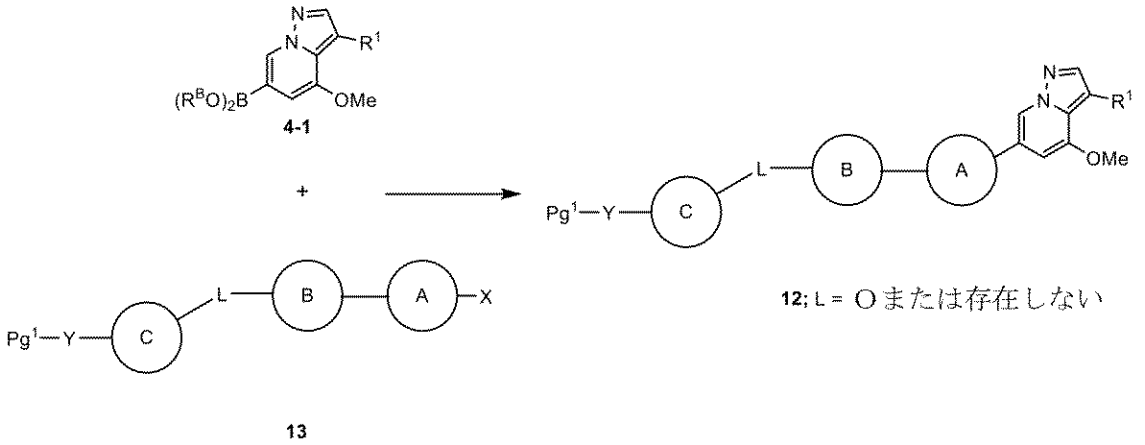


であり得る。化合物９は、順次、化合物１１（式中、環Ｂは、式Ｉおよびスキーム２（例えば、環Ｂは、２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環である）について定義されるとおりであり、Ｐｇ^{1}は、アミノ保護基である）とカップリング（例えば、S_NAr下で）され、化合物６を得ることができる。

【０４３０】

【化６８】

スキーム４

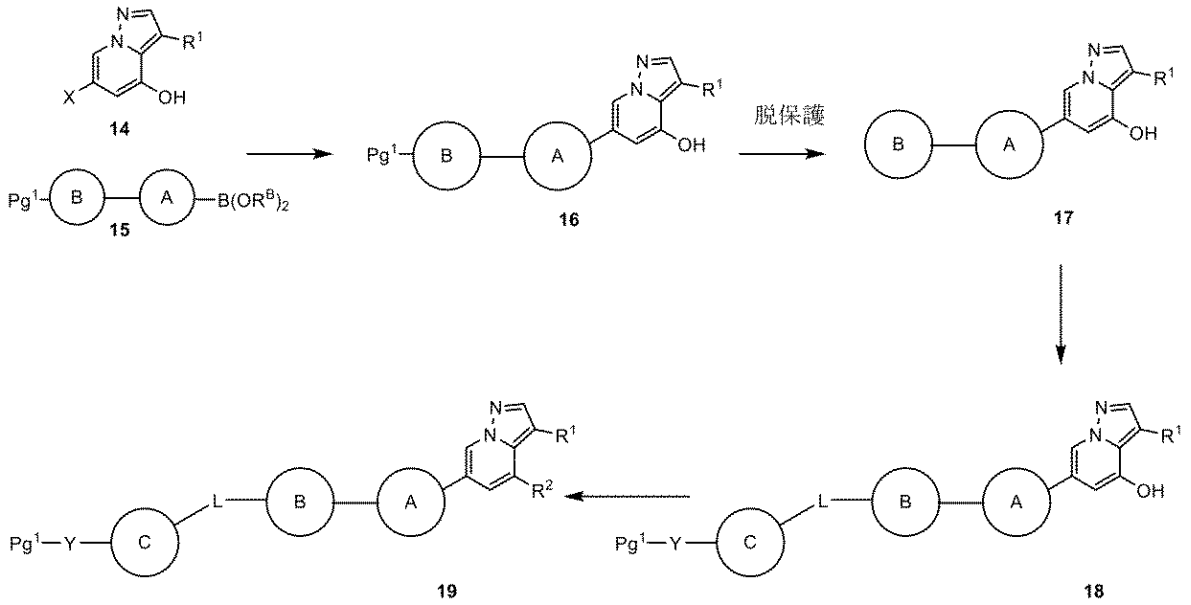


【０４３１】

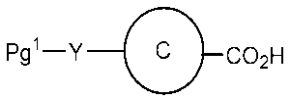
スキーム４は、化合物１の合成の別の一般例（スキーム４において化合物１２として示される）を示し、Ｒ^{1}＝ＣＮまたはＣｌであり、環Ｂおよび環Ｃが存在するという条件で、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、およびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｌは、式Ｉ（例えば、Ｌは存在しないか、または－Ｏ－である）について定義されるとおりであり、Ｐｇ^{1}は、アミノ保護基である。化合物４－１（式中、Ｒ^{1}＝ＣＮまたはＣｌであり、各Ｒ^{B}は、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各Ｒ^{B}が結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）は、化合物１３（式中、環Ｂおよび環Ｃが存在するという条件で、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、およびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｌは、式Ｉ（例えば、Ｌは－Ｏ－であるか、または存在しない）について定義されるとおりであり、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）であり、Ｐｇ^{1}は、アミノ保護基である）とカップリング（例えば、パラジウム触媒を用いた鈴木カップリング）され、化合物１２を得ることができる。

【０４３２】

【化６９】
スキーム５



【０４３３】
スキーム５は、化合物１の合成の別の一般例（スキーム５において化合物１９として示される）を示し、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されているとおりであり、環Ｃが存在するという条件で、環Ａ、環Ｃ、Ｙ、およびＬは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、Pg^1は、アミノ保護基である。化合物１４（メチル基の除去を介して化合物４－２から調製され得る）（式中、R^1は、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）である）は、化合物１５（式中、環Ａは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、各R^Bは、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各R^Bが結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成し、Pg^1は、アミノ保護基である）とカップリング（例えば、パラジウム触媒を用いた鈴木カップリング）され得る。得られた化合物１６上の窒素保護基を除去して化合物１７を得ることができ、次に、上記のスキーム２について記載したような７から８への変換と同様の方法を使用して１８に変換することができる。例えば、ＬがＣ（＝Ｏ）である場合、１７は、式
【化７０】



の試薬（式中、環Ｃが存在するという条件で、環Ｃは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｙは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Pg^1は、アミノ保護基である）とカップリングされ、１８を得ることができる。化合物１８のヒドロキシ基を官能化して、R^2が式Ｉについて定義されたとおりである化合物１９を得ることができる。
【０４３４】
１９への１８の変換のための非限定的な例として、式$R^{2'}$－Ｌｇの試薬（式中、$R^{2'}$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、Ｌｇは、脱離原子（例え

ば、ハロ）または脱離基（例えば、ＯＴｆ）である）と反応し得、化合物１９（式中、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはＣ３－Ｃ６シクロアルコキシである）を得る。

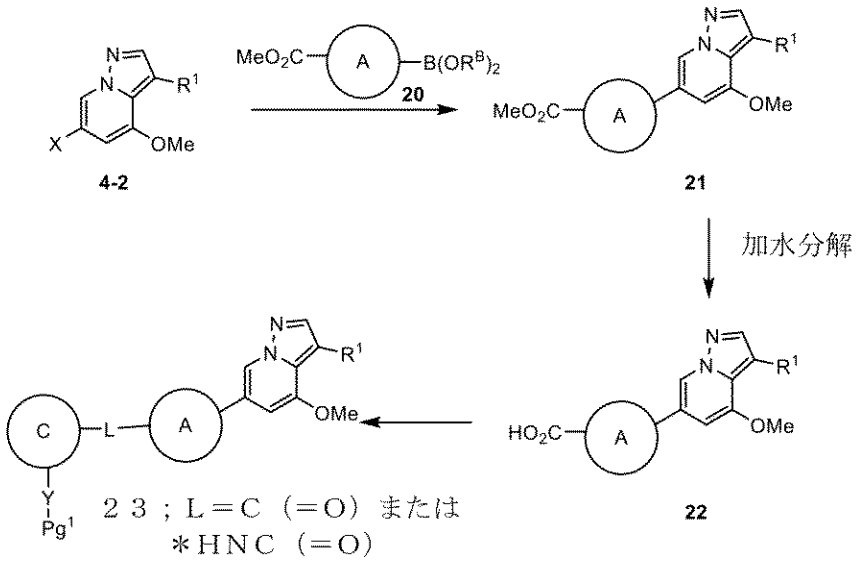
【０４３５】

１９への１８の変換のための別の非限定的な例として、ヒドロキシ基はスルホニル化され得る（例えば、トリフルオロメチルスルホニル化してＯＴｆ基にする）。得られた中間体は、適切な求核試薬（例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、またはボロン酸塩）とカップリング（例えば、パラジウム触媒クロスカップリング）され、任意に追加の官能基変換が続き、化合物１９（式中、Ｒ２は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、または独立してハロゲンおよび（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－から選択される１～２個の基で任意に置換されたフェニルである）を得ることができる。

【０４３６】

【化７１】

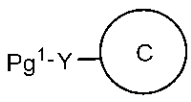
スキーム６



【０４３７】

スキーム６は、化合物１の合成の別の一般の方法（スキーム６において化合物２３として示される）を示し、環Ｃが存在するという条件で、Ｒ１、環Ａ、環Ｃ、およびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐｇ１は、アミノ保護基であり、Ｌは、窒素原子を介して環Ｃに結合しているＣ（＝Ｏ）であり、Ｌは、式Ｉについて定義されるとおり＊ＨＮＣ（＝Ｏ）である。化合物４－２（式中、Ｒ１は式Ｉに定義されるとおりであり、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）である）は、化合物２０（式中、環Ａは、式Ｉについて定義されるとおりであり、化合物２１を得て、各Ｒ Ｂは、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各Ｒ Ｂが結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリング（例えば、パラジウム触媒を用いた鈴木カップリング）され得る。化合物２１中のメチルエステルを加水分解して（例えば、ＮａＯＨなどの塩基性条件下で）、化合物２２を得ることができる。化合物２２は、化合物２３へ変換され得る。例えば、Ｌは、窒素原子を介して環Ｃに結合しているＣ（＝Ｏ）であり、２２は、式

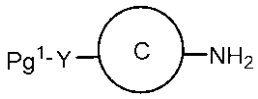
【化７２】



の試薬（式中、Ｙは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ１、ｈｅｔＣｙｃ２、ｈｅｔＣｙｃ３、またはｈｅｔＣｙｃ４であり、Ｐｇ１は、アミノ保護

基である）とのカップリングを通じて、２３に変換され得る。Ｌが＊ＨＮＣ（＝Ｏ）である場合の別の例では、２２は、式

【化７３】

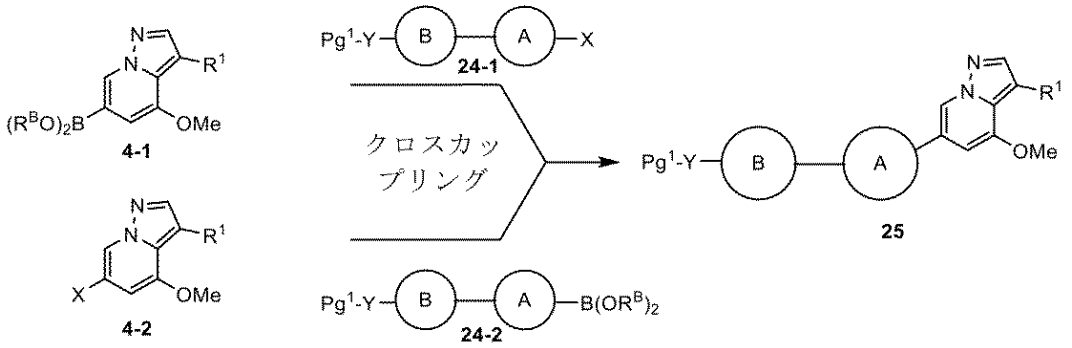


の試薬（式中、環Ｃが存在するという条件で、Ｙおよび環Ｃは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐｇ１は、アミノ保護基である）とのカップリングを通じて、２３に変換され得る。

【０４３８】

【化７４】

スキーム７



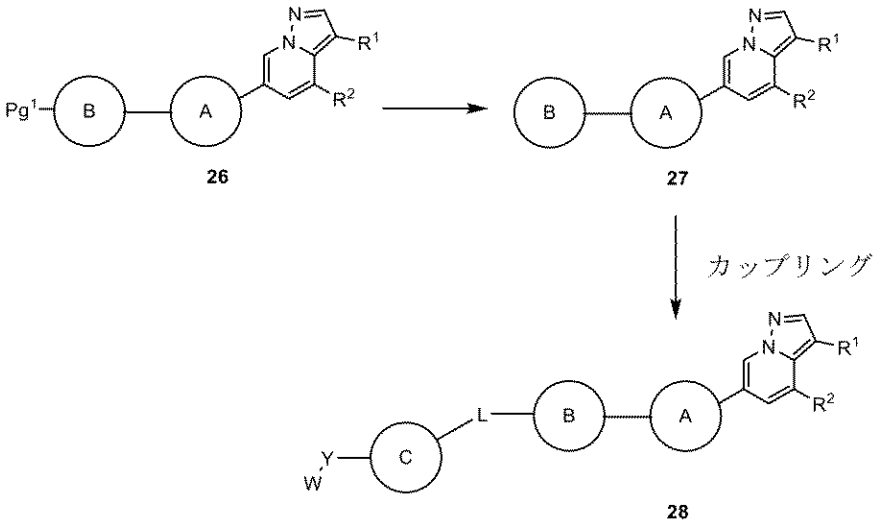
【０４３９】

スキーム７は、化合物１の合成の別の一般例（スキーム７において化合物２５として示される）を示し、Ｒ１、環Ａ、環Ｂ、およびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐｇ１は、アミノ保護基である。化合物４－１（式中、Ｒ１＝ＣＮまたはＣｌであり、各Ｒ^{B}は、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各Ｒ^{B}が結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）は、式２４－１の化合物（式中、環Ａ、環Ｂ、およびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）であり、Ｐｇ１は、アミノ保護基である）とカップリング（例えば、パラジウム触媒を使用した鈴木カップリング）され、化合物２５を得ることができる。あるいは、化合物２５は、４－２（式中、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）であり、Ｒ１＝ＣＮまたはＣｌである）と２４－２（式中、環Ａ、環Ｂ、およびＹは、式Ｉについて定義されるとおりであり、各Ｒ^{B}は、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各Ｒ^{B}が結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成し、Ｐｇ１は、アミノ保護基である）との間のカップリング（例えば、パラジウム触媒を使用した鈴木カップリング）を通じて調製することができる。

【０４４０】

【化７５】

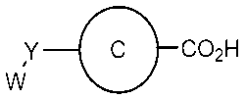
スキーム８



【０４４１】

スキーム８は、（スキーム７において化合物２８）として示される式Ｉの化合物の合成のための別の一般の方法を示し、環Ｃが存在するという条件で、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｃ、Ｙ、およびＷは、式Ｉについて定義されているとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、＊－ＮＨＳ（Ｏ）２－であるか、または存在しない。化合物２６（式中、Ｒ１、Ｒ２、および環Ａは、式Ｉについて定義されているとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、Ｐｇ１は、アミノ保護基である）は、脱保護され、化合物２７を得ることができる。化合物２７は、化合物２８へ変換され得る。非限定的な例として、ＬがＣ（＝Ｏ）である場合、化合物２７は、式

【化７６】

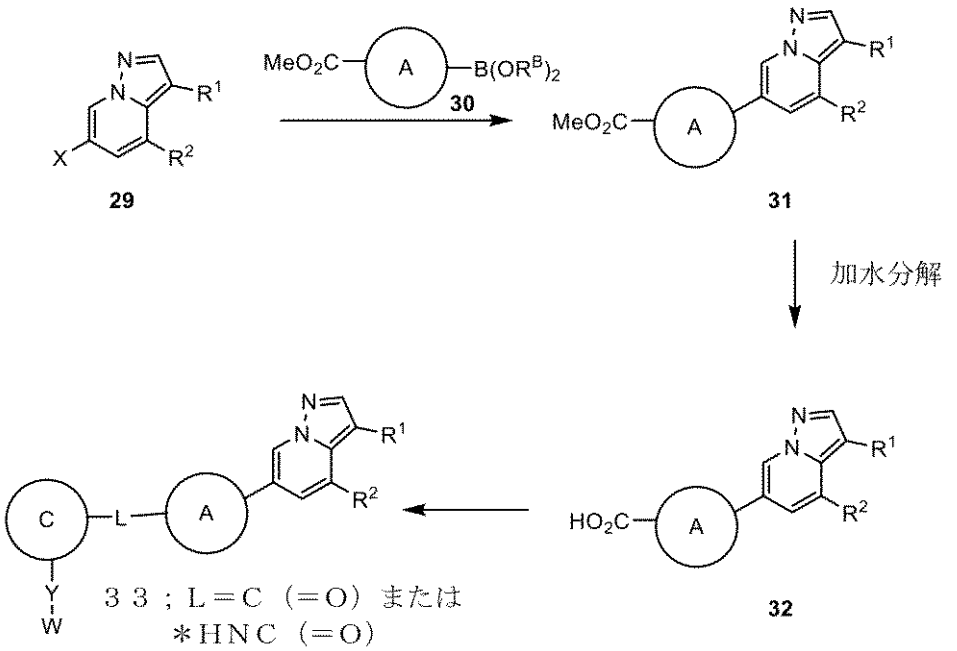


の化合物（式中、環Ｃが存在するという条件で、環Ｃは、式Ｉについて定義されるとおりであり、ＹおよびＷは、ミデカップリング試薬（ＨＡＴＵなど）の存在下で、式Ｉについて定義されるとおりである）と反応し得る。

【０４４２】

【化７７】

スキーム９



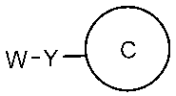
【０４４３】

スキーム９は、式Ｉの化合物の合成の別の一般の方法（スキーム６において化合物３３として示される）を示し、環Ｃが存在するという条件で、Ｒ１、Ｒ２（例えば、Ｒ２はＯＭｅである）、環Ａ、環Ｃ、Ｙ、およびＷは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｌは、窒素原子を介して環Ｃに結合しているＣ（＝Ｏ）であり、Ｌは、式Ｉについて定義されるとおり＊ＨＮＣ（＝Ｏ）である。化合物２９（式中、Ｒ１およびＲ２は、式Ｉに定義されるとおりであり、Ｘは、ハロ（例えば、Ｂｒ）である）は、化合物３０（式中、環Ａは、式Ｉについて定義されるとおりであり、各Ｒ^{B}は、独立してＨまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、あるいは各Ｒ^{B}が結合している原子と一緒になって（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリング（例えば、パラジウム触媒を用いた鈴木カップリング）され、化合物３１を得ることができる。化合物３１中のメチルエステルを加水分解して（例えば、ＮａＯＨなどの塩基性条件下で）、化合物３２を得ることができる。化合物３２は、化合物３３へ変換され得る。

【０４４４】

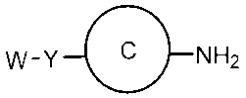
例えば、Ｌは、窒素原子を介して環Ｃに結合しているＣ（＝Ｏ）であり、２２は、式

【化７８】



の試薬（式中、ＹおよびＷは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{2}、ｈｅｔＣｙｃ^{3}、またはｈｅｔＣｙｃ^{4}である）とのカップリングを通じて、２３に変換され得る。Ｌが＊ＨＮＣ（＝Ｏ）である場合の別の例では、２２は、式

【化７９】



の試薬（式中、環Ｃが存在するという条件で（例えば、Ｃは、Ａｒ３である）、Ｙ、Ｗ、および環Ｃは、式Ｉについて定義されるとおりである）とのカップリングを通じて、２３に変換され得る。

【０４４５】

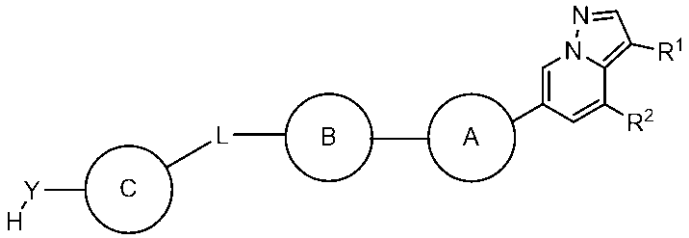
さらに、Ｙ＝ＮＭｅである式Ｉの化合物は、メチル化剤（例えば、ヨウ化メチル、例えば、塩基の存在下）との反応時に、Ｙ＝ＮＨである式Ｉの化合物から得ることができる。

【０４４６】

したがって、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスであって、

（ａ）式Ｉの化合物（式中、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｂ、Ｌ、環Ｃ、Ｙ、およびＷは、式Ｉについて定義されるとおりである）に対して、以下の式を有する化合物

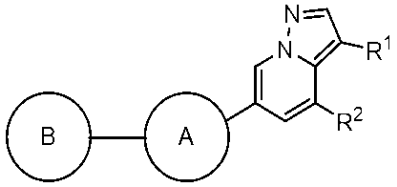
【化８０】



（式中、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｂ、Ｌ、環Ｃ、およびＹは、式Ｉについて定義されるとおりである）を官能化すること、または

（ｂ）式Ｉの化合物（式中、環Ｃが存在するという条件で、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｃ、Ｙ、およびＷは、式Ｉについて定義されているとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環であり、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－ＳＯ$_2$－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、＊－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－であるか、または存在しない）に対して、以下の式を有する化合物

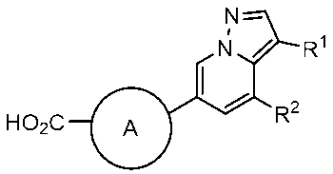
【化８１】



（式中、Ｒ１、Ｒ２、および環Ａは、式Ｉについて定義されるとおりであり、環Ｂは、１～２個の環窒素原子および０～１個の環酸素原子を有する４～８員単環式複素環、１～２個の環窒素原子を有する７～１１員架橋複素環、または２個の環窒素原子を有する７～１２員スピロ複素環である）を環Ｂで官能化すること、または

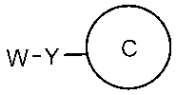
（ｃ）式Ｉの化合物（式中、環Ｂは、存在せず、Ｃが存在するという条件で、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、Ｃ、Ｙ、およびＷは、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｌは、窒素原子を介して環Ｃに結合しているＣ（＝Ｏ）であり、Ｌは、式Ｉについて定義されるとおり＊ＨＮＣ（＝Ｏ）である）に対して、以下の式を有する化合物を、

【化８２】

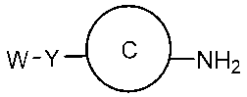


以下の式を有する化合物

【化８３】



（式中、環Ｃは、ｈｅｔＣｙｃ１、ｈｅｔＣｙｃ２、ｈｅｔＣｙｃ３、またはｈｅｔＣｙｃ４であり、ＷおよびＹは、式Ｉについて定義されるとおりである）もしくは
以下の式を有する化合物
【化８４】



（式中、環Ｃが存在するという条件で、環Ｃ、Ｙ、およびＷは、式Ｉについて定義されるとおりである）と反応させること、または
（ｄ）式Ｉの化合物（式中、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｌ、およびＷは、式Ｉについて定義されたとおりであり、ＹはＮＭｅである）に対して、式Ｉの化合物（式中、Ｒ１、Ｒ２、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｌ、およびＷは、式Ｉについて定義されたとおりであり、Ｙは、メチル化剤を含むＮＨである）を反応させ、
存在する場合、いずれの追加の保護基も除去し、任意にその薬学的に許容される塩を調製すること、を含むプロセスがさらに本明細書で提供される。

【０４４７】

本明細書で使用される「アミノ保護基」という用語は、化合物上の他の官能基で反応が行われている間にアミノ基をブロックまたは保護するために一般的に用いられる基の誘導体を指す。本明細書に記載のプロセスのうちのいずれかでの使用に好適な保護基の例としては、カルバメート、アミド、アルキルおよびアリール基、イミン、ならびに除去されて所望のアミン基を再生することができる多くのＮ－ヘテロ原子誘導体が挙げられる。アミノ保護基の非限定的な例は、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（「Ｂｏｃ」）、ベンジルオキシカルボニル（「ＣＢｚ」）、および９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（「Ｆｍｏｃ」）である。これらの基、および他の保護基のさらなる例は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，ｅｔ ａｌ．Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００６に見出される。

【０４４８】

一般に、ＦＧＦＲ受容体（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４）は、３つの細胞外免疫グロブリン様（免疫グロブリン）ドメイン、疎水性膜貫通ドメイン、およびキナーゼ挿入ドメイン、続いて、細胞質ｃ末端テールによって分割された細胞内チロシンキナーゼドメインを含むいくつかの共通の構造的特徴を共有する（Ｊｏｈｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６０：１－４０，１９９３；およびＷｉｌｋｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．５：５００－５０７，１９９５）。ＦＧＦＲ１において、キナーゼ挿入ドメインは、ＦＧＦＲ１のアルファＡ１アイソフォーム（配列番号１）の位置５８２から５９５に及ぶ。ＦＧＦＲ２において、キナーゼ挿入ドメインは、ＦＧＦＲ２ ＩＩＩｃアイソフォーム（配列番号３）の位置５８５から５９８に及ぶ。ＦＧＦＲ３において、キナーゼ挿入ドメインは、ＦＧＦＲ３ ＩＩＩｃアイソフォーム（配列番号５）の位置５７６から５８９に及ぶ。ＦＧＦＲ４において、キナーゼ挿入ドメインは、ＦＧＦＲ４アイソフォーム１（配列番号７）の位置５７１から５８４に及ぶ。ＦＧＦＲのｃ末端テールは、チロシンキナーゼドメインの末端の後に始まり、タンパク質のｃ末端まで伸びる。各ＦＧＦＲのいくつかのアイソフォームが特定されており、それらのｍＲＮＡの選択的スプライシングの結果である（Ｊｏｈｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１１：４６２７－４６３４，１９９５；およびＣｈｅｌｌａｉ

ａｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９：１１６２０－１１６２７，１９９４）。ＦＧＦＲ１の例示的な野生型アイソフォームの例示的なアミノ酸配列は、配列番号１（ＦＧＦＲ１のαＡ１アイソフォームとも呼ばれる）および配列番号２（ＦＧＦＲ１のαＢ１アイソフォームとも呼ばれる）である。ＦＧＦＲ２の例示的な野生型アイソフォームの例示的なアミノ酸配列は、配列番号３（ＦＧＦＲ２のＩＩＩｃアイソフォームとも呼ばれる）および配列番号４（ＦＧＦＲ２のＩＩＩｂアイソフォームとも呼ばれる）である。ＦＧＦＲ３の例示的な野生型アイソフォームの例示的なアミノ酸配列は、配列番号５（ＦＧＦＲ３のＩＩＩｃアイソフォームとも呼ばれる）および配列番号６（ＦＧＦＲ３のＩＩＩｂアイソフォームとも呼ばれる）である。ＦＧＦＲ４の例示的な野生型アイソフォームの例示的なアミノ酸配列は、配列番号７（ＦＧＦＲ４のアイソフォーム１とも呼ばれる）および配列番号８（ＦＧＦＲ４のアイソフォーム２とも呼ばれる）である。これらのアミノ酸配列を図１に示す。

【０４４９】

本明細書で定義されるように、ＦＧＦＲタンパク質の「ｃ末端テール」は、配列番号１のアミノ酸７５６、配列番号３のアミノ酸７５９、配列番号５の７５０、または配列番号７の７４５に対応するアミノ酸で始まり、タンパク質のｃ末端で終わる。

【０４５０】

この選択的スプライシングから生じる受容体バリアントのいくつかは、異なるリガンド結合特異性および親和性を有する（Ｚｉｍｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：７８９９－７９０３，１９９３；Ｃｈｅｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９１：９８９－９９３，１９９４；およびＭｉｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８９：２４６－２５０，１９９２）。ＦＧＦＲタンパク質のタンパク質配列およびＦＧＦＲタンパク質をコードする核酸は、当該技術分野で既知である。

【０４５１】

本明細書でＦＧＦＲ置換を説明するために使用されるアミノ酸位置は、一般に、特定の配列番号に対応するように指定される。特定の配列番号が指定されない場合、参照されるアミノ酸位置は、指定されたＦＧＦＲの最初の配列番号（すなわち、ＦＧＦＲ１については配列番号１、ＦＧＦＲ２については配列番号３、ＦＧＦＲ３については配列番号５、またはＦＧＦＲ４については配列番号７）からのものであると理解されるべきである。同じＦＧＦＲの異なるアイソフォーム（例えば、配列番号１が指定されている場合は配列番号２）または異なるＦＧＦＲ（例えば、ＦＧＦＲ１が指定されている場合はＦＧＦＲ２）における「対応する」アミノ酸位置（または置換）は、目的のタンパク質配列間で配列アラインメントを実施することによって特定され得る。場合によっては、アラインメントによって特定される対応するアミノ酸位置がない。いくつかの非限定的な対応するアミノ酸位置が、表ＢＡ、ＢＤ、およびＢＥに提供されている。これらの表のいずれかにおいて対応するアミノ酸位置がないことは、必ずしも対応するアミノ酸位置が存在しないことを意味するわけではない。

【０４５２】

ＦＧＦＲによるシグナル伝達は、細胞増殖、生存、遊走、および分化などの重要な生物学的プロセスを調節する。ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性、もしくはそれらのレベルの調節不全は、多くの種類のがんと関連している。例えば、ＦＧＦＲの調節不全は、ＦＧＦＲ遺伝子の過剰発現、ＦＧＦＲ遺伝子の増幅、活性化変異（例えば、点変異またはトランケーション）、およびＦＧＦＲ融合タンパク質につながる染色体再配列などの複数のメカニズムによって起こり得る。ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性、もしくはそれらのレベルの調節不全は、様々な異なるＦＧＦＲ関連がんの発症をもたらす（または部分的に引き起こす）可能性がある。ＦＧＦＲ関連がんのタイプ、およびＦＧＦＲ関連がんの発症を引き起こす（または部分的に引き起こす）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性、もしくはそれらのレベルの調節不全の非限定的な例は、表ＢＡ～ＢＤに列挙

する。
【０４５３】
「ＦＧＦＲ」または「ＦＧＦＲタンパク質」という用語は、本明細書に記載のＦＧＦＲタンパク質のいずれか（例えば、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４タンパク質、またはそれらのアイソフォーム）を含む。
【０４５４】
「ＦＧＦＲ遺伝子」という用語は、本明細書に記載のＦＧＦＲ遺伝子のいずれか（例えば、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３遺伝子、またはＦＧＦＲ４遺伝子）を含む。
【０４５５】
ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ３の阻害剤として作用する試験化合物の能力は、実施例Ａ～Ｅに記載されるアッセイにより実証され得る。機能的パラメータ（例えば、ＩＣ５０値、ｋｏｂｓ値）を表ＥＡ～ＥＥに示す。
【０４５６】
式Ｉの化合物は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ３を阻害することが見出されており、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４の阻害剤で治療することができる疾患および障害、例えば、ＦＧＦＲ関連疾患および障害、例えば、血液がんおよび固形腫瘍を含むがんなどの増殖性障害を治療するために有用であると考えられている。
【０４５７】
特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、本明細書に定義される疾患および障害（例えば、がん）を予防するのに有用である。
【０４５８】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ３の共有結合阻害剤である。共有結合阻害剤は、一般に医学分野で知られている（例えば、Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ．Ｄｉｓｃ．，１０（４）：３０７－３１７，２０１１；Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．Ｔｏｄａｙ ２３（３）：７２７－７３５，２０１８を参照のこと）。場合によっては、共有結合阻害剤は、標的タンパク質に可逆的に結合できる結合部分と、標的タンパク質のシステインと反応して阻害剤と標的タンパク質のシステイン残基との間に共有結合を形成する反応基とを含む。共有結合は、可逆的または不可逆的であり得る。場合によっては、反応基は、対象による阻害剤の代謝活性化を通じて曝露され得る。
【０４５９】
したがって、いくつかの態様では、本開示は、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物であるＦＧＦＲ阻害剤を提供する。そのような化合物の例としては、式Ｉの化合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示は、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質は、ＦＧＦＲ３タンパク質である。いくつかの実施形態では、システイン残基は、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。例えば、本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物は、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物であり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ＦＧＦＲタンパク質のｃ末端テールのシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質は、ＦＧＦＲ２タンパク質である。いくつかの実施形態では、システイン残基は、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。例えば、本明細書の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物は、ＦＧＦＲタンパク質のｃ末端テールのシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物であり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物は、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステイン

残基、またはＦＧＦＲタンパク質のｃ末端テールのシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物であり得る。タンパク質と化合物（例えば、式Ｉの化合物）との間の共有結合は、当該技術分野で既知である任意の方法によって決定することができる。例えば、ウォッシュアウト実験は、タンパク質からの過剰な化合物の除去（例えば、透析またはゲル濾過による）が、タンパク質の活性の回復をもたらさないことを示すことができる。別の例として、タンパク質の無傷の質量を質量分析によって測定することができ、タンパク質および共有結合した化合物の質量をこの技術を使用して決定することができる。共有化合物に結合したタンパク質の質量は、化合物を含まないタンパク質の質量よりも大きくなる。別の例として、標的タンパク質からのペプチドの質量は、質量分析を使用して決定することができ、化合物によって共有結合されるペプチドの質量は、共有結合した化合物を含まないペプチドの質量よりも大きくなる。別の例として、共有結合は、Ｘ線結晶構造解析を使用して視覚化することができる。

【０４６０】

したがって、いくつかの態様では、本開示は、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成する化合物であるＦＧＦＲ阻害剤を提供する。そのような化合物の例としては、式Ｉの化合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示は、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステイン残基と共有結合を形成する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質は、ＦＧＦＲ３タンパク質である。いくつかの実施形態では、システイン残基は、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。例えば、本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成する化合物は、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステイン残基と共有結合を形成する化合物であり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ＦＧＦＲタンパク質のｃ末端テールのシステイン残基と共有結合を形成する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質は、ＦＧＦＲ２タンパク質である。いくつかの実施形態では、システイン残基は、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。例えば、本明細書の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成する化合物は、ＦＧＦＲタンパク質のｃ末端テールのシステイン残基と共有結合を形成する化合物であり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成する化合物は、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステイン残基、またはＦＧＦＲタンパク質のｃ末端テールのシステイン残基と共有結合を形成する化合物であり得る。

【０４６１】

一態様では、本開示は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して選択的である式ＩのＦＧＦＲ３阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、そのような阻害剤は、ＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステインと共有結合を形成することができる。いくつかの実施形態では、そのような阻害剤は、ＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステインと共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。

【０４６２】

一態様では、本開示は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して選択的である式ＩのＦＧＦＲ２阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、そのような阻害剤は、ＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールのシステインと共有結合を形成することができる。いくつかの実施形態では、そのような阻害剤は、ＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールのシステインと共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。

【０４６３】
別の態様では、本開示は、ＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステインを介して分子に共有結合した阻害ＦＧＦＲ３タンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。いくつかの実施形態では、分子は、式Ｉの化合物である。いくつかの実施形態では、分子は、少なくとも約３倍（例えば、４、５、少なくとも約６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して選択的である。
【０４６４】
別の態様では、本開示は、ＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールのシステインを介して分子に共有結合した阻害ＦＧＦＲ２タンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。いくつかの実施形態では、分子は、式Ｉの化合物である。いくつかの実施形態では、分子は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して選択的である。
【０４６５】
別の態様では、本開示はまた、システインに共有結合した式Ｉの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、システインは、タンパク質のキナーゼ挿入ドメインにある。いくつかの実施形態では、システインは、タンパク質のｃ末端テールにある。いくつかの実施形態では、タンパク質は、ＦＧＦＲタンパク質である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、ＦＧＦＲ３タンパク質である。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。いくつかの実施形態では、システインは、ＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインにある。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して選択的である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、ＦＧＦＲ２タンパク質である。いくつかの実施形態では、システインは、ＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールにある。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して選択的である。
【０４６６】
別の態様では、本開示は、式Ｉの化合物に共有結合した阻害キナーゼタンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、阻害キナーゼタンパク質は、キナーゼタンパク質のシステインを介して式Ｉの化合物に共有結合する。いくつかの実施形態では、キナーゼタンパク質は、チロシンキナーゼである。いくつかの実施形態では、キナーゼタンパク質は、ＦＧＦＲタンパク質である。いくつかの実施形態では、キナーゼタンパク質は、ＦＧＦＲ３タンパク質である。いくつかの実施形態では、システインは、ＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインにあるシステインである。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。いくつかの実施形態では、キナーゼタンパク質は、ＦＧＦＲ２タンパク質である。いくつかの実施形態では、システインは、ＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールにあるシステインである。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。
【０４６７】
別の態様では、本開示は、化合物がＦＧＦＲタンパク質中のシステインと共有結合を形成する、式Ｉの化合物を提供する。本開示はまた、化合物がＦＧＦＲタンパク質中のシステインと共有結合を形成することができる、式Ｉの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、システインは、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼ挿入ドメインにあるシステイン、ま

たはＦＧＦＲタンパク質のｃ末端テールにあるシステインである。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して選択的である。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して選択的である。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。

【０４６８】

別の態様では、本開示は、化合物がＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステインと共有結合を形成する、式Ｉの化合物を提供する。本開示はまた、化合物がＦＧＦＲ３タンパク質のキナーゼ挿入ドメインのシステインと共有結合を形成することができる、式Ｉの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して選択的である。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応する。

【０４６９】

別の態様では、本開示は、化合物がＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールのシステインと共有結合を形成する、式Ｉの化合物を提供する。本開示はまた、化合物がＦＧＦＲ２タンパク質のｃ末端テールのシステインと共有結合を形成することができる、式Ｉの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも約３倍（例えば、少なくとも約４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、２００、５００、１０００倍、またはそれ以上）ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して選択的である。いくつかの実施形態では、システインは、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応する。

【０４７０】

特定の実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成することができる化合物は、本明細書で定義される疾患または障害（例えば、がん）を予防するのに有用である。特定の実施形態では、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基と共有結合を形成する化合物は、本明細書で定義される疾患または障害（例えば、がん）を予防するのに有用である。

【０４７１】

本明細書で使用される場合、「システインを介して分子に共有結合した阻害ＦＧＦＲタンパク質」は、分子が、実施例Ａ、Ｂ、Ｄ、またはＥに記載されるアッセイのいずれかによって決定されるような、約５００ｎＭ未満のＩＣ５０値を有することを意味する。

【０４７２】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、強力かつ選択的なＦＧＦＲ阻害を示す。例えば、本明細書に提供される化合物は、関連キナーゼに対する最小の活性と共に、例えば、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合、およびゲートキーパー変異（配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＦもしくはＶ５６４Ｉ、配列番号５のＶ５５５Ｍ、または配列番号７のＶ５５０Ｌ、Ｖ５５０Ｍ、もしくはＶ５５０Ｅに対応）を含む活性化変異またはＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性変異を含むＦＧＦＲ遺伝子によってコードされる野生型ＦＧＦＲおよびＦＧＦＲキナーゼに対してナノモル濃度での効力を示す。

【０４７３】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、ＦＧＦＲ融合タンパク質（例えば、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３またはＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１を含むがこれらに限定されない、本明細書に記載のＦＧＦＲ融合タンパク質のいずれか）

をコードするＦＧＦＲ遺伝子によってコードされる変質ＦＧＦＲ融合タンパク質に対するナノモル濃度での効力を示し、ＦＧＦＲ遺伝子は、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性変異（例えば、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４Ｆ、配列番号５のＶ５５５Ｍ、または配列番号７のＶ５５０Ｌ、Ｖ５５０Ｍ、もしくはＶ５５０Ｅに対応する変異を含むが、これらに限定されない本明細書に記載のＦＧＦＲ変異のいずれか）を含み、その結果、変質ＦＧＦＲタンパク質は、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性アミノ酸置換または欠失の存在によりＦＧＦＲキナーゼ耐性を示す、ＦＧＦＲ融合タンパク質である。非限定的な例としては、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３－Ｖ５５５ＭおよびＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１－Ｖ５６４Ｆが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ＦＧＦＲ変異（例えば、ＦＧＦＲ２　Ｎ５４９ＫまたはＦＧＦＲ３　Ｎ５４０Ｋを含むがこれらに限定されない本明細書に記載のＦＧＦＲ変異のいずれか）を含み、およびＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性変異（例えば、ＦＧＦＲ１　Ｎ５４６Ｋ、ＦＧＦＲ２　Ｋ６５９Ｅ、またはＦＧＦＲ３　Ｖ５５５Ｍを含むがこれらに限定されない本明細書に記載のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性変異のいずれか）を含み、その結果、変質ＦＧＦＲタンパク質は、ＦＧＦＲ変異（例えば、ＦＧＦＲ一次変異）によって引き起こされたＦＧＦＲ置換を含み、および変質ＦＧＦＲタンパク質は、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性アミノ酸置換または欠失の存在によりＦＧＦＲキナーゼ耐性を示す、ＦＧＦＲ遺伝子によってコードされた変質ＦＧＦＲタンパク質に対してナノモル濃度での効力を示す。

【０４７４】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、ＦＧＦＲキナーゼを選択的に標的とする。例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼまたは非キナーゼ標的よりもＦＧＦＲキナーゼを選択的に標的とすることができる。

【０４７５】

本明細書で使用される場合、第２の標的に対して第１の標的に対する化合物の「選択性」は、化合物が第２の標的よりも第１の標的においてより強力な活性を有することを意味する。倍数選択性は、当該技術分野で既知である任意の方法によって計算することができる。例えば、倍数選択性は、第２の標的（例えば、ＦＧＦＲ１）に対する化合物のＩＣ５０値を、第１の標的（例えば、ＦＧＦＲ２またはＦＧＦＲ３）に対する同じ化合物のＩＣ５０値で割ることによって計算することができる。ＩＣ５０値は、当該技術分野で既知の任意の方法によって決定することができる。例えば、ＩＣ５０値は、実施例Ａ、Ｂ、Ｄ、またはＥに記載の方法のいずれかによって決定することができる。別の例として、倍数選択性は、第１の標的（例えば、ＦＧＦＲ２またはＦＧＦＲ３）に対する共有結合修飾の観察された速度（例えば、ｋｏｂｓ値）を、第２の標的（例えば、ＦＧＦＲ１）に対するｋｏｂｓ値で割ることによって計算することができる。ｋｏｂｓ値は、当該技術分野で既知の任意の方法によって決定することができる。例えば、ｋｏｂｓ値は、実施例Ｃに記載の方法によって決定することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、最初に、第１の標的に対して５００ｎＭ未満の活性を有すると決定される。いくつかの実施形態では、化合物は、第２の標的に対して５００ｎＭ未満の活性を有することが最初に決定される。

【０４７６】

別の例として、ｋｏｂｓ値は、以下のとおり決定することができる。ＬＣＭＳアッセイは、無傷のＦＧＦＲ１またはＦＧＦＲ３タンパク質の経時的な共有結合修飾の程度を決定するために使用される。タンパク質は、最初に、部分的なアッセイ緩衝液［２５．０ｍＭのＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）ｐＨ７．５、１５０．０ｍＭのＮａＣｌ、５．０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、０．５ｍＭのトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、および１０．０ｍＭのオクチルβ－Ｄ－グルコピラノシド（β－ＯＧ）］中の２倍の濃度に希釈される。化合物の希釈は、３つのステップで実施される。全ては最初にジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中、最終アッセイ濃度の２５倍に等しい濃度に希釈される。次に、最終濃度がアッセイ濃度の２倍および８％（ｖ：ｖ）ＤＭＳＯになるように、初期ストックを部分的なアッセイ緩衝液中の１２．

５倍に希釈する。アッセイは、１０μＬの２倍の化合物を１０μＬの２倍のタンパク質に最終希釈することによって開始される。最終アッセイ緩衝液条件は、２５．０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、１５０．０ｍＭのＮａＣｌ、５．０ｍＭの$MgCl_2$、０．５ｍＭのＴＣＥＰ、および１０．０ｍＭのβ－ＯＧ、０．４％のＤＭＳＯである。最終的なタンパク質および化合物の濃度は、０．５μＭのタンパク質および０．０または３．０μＭのいずれかの化合物である。０．０μＭの化合物（ＤＭＳＯ対照）試料をツールとして使用して、アッセイ中のタンパク質の安定性を評価し、データ処理段階で試料全体の質量分析シグナルを正規化する。タンパク質および化合物の反応を様々な時間進行させ、適切なインキュベーションに達したら、２０μＬの０．４％ギ酸を添加して反応をクエンチする。次に、クエンチされた反応を、陽イオンモードのＡｇｉｌｅｎｔ　６５２０ＡまたはＡｇｉｌｅｎｔ　６５４５ＸＴ　ＥＳＩ－ＱＴＯＦ質量分析計のいずれかで分析する。

【０４７７】

反応物は、０．１％ギ酸：アセトニトリル＋０．１％ギ酸（８５：１５％）の溶媒システムを実行するＡｇｉｌｅｎｔ　Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　Ｃ３カラムに注入される。１５％～９５％のアセトニトリル＋０．１％ギ酸を１分間流して勾配を展開する。質量分析データは、勾配全体を通して収集される。次に、タンパク質シグナルは、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｍａｓｓｈｕｎｔｅｒソフトウェアを使用して自動的にデコンボリューションされる。デコンボリューションされた質量シグナルは、さらなる処理および正規化のためにＴｉｂｃｏ　Ｓｐｏｔｆｉｒｅデータ分析プログラムにエクスポートされる。

【０４７８】

データ分析は、５つのステップを含む。最初に、「ＤＭＳＯ対照」のシグナルを分析して、各時点で未修飾のＦＧＦＲ１またはＦＧＦＲ３に関連するシグナルのパーセントを決定する。次に、共有結合修飾に関連するシグナルのパーセントが決定される。第三に、平均的な非修飾「ＤＭＳＯ対照」シグナルを使用して、各時点で修飾タンパク質シグナルを正規化する。この正規化された値は、「正規化された制御パーセント」またはＰＯＣと呼ばれる。経時的に増加するＰＯＣ値は、経時的に増加する修飾を示すタンパク質と一致している。

【数１】

$$POC = \frac{\text{修飾\%}}{\text{未修飾対照\%}} \times 100$$

$k_{obs.}$

ＰＯＣ値は、標準の指数関数的成長モデルに再適合され、タンパク質の修飾の観察された速度（）をもたらす。

【数２】

$$POC = [\quad \text{修飾\%} \quad]_o \times e^{-k_{obs.}t}$$

式中、

【数３】

$POC =$　正規化されたＰＯＣ値

$[\quad \text{修飾\%} \quad]_o =$　　修飾タンパク質の初期量（%）

$k_{obs.} =$　観察された速度（分$^{-1}$）

$t =$　時間(分)

【０４７９】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼに対する少なくとも３０倍の選択性を示す。例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼに対する少なくとも４０倍の選択性、少なくとも５０倍の選択性、少なくとも６０倍の選択性、少なくとも７０倍の選択性、少なくとも８０倍の選択性、少なくとも９０倍の選択性、少なくとも１００倍の選択性、少なくとも２００倍の選択性、少なくとも３００倍の選択性、少なくとも４００倍の選択性、少なくとも５００倍の選択性、少なくとも６００倍の選択性、少なくとも７００倍の選択性、少なくとも８００倍の選択性、少なくとも９００倍の選択性、または、少なくとも１０００倍の選択性を示す。いくつかの実施形態では、別のキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、細胞アッセイ（例えば、本明細書に提供される細胞アッセイ）で測定される。
【０４８０】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、ＫＤＲキナーゼ（例えば、ＶＥＧＦＲ２）に優るＦＧＦＲキナーゼの選択性を示し得る。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、活性化変異またはＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性変異（例えば、ゲートキーパー変異体）を含むＦＧＦＲ遺伝子によりコードされるＦＧＦＲキナーゼの効力を失うことなく観察される。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼに優る選択性は、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３の阻害と比較して、少なくとも１０倍（例えば、少なくとも４０倍の選択性、少なくとも５０倍の選択性、少なくとも６０倍の選択性、少なくとも７０倍の選択性、少なくとも８０倍の選択性、少なくとも９０倍の選択性、少なくとも１００倍の選択性、少なくとも１５０倍の選択性、少なくとも２００倍の選択性、少なくとも２５０倍の選択性、少なくとも３００倍の選択性、少なくとも３５０倍の選択性、または少なくとも４００倍の選択性）である（例えば、化合物は、ＫＤＲよりもＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３に対してより強力である）。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、約３０倍である。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、少なくとも１００倍である。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、少なくとも１５０倍である。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、少なくとも４００倍である。いかなる理論に縛られることなく、強力なＫＤＲキナーゼ阻害は、ＦＧＦＲを標的とするマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）の共通の特徴であり、そのような化合物で観察される用量制限毒性の原因であり得ると考えられている。
【０４８１】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、オーロラＢキナーゼ（例えば、ＶＥＧＦＲ２）に優るＦＧＦＲキナーゼの選択性を示し得る。いくつかの実施形態では、オーロラＢキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、活性化変異またはＦＧＦＲキナーゼ阻害剤耐性変異（例えば、ゲートキーパー変異体）を含むＦＧＦＲ遺伝子によりコードされるＦＧＦＲキナーゼの効力を失うことなく観察される。いくつかの実施形態では、オーロラＢキナーゼに優る選択性は、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３の阻害と比較して、少なくとも１０倍（例えば、少なくとも４０倍の選択性、少なくとも５０倍の選択性、少なくとも６０倍の選択性、少なくとも７０倍の選択性、少なくとも８０倍の選択性、少なくとも９０倍の選択性、少なくとも１００倍の選択性、少なくとも１５０倍の選択性、少なくとも２００倍の選択性、少なくとも２５０倍の選択性、少なくとも３００倍の選択性、少なくとも３５０倍の選択性、または少なくとも４００倍の選択性）である（例えば、化合物は、ＫＤＲよりもＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３に対してより強力である）。いくつかの実施形態では、オーロラＢキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、約３０倍である。いくつかの実施形態では、オーロラＢキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、少なくとも１００倍である。いくつかの実施形態では、オーロラＢキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、少なくとも１５０倍である。いくつかの実施

形態では、オーロラＢキナーゼに優るＦＧＦＲキナーゼの選択性は、少なくとも４００倍である。いかなる理論に縛られることなく、強力なＫＤＲキナーゼ阻害は、ＦＧＦＲを標的とするマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）の共通の特徴であり、そのような化合物で観察される用量制限毒性の原因であり得ると考えられている。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、第２のＦＧＦＲファミリーメンバー（例えば、ＦＧＦＲ１またはＦＧＦＲ４）に優る第１のＦＧＦＲファミリーメンバー（例えば、ＦＧＦＲ２またはＦＧＦＲ３）の選択性を示し得る。いくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲファミリーメンバーに優る第１のＦＧＦＲファミリーメンバーの選択性は、第１のＦＧＦＲファミリーメンバーに対する効力の喪失、またはその活性化もしくは耐性変異なしに観察される。いくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲファミリーメンバーに優る選択性は、第１のＦＧＦＲファミリーメンバーの阻害と比較して、少なくとも１０倍（例えば、少なくとも４０倍の選択性、少なくとも５０倍の選択性、少なくとも６０倍の選択性、少なくとも７０倍の選択性、少なくとも８０倍の選択性、少なくとも９０倍の選択性、少なくとも１００倍の選択性、少なくとも１５０倍の選択性、少なくとも２００倍の選択性、少なくとも２５０倍の選択性、少なくとも３００倍の選択性、少なくとも３５０倍の選択性、または少なくとも４００倍の選択性）である（例えば、化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対してより強力である）。いくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲファミリーメンバーに優る第１のＦＧＦＲファミリーメンバーの選択性は、約３０倍である。いくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲファミリーメンバーに優る第１のＦＧＦＲファミリーメンバーの選択性は、少なくとも１００倍である。いくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲファミリーメンバーに優る第１のＦＧＦＲファミリーメンバーの選択性は、少なくとも１５０倍である。いくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲファミリーメンバーに優る第１のＦＧＦＲファミリーメンバーの選択性は、少なくとも４００倍である。いかなる理論に縛られることなく、ＦＧＦＲ１に優る選択性は、その阻害に関連する副作用（例えば、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症））を低減することができると考えられている。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１　Ｖ５６１Ｍの阻害は、野生型ＦＧＦＲ１について観察されたものと同様である。例えば、Ｖ５６１Ｍの阻害は、野生型ＦＧＦＲ１の阻害の約２倍（例えば、約５倍、約７倍、約１０倍）以内である（例えば、化合物は野生型ＦＧＦＲ１およびＶ５６１Ｍに対して同様に強力である）。いくつかの実施形態では、別のキナーゼと比べて、野生型またはＶ５６１Ｍ　ＦＧＦＲ１キナーゼに対する選択性は、酵素アッセイ（例えば、本明細書に提供される酵素アッセイ）で測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、ＦＧＦＲ１変異細胞に対して選択的な細胞毒性を示す。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ２　Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆの阻害は、野生型ＦＧＦＲ２について観察されたものと同様である。例えば、Ｖ５６５ＩまたはＶ５６５Ｆの阻害は、野生型ＦＧＦＲ２の阻害の約２倍（例えば、約５倍、約７倍、約１０倍）以内である（例えば、化合物は野生型ＦＧＦＲ２およびＶ５６５ＩまたはＶ５６５Ｆに対して同様に強力である）。いくつかの実施形態では、別のキナーゼと比べて、野生型またはＶ５６５ＩもしくはＶ５６５Ｆ　ＦＧＦＲ２キナーゼに対する選択性は、酵素アッセイ（例えば、本明細書に提供される酵素アッセイ）で測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、ＦＧＦＲ２変異細胞に対して選択的な細胞毒性を示す。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ３　Ｖ５５５Ｍの阻害は、野生型ＦＧＦＲ３について観察されたものと同様である。例えば、Ｖ５５５Ｍの阻害は、野生型ＦＧＦＲ３の阻害の約２倍（例えば、約５倍、約７倍、約１０倍）以内である（例えば、化合物は野生型ＦＧ

ＦＲ３およびＶ５５５Ｍに対して同様に強力である）。いくつかの実施形態では、別のキナーゼと比べて、野生型またはＶ５５５Ｍ　ＦＧＦＲ３キナーゼに対する選択性は、酵素アッセイ（例えば、本明細書に提供される酵素アッセイ）で測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、ＦＧＦＲ３変異細胞に対して選択的な細胞毒性を示す。

【０４８６】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、脳および／または中枢神経系（ＣＮＳ）浸透性を呈する。そのような化合物は、血液脳関門を通過し、脳および／または他のＣＮＳ構造のＦＧＦＲキナーゼを阻害することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、治療有効量で血液脳関門を通過することができる。例えば、がん（例えば、ＦＧＦＲに関連する脳またはＣＮＳのがんなどのＦＧＦＲ関連がん）を有する対象の治療には、対象への化合物の投与（例えば、経口投与）が含まれ得る。いくつかのかかる実施形態では、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍の治療に有用である。例えば、ＦＧＦＲ関連の原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍である。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、高ＧＩ吸収、低クリアランス、および薬物間相互作用の低い可能性のうちの１つ以上を示す。

【０４８８】

式Ｉの化合物は、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤で治療することができる疾患および障害、例えば、ＦＧＦＲ関連の疾患および障害、例えば、血液がんおよび固体腫瘍、血管新生関連の障害および発達障害（例えば軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）を含む、がんなどの増殖性障害を治療するために有用である。

【０４８９】

本明細書で使用される場合、「予防する」という用語は、本明細書に記載の疾患もしくは状態、またはその症状の全体もしくは一部の再発または拡大の予防を意味する。

【０４９０】

本明細書で使用される、名詞の前の単語「ａ」は、特定の名詞のうちの１つ以上を表す。例えば、「細胞（ａ　ｃｅｌｌ）」という句は、「１つ以上の細胞」を表す。

【０４９１】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、治療的処置または緩和的処置を指す。有益なまたは望ましい臨床結果には、検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、疾患または障害または状態に関連する症状の全体的または部分的な緩和、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち、悪化していない）状態、疾患進行の遅延もしくは緩徐化、疾患状態（例えば、疾患の１つ以上の症状）の改善または緩和、および寛解（部分的であるか全体的であるかにかかわらず）が含まれるが、これらに限定されない。「治療」は、治療を受けていない場合に予想される生存期間と比較した生存期間の延長も意味し得る。

【０４９２】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」、または「患者」という用語は、互換的に使用され、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療および／または予防される疾患または障害の少なくとも１つの症状を経験しているおよび／または呈している。いくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがん（ＦＧＦＲ関連がん）を有するとして特定または診断される（例えば、規制当局承認の、例えばＦＤＡ承認の、アッセイまたはキットを使用して決定される）。いくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベ

ルの調節不全が陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局承認のアッセイまたはキットを使用して決定される）。対象は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全が陽性である腫瘍を有する対象であり得る（例えば、規制当局承認の、例えばＦＤＡ承認の、アッセイまたはキットを使用して陽性であると特定される）。対象は、その腫瘍がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはその発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するものであり得る（例えば、腫瘍が、規制当局承認の、例えばＦＤＡ承認の、アッセイまたはキットを使用してそうであると特定される）。いくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（および任意で、その臨床記録は、対象が、本明細書で提供される組成物のいずれかで治療されるべきであることを示す）。いくつかの実施形態では、患者は、小児患者である。いくつかの実施形態では、患者は、子宮内にいる。

【０４９３】

本明細書で使用される「小児患者」という用語は、診断または治療の時点で２１歳未満の患者を指す。「小児」という用語は、以下：新生児（出生～生後１ヶ月まで）、乳幼児（１ヶ月～２歳まで）、児童（２歳～１２歳まで）、および青少年（１２歳～２１歳まで（２２歳の誕生日まで、ただし２２歳の誕生日を除く））を含む様々な下位集団にさらに分けることができる。Ｂｅｒｈｍａｎ ＲＥ，Ｋｌｉｅｇｍａｎ Ｒ，Ａｒｖｉｎ ＡＭ，Ｎｅｌｓｏｎ ＷＥ．Ｎｅｌｓｏｎ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９６；Ｒｕｄｏｌｐｈ ＡＭ，ｅｔ ａｌ．Ｒｕｄｏｌｐｈ’ｓ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，２１ｓｔ Ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２；およびＡｖｅｒｙ ＭＤ，Ｆｉｒｓｔ ＬＲ．Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２ｎｄ Ｅｄ．Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ：Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ；１９９４。いくつかの実施形態では、小児患者は、出生～生後２８日まで、生後２９日～２歳未満、２歳～１２歳未満、または１２歳～２１歳（２２歳の誕生日までであるが、２２歳の誕生日を除く）である。いくつかの実施形態では、小児患者は、出生～生後２８日まで、生後２９日～１歳未満、生後１ヶ月～生後４ヶ月未満、生後３ヶ月～生後７ヶ月未満、生後６ヶ月～１歳未満、１歳～２歳未満、２歳～３歳未満、２歳～７歳未満、３歳～５歳未満、５歳～１０歳未満、６歳～１３歳未満、１０歳～１５歳未満、または１５歳～２２歳未満である。

【０４９４】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物（例えば、式Ｉの化合物）は、本明細書に定義される疾患および障害（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、およびがん）を予防するのに有用である。本明細書で使用される場合、「予防する」という用語は、本明細書に記載の疾患もしくは状態、またはその症状の全体もしくは一部の発症、再発または拡大の予防を意味する。

【０４９５】

本明細書で使用される「ＦＧＦＲ関連疾患または障害」という用語は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ（本明細書では、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質またはＦＧＦＲタンパク質とも呼ばれる）、またはそれらのいずれか（例えば、１つ以上）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、本明細書に記載されるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、ＦＧＦＲキナーゼドメイン、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のいずれかのタイプの）に関連するか、またはそれを有する疾患もしくは障害を指す。ＦＧＦＲ関連疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、がん、血管新生関連障害、および軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症などの発達障害が挙げられる。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、ＦＧＦＲ１関連障害であり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、ＦＧＦＲ

２関連疾患または障害であり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、ＦＧＦＲ３関連疾患または障害であり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、ＦＧＦＲ４関連疾患または障害であり得る。

【０４９６】

本明細書で使用される「ＦＧＦＲ関連がん」という用語は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ（本明細書では、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質とも呼ばれる）、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するか、またはそれを有するがんを指す。ＦＧＦＲ関連がんの非限定的な例は、本明細書に記載される。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、ＦＧＦＲ１関連がんであり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、ＦＧＦＲ２関連がんであり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、ＦＧＦＲ３関連がんであり得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、ＦＧＦＲ４関連がんであり得る。

【０４９７】

「ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＦＧＦＲキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＦＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＦＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＦＧＦＲ遺伝子の変異、野生型ＦＧＦＲタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＦＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＦＧＦＲ遺伝子の変異、野生型ＦＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＦＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＦＧＦＲ遺伝子の変異、細胞中のＦＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＦＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＦＧＦＲタンパク質と比較してＦＧＦＲタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＦＧＦＲタンパク質をもたらすＦＧＦＲ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＦＧＦＲキナーゼの増加した発現（例えば、増加したレベル）を指す。別の例として、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＦＧＦＲ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＦＧＦＲタンパク質をコードするＦＧＦＲ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＦＧＦＲの第１の部分、およびパートナータンパク質（すなわち、ＦＧＦＲではない）の第２の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＦＧＦＲ遺伝子の別の非ＦＧＦＲ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。融合タンパク質の非限定的な例は、表ＢＡに記載される。ＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表ＢＣに記載される。ＦＧＦＲキナーゼタンパク質変異（例えば、点変異）のさらなる例は、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異である。ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表ＢＥに記載される。

【０４９８】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲ遺伝子の活性化変異によって引き起こされ得る（例えば、表ＢＡに列挙される融合タンパク質のいずれかの発現をもたらす染色体転座を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナー

ゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、例えば、野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）による阻害に対する耐性が増加したＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらす遺伝子変異によって引き起こされ得る（例えば、表ＢＣのアミノ酸置換を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、例えば、野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）による阻害に対する耐性が増加した変質ＦＧＦＲタンパク質の発現をもたらす変質ＦＧＦＲタンパク質（例えば、ＦＧＦＲ融合タンパク質または変異を有するＦＧＦＲタンパク質（例えば、一次変異））をコードする核酸における変異によって引き起こされ得る（例えば、表ＢＣのアミノ酸置換を参照のこと）。表ＢＣに示す例示的なＦＧＦＲキナーゼ点変異、挿入、および欠失は、活性化変異によって引き起こされ得、かつ／またはＦＧＦＲキナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）による阻害に対する耐性が増加したＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらし得る。

【０４９９】

例えば、ＦＧＦＲ１遺伝子、ＦＧＦＲ１タンパク質、またはその発現もしくは活性、もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲ１遺伝子増幅、表ＢＡに列挙されたものからのＦＧＦＲ１遺伝子融合、および／または表ＢＣに列挙されたものから選択された１つ以上の点変異を含み得る（例えば、Ｔ１４１Ｒ、Ｒ４４５Ｗ、Ｎ５４６Ｋ、Ｖ５６１Ｍ、Ｋ６５６Ｅ、およびＧ８１８Ｒのうちの１つ以上）。ＦＧＦＲ２遺伝子、ＦＧＦＲ２タンパク質、またはその発現もしくは活性、もしくはレベルの調節不全は、例えば、ＦＧＦＲ２遺伝子増幅、表ＢＡに列挙されたものからのＦＧＦＲ２遺伝子融合、および／または表ＢＣに列挙されたものから選択された１つ以上の点変異を含み得る（例えば、Ｓ２５２Ｗ、Ｐ２５３Ｒ、Ａ３１５Ｔ、Ｄ３３６Ｎ、Ｙ３７５Ｃ、Ｃ３８２Ｒ、Ｖ３９５Ｄ、Ｄ４７１Ｎ、Ｉ５４７Ｖ、Ｎ５４９Ｋ、Ｎ５４９Ｙ、Ｖ５６５Ｉ、Ｖ５６５Ｆ、およびＫ６５９Ｅのうちの１つ以上）。ＦＧＦＲ３遺伝子、ＦＧＦＲ３タンパク質、またはその発現もしくは活性、もしくはレベルの調節不全は、例えば、ＦＧＦＲ３遺伝子増幅、表ＢＡに列挙されたものからのＦＧＦＲ３遺伝子融合、および／または表ＢＣに列挙されたものから選択された１つ以上の点変異を含み得る（例えば、Ｓ１３１Ｌ、Ｒ２４８Ｃ、Ｓ２４９Ｃ、Ｇ３７０Ｃ、Ｓ３７１Ｃ、Ｙ３７３Ｃ、Ｇ３８０Ｒ、Ｒ３９９Ｃ、Ｅ６２７Ｋ、Ｋ６５０Ｅ、Ｋ６５０Ｍ、Ｖ５５５Ｍ、Ｖ５５４Ｌ、Ｖ６７７Ｉ、およびＤ７８５Ｙのうちの１つ以上）。ＦＧＦＲ４遺伝子、ＦＧＦＲ４タンパク質、またはその発現もしくは活性、もしくはレベルの調節不全は、例えば、ＦＧＦＲ４遺伝子増幅、および／または表ＢＣに列挙されたものから選択された１つ以上の点変異を含み得る（例えば、Ｒ１８３Ｓ、Ｒ４３４Ｑ、ＦＧＦＲ４アイソフォーム２のＤ４２５Ｎ、Ｖ５５０Ｌ、およびＲ６１０Ｈのうちの１つ以上）。

【０５００】

ＦＧＦＲ関連がんの発症を引き起こす（または部分的に引き起こす）ＦＧＦＲ融合タンパク質、ＦＧＦＲ点変異、ＦＧＦＲ遺伝子過剰発現、またはＦＧＦＲ遺伝子増幅の追加の例は、Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ３：６３６，２０１３；Ｗｅｓｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．４３７：１９９－２１３，２０１１；Ｇａｌｌｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．２６：４２５－４４９，２０１５；Ｐａｒｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２３２：４－１５，２０１４；Ｋａｔｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ．Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１０：１３７５－１３７９，２０１０；Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ９：ｅ１０５５２４，２０１４；Ｋｅｌｌｅｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ ３４：２１９８－２２０５，２０１３；Ｋａｔｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．３４：２８０－３００，２０１４；Ｋｎｉｇｈｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ １２５：１０５－１１７，２０１０；Ｔｕｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅ

ｄ．２：６２ｐｓ５６，２０１０；Ｄｕｔｔ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ６（６）：ｅ２０３５１，２０１１；Ｗｅｉｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．２：６２ｒａ９３，２０１０；Ｂｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐｈａｔｏｌ．Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．７４：７４３－７５４，２０１５；Ｂｙｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ７（２）：ｅ３０８０１，２０１２；ｖａｎ Ｒｈｉｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １０：８１９－８２４，２００２；Ｈａｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９（２９）：３３０９－３３２０，２０００；Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６８：６６４－６７３，２００８；およびＨｅｌｓｔｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．、２０１５年９月１５日付けの電子刊行物（各々が、参照により本明細書に組み込まれる）に記載される。ＦＧＦＲ融合タンパク質、ＦＧＦＲ点変異、ＦＧＦＲ遺伝子過剰発現、またはＦＧＦＲ遺伝子増幅の追加の非限定的な態様および例を以下に記載する。

【０５０１】

「活性化変異」という用語は、例えば同一条件下でアッセイするときに、例えば野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較してキナーゼ活性が増加したＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらすＦＧＦＲキナーゼ遺伝子の変異を表す。例えば、活性化変異は、ＦＧＦＲキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらし得る。別の例では、活性化変異は、例えば同一条件下でアッセイするときに、例えば野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較してキナーゼ活性が増加した、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または、１０）のアミノ酸置換（例えば、本明細書に記載のアミノ酸置換のうちのいずれかの任意の組み合わせ）を有するＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらすＦＧＦＲキナーゼ遺伝子における変異であり得る。別の例では、活性化変異は、例えば同一条件下でアッセイするときに、例えば野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または、１０）のアミノ酸欠失を有するＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらすＦＧＦＲキナーゼ遺伝子における変異であり得る。別の例では、活性化変異は、例えば同一条件下でアッセイするときに、例えば本明細書に記載の例示的な野生型ＦＧＦＲキナーゼのような野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して、少なくとも１つ（例えば、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１２、少なくとも１４、少なくとも１６、少なくとも１８、または少なくとも２０）の挿入されたアミノ酸を有するＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらすＦＧＦＲキナーゼ遺伝子における変異であり得る。活性化変異のさらなる例は、当該技術分野で既知である。

【０５０２】

「野生型（ｗｉｌｄｔｙｐｅ）」または「野生型（ｗｉｌｄ－ｔｙｐｅ）」という用語は、ＦＧＦＲ関連疾患、例えば、ＦＧＦＲ関連がんを有しない（かつ任意に、ＦＧＦＲ関連疾患を発症する危険性が高まっていない、および／もしくはＦＧＦＲ関連疾患を有することが疑われていない）対象において見出されるか、またはＦＧＦＲ関連疾患、例えば、ＦＧＦＲ関連がんを有しない（かつ任意に、ＦＧＦＲ関連疾患を発症する危険性が高まっていない、および／もしくはＦＧＦＲ関連疾患を有することが疑われていない）対象からの細胞もしくは組織において見出される、核酸（例えば、ＦＧＦＲ遺伝子もしくはＦＧＦＲｍＲＮＡ）またはタンパク質（例えば、ＦＧＦＲタンパク質）を表す。

【０５０３】

「規制機関」という用語は、各国における医薬品の医学的使用を承認する国の機関を指す。例えば、規制機関の非限定的な例は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）である。

【０５０４】

がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）の治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法が、本明細書に提供される。例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もし

くは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上の融合タンパク質を含む。ＦＧＦＲ遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表ＢＡに記載される。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入を含む。ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表ＢＣに記載される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、Ｔ１４１Ｒ、Ｒ４４５Ｗ、Ｎ５４６Ｋ、Ｖ５６１Ｍ、Ｋ６５６Ｅ、およびＧ８１８Ｒからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ２キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、Ｓ２５２Ｗ、Ｐ２５３Ｒ、Ａ３１５Ｔ、Ｄ３３６Ｎ、Ｙ３７５Ｃ、Ｃ３８２Ｒ、Ｖ３９５Ｄ、Ｄ４７１Ｎ、Ｉ５４７Ｖ、Ｎ５４９Ｋ、Ｎ５４９Ｙ、Ｖ５６５Ｉ、Ｖ５６５Ｆ、およびＫ６５９Ｅからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ３キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、Ｓ１３１Ｌ、Ｒ２４８Ｃ、Ｓ２４９Ｃ、Ｇ３７０Ｃ、Ｓ３７１Ｃ、Ｙ３７３Ｃ、Ｇ３８０Ｒ、Ｒ３９９Ｃ、Ｅ６２７Ｋ、Ｋ６５０Ｅ、Ｋ６５０Ｍ、Ｖ５５５Ｍ、Ｖ５５４Ｌ、Ｖ６７７Ｉ、およびＤ７８５Ｙからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ４キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、Ｒ１８３Ｓ、Ｒ４３４Ｑ、ＦＧＦＲ４アイソフォーム２のＤ４２５Ｎ、Ｖ５５０Ｌ、およびＲ６１０Ｈからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、ＦＧＦＲ融合タンパク質（例えば、表ＢＡに記載されたＦＧＦＲ遺伝子融合タンパク質のいずれか）で生じる。

【０５０５】

ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはその発現もしくは活性、もしくはレベルの調節不全は、例えば、少なくとも１つの（例えば、２、３、４または５）点変異（例えば、表ＢＣまたは表ＢＤに列挙された点変異のうちの１つ以上）を含有するＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４タンパク質をもたらすＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４遺伝子の変異を含み得る。

【０５０６】

ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはその発現もしくは活性、もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４タンパク質の１つ以上の隣接するアミノ酸（少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも１００、少なくとも１１０、少なくとも１２０、少なくとも１３０、少なくとも１４０、少なくとも１５０、少なくとも１６０、少なくとも１７０、少なくとも１８０、少なくとも１９０、少なくとも２００、少なくとも２１０、少なくとも２２０、少なくとも２３０、少なくとも２４０、少なくとも２５０、少なくとも２６０、少なくとも２７０、少なくとも２８０、少なくとも２９０、少なくとも３００、少なくとも３１０、少なくとも３２０、少なくとも３３０、少なくとも３４０、少なくとも３５０、少なくとも３６０、少なくとも３７０、少なくとも３８０、少なくとも３９０または、少なくとも４００のアミノ酸）の欠失をもたらすＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４遺伝子の変異であり得る（キナーゼドメインの不活化をもたらすＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４のキナーゼドメインのアミノ酸の欠失を除く）。

【０５０７】

いくつかの例では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはその発現もしくは活性、もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲ　ｍＲＮＡの代替のスプライシングされた形態を含み得る。いくつかの例では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはその発現

もしくは活性、もしくはそれらのレベルの調節不全は、例えば、細胞におけるＦＧＦＲ遺伝子のオートクリン発現をもたらすことができるＦＧＦＲ遺伝子の増幅（例えば、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３および／またはＦＧＦＲ４遺伝子の１つ、２つ、３つまたは４つの追加のコピー）を含む。

【０５０８】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）は、血液がんである。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）は、固形腫瘍である。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）は、肺がん（例えば、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、扁平上皮がん、肺腺がん、大細胞がん、中皮腫、肺神経内分泌がん、喫煙関連肺がん）、前立腺がん、結腸直腸がん（例えば、直腸腺がん）、子宮内膜がん（例えば、類内膜子宮内膜がん、子宮内膜腺がん）、乳がん（例えば、ホルモン受容体－陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、乳房の神経内分泌がん）、皮膚がん（例えば、黒色腫、皮膚扁平上皮がん、基底細胞がん、大扁平上皮がん）、胆嚢がん、脂肪肉腫（例えば、脱分化型脂肪肉腫、粘液様脂肪肉腫）、褐色細胞腫、筋上皮がん、尿路上皮がん、精母細胞性セミノーマ、胃がん、頭頸部がん（例えば、頭頸部（扁平上皮）がん、頭頸部腺様嚢胞腺がん）、脳がん（例えば、神経膠神経腫瘍、神経膠腫、神経芽細胞腫、神経膠芽細胞腫、毛様細胞星状細胞腫、ロゼット形成神経膠神経腫瘍、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経節神経膠腫、乏突起膠腫）、悪性末梢神経鞘腫瘍、肉腫（例えば、軟部組織肉腫（例えば、平滑筋肉腫）、骨肉腫）、食道がん（例えば、食道腺がん）、リンパ腫、膀胱がん（例えば、膀胱尿路上皮（移行細胞）がん）、子宮頸がん（例えば、子宮頸部扁平上皮がん、子宮頸部腺がん）、卵管がん（例えば、卵管細胞腫）、卵巣がん（例えば、卵巣漿液性がん、卵巣粘液性がん）、胆管がん、腺様嚢胞がん、膵臓がん（例えば、膵臓外分泌がん、膵管腺がん、膵臓がん上皮内腫瘍）、唾液腺がん（例えば、多形性唾液腺腺がん、唾液アデノイド嚢胞がん）、口腔がん（例えば、口腔扁平上皮がん）、子宮がん、胃（ｇａｓｔｒｉｃ）がんまたは胃（ｓｔｏｍａｃｈ）がん（例えば、胃腺がん）、消化管間質腫瘍、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、リンパ上皮腫、肛門がん（例えば、肛門扁平上皮細胞がん）、前立腺がん（例えば、前立腺腺がん）、腎細胞がん、胸腺がん、胃食道接合部腺がん、精巣がん、横紋筋肉腫（例えば、胞巣状横紋筋肉腫、胚性横紋筋肉腫）、腎乳頭がん、肝がん（例えば、肝細胞がん、肝内胆管がん）、カルチノイド、骨髄系の増殖性障害（骨髄系の増殖新生物（ＭＰＮ）とも呼ばれている、例えば、８ｐ１１骨髄増殖性症候群（ＥＭＳ、幹細胞性白血病／リンパ腫とも呼ばれている）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ））、リンパ腫（例えば、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ－リンパ芽球性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞リンパ腫）、骨髄系リンパ系新生物、慢性好中球性白血病、リン酸塩性間葉腫瘍、甲状腺がん（例えば、組織非形成性甲状腺がん）、または胆管がんである。ＦＧＦＲ関連がんの追加の例を表ＢＡ、ＢＢ、およびＢＣに列挙する。

【０５０９】

本明細書に記載される方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）は、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、青年期のがん、副腎皮質がん、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、異型奇形腫／ラブドイド腫瘍、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明がん、心臓腫瘍、子宮頸がん、小児がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性腫瘍、部位別腫瘍、腫瘍、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、皮膚血管肉腫、胆管がん、腺管上皮内がん、胚性腫瘍、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、表皮神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼がん、卵管がん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾

患、神経膠腫、有毛細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部がん、胸部腫瘍、頭頸部腫腫瘍、ＣＮＳ腫瘍、原発性ＣＮＳ腫瘍、心臓がん、肝細胞がん、組織球腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、唇、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、マクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫、骨がん、黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性扁平上皮がん、中線管がん、口内がん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、部位別腫瘍、腫瘍、骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、骨髄増殖性腫瘍、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、肺腫瘍、肺がん、肺腫瘍、気道腫瘍、気管がん、気管支腫瘍、口腔がん、口腔がん、唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がんおよび鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、下垂体がん、形質細胞腫瘍、胸膜肺芽腫、妊娠関連乳がん、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、直腸がん、結腸がん、結腸腫瘍、腎細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、スピッツ腫瘍、小細胞肺がん、小腸がん、軟部肉腫、扁平上皮がん、扁平上皮がん、胃がん、Ｔ細胞リンパ腫、精巣がん、咽頭がん、胸腺腫および胸腺がん、甲状腺がん、腎盂と尿管の移行上皮がん、原発不明がん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、血液がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がんである血液がん）は、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、および骨髄腫、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、急性未分化白血病（ＡＵＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＭＬ）、若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）、成人Ｔ細胞ＡＬＬ、三系統骨髄異形成を伴うＡＭＬ（ＡＭＬ／ＴＭＤＳ）、混合系統白血病（ＭＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、および多発性骨髄腫（ＭＭ）からなる群から選択される。血液がんのさらなる例には、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板減少症（ＥＴ）、および特発性原発性骨髄線維症（ＩＭＦ／ＩＰＦ／ＰＭＦ）などの骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）が挙げられる。いくつかの実施形態では、血液がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がんである血液がん）は、ＡＭＬまたはＣＭＭＬである。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）は、固形腫瘍である。固形腫瘍（例えば、ＦＧＦＲ関連がんである固形腫瘍）の例としては、例えば、肺がん（例えば、肺腺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がん）、膀胱がん、結腸直腸がん、脳がん、精巣がん、胆管がん、子宮頸がん、前立腺がん、および胞子嚢胞性セミノーマが挙げられる。例えば、Ｔｕｒｎｅｒ ａｎｄ Ｇｒｏｓｅ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１０（２）：１１６－１２９，２０１０を参照されたい。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、がんは、膀胱がん、脳がん、乳がん、胆管がん、頭頸部がん、肺がん、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、尿道がん、および子宮がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、乳がん、および脳がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１関連がんは、肺がん、乳がん、および脳がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、子宮がん、胆管がん、および肺がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ２関連がんは、乳がん、子宮がん、胆管がん、および肺がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、膀胱がん、尿道がん、多発性骨髄腫、および頭頸部がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ３関連がんは、肺がん、膀胱がん、尿道がん、多発性骨髄腫、および頭頸部がんからなる群から選択さ

れる。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、横紋筋肉腫、および乳がんから選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ４関連がんは、肺がん、横紋筋肉腫、および乳がんから選択される。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。

【０５１４】

式Ｉの化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物は、ＦＧＦＲ関連がんの治療にも有用である。

【０５１５】

したがって、ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん、例えば、本明細書で開示される例示的なＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有するとして診断または特定された対象を治療する方法であって、対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義されるようなその薬学的組成物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。

【０５１６】

ＦＧＦＲキナーゼ、ＦＧＦＲ遺伝子、またはそのいずれかの（１つ以上）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、腫瘍形成に寄与し得る。例えば、ＦＧＦＲキナーゼ、ＦＧＦＲ遺伝子、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲキナーゼ、ＦＧＦＲ遺伝子、またはＦＧＦＲキナーゼドメインの転座、過剰発現、活性化、増幅、または変異であり得る。転座は、ＦＧＦＲキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座を含み得る。例えば、融合タンパク質は、野生型ＦＧＦＲタンパク質と比較して増加したキナーゼ活性を有し得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子の変異は、ＦＧＦＲリガンド結合部位、細胞外ドメイン、キナーゼドメイン、およびタンパク質：タンパク質相互作用および下流シグナル伝達に関与する領域の変異を含み得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子の変異（例えば、活性化変異）は、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）のアミノ酸置換（例えば、キナーゼドメインの１つ以上のアミノ酸置換（例えば、配列番号１のアミノ酸位置４７７～７６１、配列番号３のアミノ酸位置４８０～７６４、または配列番号５のアミノ酸位置４７１～７５５に対応する）、ゲートキーパーアミノ酸（例えば、配列番号１のアミノ酸位置５６１、配列番号３のアミノ酸位置５６４、または配列番号５のアミノ酸位置５５５に対応する）、Ｐループ（例えば、配列番号１のアミノ酸位置４８４～４９１、配列番号３のアミノ酸位置４８７～４９４、または配列番号５のアミノ酸位置４７８～４８５に対応する）、ＤＦＧモチーフ（例えば、配列番号１のアミノ酸位置６４１～６４３、配列番号３のアミノ酸位置６４４～６４６、または配列番号５のアミノ酸位置６３５～６３７に対応する）、活性化ループ（例えば、配列番号１のアミノ酸位置６４０～６６５、配列番号３のアミノ酸位置６４３～６６８、または配列番号５のアミノ酸位置６３４～６５９に対応する）、ＣヘリックスおよびＣヘリックスに先行するループ（例えば、配列番号１のアミノ酸位置５２４～５４５、配列番号３のアミノ酸位置５２７～５４８、または配列番号５のアミノ酸位置５１８～５３９に対応する）、および／またはＡＴＰ結合部位（例えば、配列番号１のアミノ酸位置４８７～４８９、５６２～５６５，６２７、６２８、６３０、および６４１、配列番号３のアミノ酸位置４９０～４９２、５６５～５６８、６３０、６３１、６３３、および６４４、または配列番号５のアミノ酸位置４８１～４８３、５５６～５５９、６２１、６２２、６２４、および６３５に対応する）を有するＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、変異は、ＦＧＦＲ遺伝子の遺伝子増幅であり得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子における変異（例えば、活性化変異）は、野生型ＦＧＦＲタンパク質と比較して、少なくとも１つのアミノ酸（例えば、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１２、少なくとも１４、少なくとも１６、少なくとも１８、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも

４５、または少なくとも５０個のアミノ酸）を欠くＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全は、（例えば、対照の非がん細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／またはオートクリン／パラクリンシグナル伝達の調節不全に起因する、哺乳類細胞における野生型ＦＧＦＲキナーゼの増加した発現（例えば、増加したレベル）であり得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子における変異（例えば、活性化変異）は、野生型ＦＧＦＲタンパク質と比較して、挿入された少なくとも１つのアミノ酸（例えば、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１２、少なくとも１４、少なくとも１６、少なくとも１８、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、または少なくとも５０個のアミノ酸）を有するＦＧＦＲキナーゼの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全は、（例えば、対照の非がん細胞と比較して）例えば、異常な細胞シグナル伝達および／またはオートクリン／パラクリンシグナル伝達の調節不全に起因する哺乳類細胞における野生型ＦＧＦＲキナーゼの増加した発現（例えば、増加したレベル）であり得る。他の調節不全には、ＦＧＦＲ　ｍＲＮＡスプライスバリアントが含まれる。いくつかの実施形態では、野生型ＦＧＦＲタンパク質タンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型ＦＧＦＲタンパク質である。

【０５１７】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、野生型ＦＧＦＲキナーゼの過剰発現（例えば、オートクリン活性化をもたらす）を含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、例えば、キナーゼドメイン部分、またはキナーゼ活性を示すことができる部分を含む、ＦＧＦＲ遺伝子またはその一部分を含む染色体セグメントにおける過剰発現、活性化、増幅、または変異を含む。

【０５１８】

いくつかのＦＧＦＲ転座は、発症の欠陥および広範囲の悪性腫瘍において役割を果たすことが特定されており、それにより、染色体再配列は、ＦＧＦＲタンパク質のキナーゼドメインおよびパートナータンパク質からのアミノ酸配列を含む融合タンパク質をコードする核酸配列をもたらす。いくつかの例では、融合タンパク質は細胞質ゾルに位置し、リソソーム分解を受けず、フィードバック阻害を受けにくく、リガンドの非存在下で恒久的に二量体化される。このような転座は、ＦＧＦＲの過剰発現、融合タンパク質－ＦＧＦＲ複合体の恒久的な二量体化、および継続的なシグナル伝達につながり得る。増殖のメカニズムは、融合タンパク質の種類に依存し、疾患特異的であるようである（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＣＣ，ｅｔ　ａｌ．，Ｈｕｍ　Ｐａｔｈｏｌ　２０１０；４１：４６１－４７６）。例えば、ｔ（４；１４）遺伝子間転座は、ＦＧＦＲ３と隣接する多発性骨髄腫ＳＥＴドメイン（ＭＭＳＥＴ）遺伝子をＩｇ重鎖（ＩＧＨ）プロモーターの制御下に置き、多発性骨髄腫の１０％～２０％で特定され、予後不良およびＦＧＦＲシグナル伝達への依存に関連している（Ｃｈｅｓｉ　Ｍ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｇｅｎｅｔ　１９９７；１６：２６０－２６４；Ｑｉｎｇ　Ｊ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ　２００９；１１９：１２１６－１２２９）。ＦＧＦＲ３転座は、多発性骨髄腫の前駆症状ではめったに見られず、これらの転座が完全な多発性骨髄腫への転換に関係していることを示している。ＦＧＦＲ融合タンパク質およびそれらが引き起こす（または部分的に引き起こす）特定のＦＧＦＲ関連がんの追加の例を、表ＢＡに列挙する。ＦＧＦＲ融合タンパク質の発現は、例えば、胆管がん、膀胱がん、肺がん、および乳がんを引き起こす（または部分的に引き起こす）可能性がある。ＦＧＦＲ融合タンパク質の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲ遺伝子融合をもたらす１つ以上の染色体転座または逆位を含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、Ｆ

ＧＦＲキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、発現タンパク質が非ＦＧＦＲパートナータンパク質に由来の残基を含む融合タンパク質であり、最小限の機能的ＦＧＦＲキナーゼドメインを含む、遺伝子転座の結果である。

【０５２０】

ＦＧＦＲ融合タンパク質の非限定的な例を表ＢＡに示す。

【表１－１】

表ＢＡ．ＦＧＦＲ融合タンパク質

FGFR	融合パートナー	非限定的な例示的な FGFR 関連がん
FGFR1	TACC1	多形性膠芽腫、消化管間質腫瘍[13]
FGFR1	FGFR1	尿路上皮がん
FGFR1	CNTRL	幹細胞骨髄増殖性障害、EMS、AML、CML、T 細胞リンパ腫
FGFR1	FGFR1OP2	骨髄増殖性障害、骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群、急性骨髄性白血病、8p11 骨髄増殖性障害[32]、AML、MPN
FGFR1	FGFR1OP(FOP とも呼ばれる)	骨髄増殖性障害、例えば、急性骨髄性白血病、T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、8p11 骨髄増殖性障害、骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群および肺がん、骨髄性およびリンパ性新生物
FGFR1	ZMYM2(RAMP、FIM、または ZNF198 とも呼ばれる)	骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群骨髄性およびリンパ性新生物、8p11 骨髄増殖性障害、慢性好中球性白血病[22]、ALL、CMD、T-リンパ芽球性リンパ腫、AML[2]
FGFR1	CEP110(CEP1 またはセントリオリンとも呼ばれる)	骨髄性およびリンパ性新生物、8p11 骨髄増殖性障害、骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群
FGFR1	BCR	骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群、8p11 骨髄増殖性障害、AML、CML、ALL(例えば、B-ALL)
FGFR1	LRRFIP1	骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群、8p11 骨髄増殖性障害、ALL、CMD、AML
FGFR1	CPSF6	血液悪性腫瘍、8p11 骨髄増殖性障害、CMD、MPN、AML、骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群
FGFR1	BAG4	肺扁平上皮がん、非小細胞肺がん
FGFR1	ERLIN2	乳がん
FGFR1	TRIM24(TIF1 とも呼ばれる)	骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群、8p11 骨髄増殖性障害、AML、MPN
FGFR1	MYO18A	骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群、8p11 骨髄増殖性障害、MPN、AML
FGFR1	HERV-K	骨髄増殖性障害幹細胞白血病/リンパ腫症候群、8p11 骨髄増殖性障害、CMD、MPD、AML
FGFR1	PLAG1	頭頸部がん、多形性唾液腺腺がん
FGFR1	CUX1	白血病、リンパ腫、8p11 骨髄増殖性障害、AML、MPN
FGFR1	FOXO1	横紋筋肉腫、胞巣状横紋筋肉腫
FGFR1	SQSTM1	白血病
FGFR1	FN1	リン酸塩性間葉腫瘍

【表１－２】

FGFR1	NUP98	8p11 骨髄増殖性障害
FGFR1	RANBP2(NUP358 とも呼ばれる)	8p11 骨髄増殖性障害、MPN、AML
FGFR1	TPR	8p11 骨髄増殖性障害、MPN、T-リンパ芽球性リンパ腫、MPN T-リンパ芽球性リンパ腫
FGFR1	ZNF703	乳がん
FGFR1	NTM	膀胱がん、膀胱尿路上皮(移行細胞)がん
FGFR1[1]	ZNF343	骨肉腫
FGFR1[3]	FOP2	AML
FGFR1[7]	OP2	AML
FGFR1[11]	TKD	神経膠腫
FGFR1[15]	ADAM32	胚性横紋筋肉腫
FGFR1[17]	EGFR	非小細胞肺がん
FGFR1[27]	ZNF577	乳がん
FGFR1[28]	ZNF791	
FGFR1[28]	NDS3(WHSC1L1 としても呼ばれる)	乳がん[29]
FGFR1[28]	ADGRA2(GPR124 としても呼ばれる)	
FGFR1[28]	RHOT1	膀胱がん[29]
FGFR1[29]	ADAM18	膀胱がん
FGFR1[29]	SLC20A2	肺腺がん
FGFR1[31]	RUNX1	骨髄増殖性新生物[31]
FGFR1[37]	USP6	動脈がん性骨嚢腫
FGFR1[38]	HOOK3	消化管間質腫瘍[38]
FGFR2	CCAR2	肺扁平上皮がん
FGFR2	CD44	胃がん
FGFR2	BICC1	転移性胆管がん、胆管がん、結腸直腸がん、肝細胞がん、原発不明のがん
FGFR2	SLC45A3	前立腺がん
FGFR2	AFF3	乳がん
FGFR2	CASP7	乳がん
FGFR2	CCDC6	乳がん、胆管がん
FGFR2[16]	KIAA1598(SHOOTIN1 とも呼ばれる)	胆管がん、肝内胆管がん
FGFR2	KIAA1967	肺扁平上皮がん
FGFR2	OFD1	甲状腺がん
FGFR2	CIT	肺腺がん
FGFR2	AHCYL1	胆管がん
FGFR2	PPHLN1	胆管がん
FGFR2	TACC3	胆管がん、肝内胆管がん
FGFR2	MGEA5	胆管がん、肝内胆管がん
FGFR2	FAM76A	卵巣がん
FGFR2	FRAG1	骨肉腫
FGFR2	NPM1	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)、大細胞肺がん
FGFR2	TACC2	原発不明のがん、胃がん、胃食道接合部腺がん

【表１－３】

FGFR2	C10orf68	胃がん、胃食道接合部腺がん
FGFR2	NCALD	乳がん
FGFR2	NOL4	胆管がん
FGFR2	PPAPDC1A	前立腺がん
FGFR2[5]	PARK2	胆管がん
FGFR2[5]	ZDHHC6	胆管がん
FGFR2[6]	TXLNA	胆道がん
FGFR2[6]	KCTD1	胆道がん
FGFR2[6]	BICC1 タイプ 2	胆道がん
FGFR2[8]	CCDC147	胆管がん
FGFR2[8]	VCL	胆管がん
FGFR2[9]	BUB1	胆管がん
FGFR2[9]	CDCA8	胆管がん
FGFR2[9]	DNAH5	胆管がん
FGFR2[10]	OGDH	未分化甲状腺がん
FGFR2[12]	CCDC3	乳がん
FGFR2[14]	KIAA1217	胆管がん
FGFR2[18]	INA	神経節腫
FGFR2[19]	IDH1	胆管がん
FGFR2[23]	WAC	肝胆道がん
FGFR2[23]	OPTN	肝胆道がん
FGFR2[23]	ZMYM4	肝胆道がん
FGFR2[23]	TBC1D1	肝胆道がん
FGFR2[23]	FRK	肝胆道がん
FGFR2[23]	CREB5	肝胆道がん
FGFR2[23]	STK26	肝胆道がん
FGFR2[24]	TACC1	肝内胆管がん
FGFR2[25]	PDHX	胃がん
FGFR2[25]	COL14A1	結腸直腸腺がん
FGFR2[26]	PASD1	乏突起膠腫
FGFR2[28]	ATE1	
FGFR2[28]	NSMCE4A	
FGFR2[29]	USP10	卵巣がん
FGFR2[33]	KLK2	前立腺がん
FGFR2[34]	CEP55	膵管内乳頭新生物
FGFR2[34]	SASS6	膵管内乳頭新生物
FGFR2[34]	DISP1	膵管内乳頭新生物
FGFR2[35]	GAB2	食道腺がん
FGFR2[36]	ACSL5	胃がん
FGFR3	ELAVL3	多形性膠芽腫
FGFR3	TACC3	膀胱がん、口腔がん、頭頸部扁平上皮がん、肺扁平上皮がん、子宮頸がん腫またはがん、子宮頸部腺がん、胆嚢がんまたはがん腫、肺腺がん、非小細胞肺がん、神経膠腫、多形性膠芽腫、原発不明のがん、子宮内膜腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、尿路上皮がん、膵臓外分泌がん、尿路上皮がん

【表１－４】

FGFR3	BAIAP2L1	膀胱がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん
FGFR3	IGH	多発性骨髄腫
FGFR3	MMSET	多発性骨髄腫
FGFR3	TEL/ETV6	T細胞リンパ腫
FGFR3	JAKMIP1	膀胱がん、膀胱尿路上皮(移行細胞)がん、尿路上皮がん
FGFR3	TNIP2	膀胱尿路上皮(移行細胞)がん、尿路上皮がん
FGFR3	WHSC1(NSD2とも呼ばれる)	乳がん、多発性骨髄腫[30]
FGFR3	ADD1	尿路上皮がん
FGFR3[4]	RANBP17	乳がん
FGFR3[20]	TET2	多発性骨髄腫
FGFR3[21]	NBR1	未分化星状細胞腫
FGFR3[21]	BRAP	多形性膠芽腫
FGFR3[29]	AES	前立腺腺がん
FGFR3[29]	TPRG1	頭頸部扁平上皮がん
FGFR3[30]	TET	多発性骨髄腫

[1]Baroy et al., PloS One;11(9):e0163859. doi:10.1371/journal.pone.0163859, 2016。
[2]Ren et al., Int. J. Cancer, 139(4):836−40, 2016。
[3]Marchwicka et al., Cell Biosci., 6:7. doi:10.1186/s13578−016−0075−9, 2016。
[4]ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１４／０７１４１９Ａ２号。
[5]米国特許出願公開第２０１５／０３６６８６６Ａ１号。
[6]ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１６／０８４８８３Ａ１号。
[7]ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１６／０３０５０９Ａ１号。
[8]ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１５／１５０９００Ａ２号。
[9]ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１５／１２００９４Ａ２号。
[10]Kasaian et al., BMC Cancer., 15:984, 2015。
[11]Vakil et al., Neuro−Oncology, 18:Supp. Supplement 3, pp. iii93. Abstract Number:LG−64, 17th International Symposium on Pediatric Neuro−Oncology, Liverpool, United Kingdom, 2016。
[12]Astsaturov et al., Journal of Clinical Oncology, 34:Supp. Supplement 15, Abstract Number:11504, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL。
[13]Heinrich et al., Journal of Clinical Oncology, 34:Supp. Supplement 15, Abstract Number:11012, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL。

【表１－５】

[14]Hall et al.,Molecular Cancer Therapeutics,Vol. 14,No. 12,Supp. 2,Abstract Number:B151,AACR−NCI−EORTC International Conference:Molecular Targets and Cancer Therapeutics,2015。
[15]Reuther et al.,Journal of Molecular Diagnostics,Vol. 17,No. 6,pp. 813,Abstract Number:ST02,2015 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology,Austin,TX。
[16]Moeini et al.,Clin. Cancer. Res.,22(2):291−300,2016。
[17]Schrock et al,J Thorac. Oncol. pii S1556−0864(18)30674−9,2018. doi:10. 1016/j. jtho. 2018. 05. 027
[18]Pekmezci et al,Acta Nurotaphol. Commun. 6(1):47. doi:10. 1186/s40478−018−0551−z
[19]Lowery et al. Clin Cancer Res. pii:clincanres. 0078. 2018. doi:10. 1158/1078−0432. CCR−18−0078
[20]Ryland et al. J Clin Pathol pii:jclinpath−2018−205195,2018. doi:10. 1136/jclinpath−2018−205195。
[21]Ferguson et al. J Neuropathol Exp Neurol 77(6):437−442,2018. doi:10. 1093/jnen/nly022
[22]Wu et al,BMC Cancer 18(1):343,2018. doi:10. 1186/s12885−018−4236−6
[23]Shibata et al,Cancer Sci 109(5):1282−1291,2018. doi:10. 1111/cas. 13582
[24]Papdopoulos et al,Br J Cancer,1117(11):1592−1599,2017. doi:10. 1038/bjc. 2017. 330
[25]Hall et al,PLoS One,11(9):e1062594,2016. doi:10. 1371/journal. pone. 0162594
[26]Johnson et al,Oncologist,22(12):1478−1490,2017. doi:10. 1634/theoncologist. 2017−0242
[27]Yang et al,Am J Hum Genet,98(5):843−856,2016. doi:10. 1016/j. ajhg. 2016. 03. 017
[28]米国特許出願公開第２０１３／００９６２１号
[29]Babina and Turner,Nat Rev Cancer 17(5):318−332,2017. doi:10. 1038/nrc. 2017. 8

【表１－６】

[30]Ryland et al, J Clin Pathol., 2018 May 14. pii: jclinpath-2018-205195. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205195。[Epub ahead of print]
[31]Kumar et al, Am J Clin Pathol. 143 (5) :738-748, 2015. doi: 10.1309/AJCPUD6W1JLQQMNA
[32]Grand et al, Genes Chromosomes Cancer 40 (1) :78-83, 2004. doi: 10.1002/gcc.20023
[33]Reeser, et al, J Mol Diagn, 19 (5) :682-696, 2017. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006
[34]Basturk, et al, Mod Pathol, 30 (12) :1760-1772, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2017.60
[35]Wang, et al, Cancer 123 (20) :3916-3924, 2017. doi: 10.1002/cncr.30837
[36]Kim, et al, Oncotarget, 8 (9) :15014-15022, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.14788
[37]Busse, et al, Genes Chromosomes Cancer, 56 (10) :730-749, 2017. doi: 10.1002/gcc.22477
[38]Shi, et al, J Transl Med., 14 (1) :339, 2016. doi: 10.1186/s12967-016-1075-6

【０５２１】

ＦＧＦＲ遺伝子増幅は、ＦＧＦＲの過剰発現を引き起こすことがよくあり、リガンド非依存性のシグナル伝達を誘発し得る。乳がんでは、ＦＧＦＲ１（８ｐ１１－１２）のゲノム遺伝子座の増幅は、主にエストロゲン受容体（ＥＲ）陽性患者の約１０％で発生する（Ｔａｙｌｏｒ ＪＧ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ ２００９；１１９：３３９５－４３０７）。インビトロ研究は、ＦＧＦＲ１増幅の潜在的な発がん性を支持している（Ｗｅｌｍ ＢＥ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２００２；１５７：７０３－１４）が、乳がんにおける８ｐ１１－１２アンプリコンの遺伝子密度の高い性質のため、駆動するがん遺伝子の正体については議論が続いている。より最近では、ＦＧＦＲ１は扁平上皮ＮＳＣＬＣの２２％で増幅されることが見出されており（Ｗｅｉｓｓ Ｊ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ ２０１０；２：６２ｒａ９３）、これらの増幅は、ＦＧＦＲシグナル伝達への依存性を与えるようである。乳がんに見られるＦＧＦＲ１を含有する幅広いアンプリコンとは異なり、肺のアンプリコンはより限局性であり、これらの違いが、ＦＧＦＲ１への発がん性中毒の程度に影響を与えるかどうかはまだわからない。ＦＧＦＲ２増幅は、胃がんの最大１０％で報告されており、そのほとんどは比較的予後不良のびまん性型である（Ｋｕｎｉｉ Ｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２００８；６８：２３４０－２３４８）。さらに、ＦＧＦＲ２増幅胃がん細胞株、Ｓｎｕ－１６では、ＦＧＦＲ２の下方調節は、インビボでの腫瘍成長退縮にさらに翻訳される、細胞成長および生存の有意な阻害をもたらす（Ｘｉｅ Ｌ，ｅｔ ａｌ．，ＡＺＤ４５４７，ａ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ＦＧＦ－ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｋｉｎａｓｅｓ １，２ ａｎｄ ３，ｉｎｈｉｂｉｔｓ ｔｈｅ ｇｒｏｗｔｈ ｏｆ ＦＧＦ－ｒｅｃｅｐｔｏｒ ２ ｄｒｉｖｅｎ ｇａｓｔｒｉｃ ｃａｎｃｅｒ ｍｏｄｅｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ａｎｄ ｉｎ ｖｉｖｏ．Ｉｎ：Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓ

ｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ；２０１１ Ａｐｒｉｌ ２－６；Ｏｒｌａｎｄｏ（ＦＬ）．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ（ＰＡ）：ＡＡＣＲ；２０１１．Ａｂｓｔｒａｃｔ ｎｒ １６４３）。一部の胃がん細胞株では、ＦＧＦＲ２増幅は、Ｃ末端の近位に位置するコーディングエクソンの欠失を伴う（Ｕｅｄａ Ｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １９９９；５９：６０８０－６０８６）。この欠失は受容体の内在化を妨げ、それによって受容体の構成的活性化に寄与する。胃がんにおけるＦＧＦＲ２遺伝子増幅の存在は、前臨床モデルにおけるチロシンキナーゼ阻害剤およびモノクローナル抗体によるＦＧＦＲシグナル伝達の阻害に対する感受性と関連している（Ｚｈａｏ Ｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ ２０１１；１０：２２００－２２１０；Ｚｈａｏ ＷＭ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２０１０；１６：５７５０－５７５８）。ＦＧＦＲ１遺伝子、ＦＧＦＲ２遺伝子、ＦＧＦＲ３遺伝子、またはＦＧＦＲ４遺伝子の増幅および／または過剰発現によって引き起こされる（または部分的に引き起こされる）ＦＧＦＲ関連がんの非限定的な例を表ＢＢに列挙する。

【表２】

表ＢＢ．ＦＧＦＲ遺伝子およびＦＧＦＲ関連がんの過剰発現または増幅

FGFR1	
調節不全の種類	FGFR 関連がん
増幅または過剰発現	乳がんまたはがん腫(例えば、ホルモン受容体陽性乳がん、原位置(乳房)の乳管がん)、膵管腺がん、膵臓外分泌がん、喫煙関連肺がん、小細胞肺がん、肺腺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がんまたはがん腫、前立腺がんまたはがん腫、卵巣がん、卵管細胞腫、膀胱がん(bladder cancer)、横紋筋肉腫、頭頸部がん腫(例、頭頸部扁平上皮がん)、食道がん(例えば、食道扁平上皮がん)、肉腫(例えば、骨肉腫)、肝細胞がん、腎細胞がん、結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)、前立腺がん、唾液腺腫瘍、多形性膠芽腫、膀胱がん(urinary bladder cancer)、尿路上皮がん、原発不明のがん腫、扁平上皮がん非肺腫瘍、胃がん、胃食道接合部がん、腺様嚢胞性がん、肛門扁平上皮がん、口腔扁平上皮がん、胆管がん、血管内皮腫、平滑筋肉腫、黒色腫、神経内分泌がん、扁平上皮がん、子宮がん肉腫
FGFR2	
調節不全の種類	FGFR 関連がん
増幅	胃がん、胃食道接合部腺がん、乳がん(例えば、トリプルネガティブ乳がん)、結腸がん、結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)、尿路上皮がん、膀胱腺がん、原発不明のがん腫、胆管がん、子宮内膜腺がん、食道腺がん、胆嚢がん、卵巣がん、卵管細胞腫、膵臓外分泌がん、肉腫、扁平上皮がん
過剰発現	粘液性脂肪肉腫、直腸がん、腎細胞がん、乳がん
FGFR3	
調節不全の種類	FGFR 関連がん
活性の上方調節	結腸直腸がん、肝細胞がん、膵臓外分泌がん
過剰発現	多発性骨髄腫、甲状腺がん、
増幅	膀胱がんおよび唾液アデノイド嚢胞がん、尿路上皮がん、乳がん、カルチノイド、原発不明のがん腫、結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)、胆嚢がん、胃がん、胃食道接合部腺がん、神経膠腫、中皮腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、卵巣がん、卵管細胞腫、膵臓外分泌がん
FGFR4	
調節不全の種類	FGFR 関連がん
増幅	横紋筋肉腫、前立腺がんまたはがん腫、乳がん、尿路上皮がん、カルチノイド、原発不明のがん腫、食道腺がん、頭頸部がん腫、肝細胞がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、卵管細胞腫、腹膜がん、腎細胞がん
活性の上方調節	結腸直腸がん、肝細胞がん、副腎がん、乳がん
過剰発現	膵上皮内腫瘍、および膵管腺がん

【０５２２】

構成的活性化を与えるＦＧＦＲ変異は、多くの先天性骨格障害で報告されている（Ｔｕｒｎｅｒ Ｎ，Ｇｒｏｓｅ Ｒ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ ２０１０；１０：１１６－１２９）。ＦＧＦＲは、ヒトのがんで最も一般的に変異しているキナーゼ遺伝子の１つとして特定されており、ＦＧＦＲ２およびＦＧＦＲ３の変異が最も一般的である（Ｔｕｒｎｅｒ Ｎ．，Ｇｒｏｓｅ Ｒ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ ２０１０；１０：１１６－１２９）。例えば、非筋肉浸潤性がんの約５０％～６０％および高悪性度膀胱がんの１７％は、構成的ＦＧＦＲ二量体化および活性化を引き起こすＦＧＦＲ３変異を持っている（Ｃａｐｐｅｌｌｅｎ Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ １９９９；２３：１８－２０）。受容体の細胞外ドメインおよびキナーゼドメインに位置する活性化および発がん性ＦＧＦＲ２変異は、子宮内膜がんの１２％で報告されている（Ｄｕｔｔ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ２００８；１０５：８７１３－８７１７）。重要なことに、子宮内膜がんに見られるＦＧＦＲ２変異は、ＦＧＦＲ阻害に対する感受性を与える（Ｄｕｔｔ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ２００８；１０５：８７１３－８７１７）。最近では、ＦＧＦＲ２変異が、肺扁平上皮非小細胞肺がんの５％で報告されている（ＮＳＣＬＣ；Ｈａｍｍｅｒｍａｎ Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｉｃ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔａｒｇｅｔｅｄ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｉｎ ｓｑｕａｍｏｕｓ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ［ａｂｓｔｒａｃｔ］．Ｉｎ：Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ １４ｔｈ Ｗｏｒｌｄ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｎ Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ；２０１１ ３－７ Ｊｕｌｙ；Ａｕｒｏｒａ（ＣＯ）：Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｓｔｕｄｙ ｏｆ Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ；２０１１）。膀胱がんのＦＧＦＲ３変異および子宮内膜がんのＦＧＦＲ２変異は、それぞれ、ＨＲＡＳおよびＫＲＡＳの変異と相互に排他的である。さらに、ＦＧＦＲ４キナーゼドメインの変異が小児軟部組織肉腫横紋筋肉腫で発見されており、自己リン酸化および構成的シグナル伝達を引き起こす（Ｔａｙｌｏｒ ＪＧ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ ２００９；１１９：３３９５－４０７）。ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、および／またはＦＧＦＲ４は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０の異なる点変異（それぞれ、適切な対応する野生型ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４アミノ酸配列と比較して）を含み得る。ＦＧＦＲ関連がんを引き起こす（または部分的に引き起こす）と考えられているＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４における点変異の非限定的な例を表ＢＣに列挙する。

【０５２３】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲキナーゼにおける１つ以上の欠失（例えば、配列番号５のアミノ酸７９５～８０８に対応する欠失）、挿入、または点変異を含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲキナーゼドメインの構成的活性をもたらす、ＦＧＦＲキナーゼに由来の１つ以上の残基の欠失を含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して１つ以上のアミノ酸置換、挿入、または欠失を有するＦＧＦＲキナーゼの生成をもたらす、ＦＧＦＲ遺伝子の少なくとも１つの点変異を含む（例えば、表ＢＣまたは表ＢＤに列挙される点変異を参照されたい）。

【表３－１】

表ＢＣ．ＦＧＦＲ点変異

FGFR1				
アミノ酸位置(αA1アイソフォーム)[1,A]	アミノ酸位置(αB1アイソフォーム)[1,B]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的なFGFR関連がん
25	25		P25Q	肺がん
70	70		G70R	肺がん、肺扁平上皮がん
78	78		R78H	前立腺がん
79	79		T79N[48]	結腸直腸がん[48]
		87[J]	R87C[66]	胆管がん[66]
		93[J]	D93Y[68]	扁平細胞肺がん[68]
97	97		A97T	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
107	107		S107L[48]	結腸直腸がん[48]
		109[J]	S109N[66]	胆管がん[66]
125	125		S125L、c.373_374insTCA/p.S125-E126insS[40]	乳がん、皮膚がん、胆嚢がん、脱分化型脂肪肉腫[24]、非小細胞肺がん[40]
126	126		P126S[2]	乳房の神経内分泌がん
127	127		D127E[49]	褐色細胞腫[49]
		140[J]	S140L[51]	筋上皮がん[51]
141	141		T141R	肺がん、非小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、子宮内膜腺がん、尿路上皮がん
150	150		P150S	結腸直腸がん
249	249		E249V[71]	ネフロトキシンアリストロキア酸への曝露[71]
252	252		P252R、P252S、P252T	皮膚がん、黒色腫、肺がん、肺腺がん、精母細胞性セミノーマ
268	268		A268S	結腸直腸がん、胃がん
		294[J]	A294T[66]	胆管がん[66]
330	330		N330I	精母細胞性セミノーマ
334	334		E334Q	頭頸部扁平上皮がん
340	340		T340M[45]	結腸腺がん[45]
366	366		P366P[55]	肺腺がん[55]
374	374		Y374C	精母細胞性セミノーマ
381	381		C381R	精母細胞性セミノーマ
		397[J]	P397L[66]	胆管がん[66]
430	428		S430F	結腸直腸がん
431	429		A431S	結腸直腸がん
445	443		R445W	皮膚扁平上皮がん
		455[J]	R455C[66]	胆管がん[66]
471	469		W471L	肺がん

【表３－２】

546	544		N546K	脳がんまたは神経膠神経腫瘍、神経膠腫、神経芽細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、傍神経節腫、膠芽腫、毛様細胞星状細胞腫、ロゼット形成神経膠神経腫瘍、松果体腫瘍、肉腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍[19]、(インビトロ研究)
561	559		V561M[25,26,30-32]	(インビトロ研究)
563	561		Y563C[32]	(インビトロ研究)
569	567		L567T[41]	グリア神経細胞腫瘍[41]
576	574		R576W	脳がんまたは神経膠神経腫瘍、膠芽腫、精母細胞性セミノーマ
598	596		K598N	食道腺がん
610	608		G610D	結腸直腸がん
		614[J]	R614*[66]	胆管がん[66]
654	652		Y654Y[65]	肝内胆管がん腫[65]
655	653		K655I	毛様細胞星状細胞腫
656	654		K656D、K656E、K656M、K656N	脳がんまたは神経膠神経腫瘍、神経膠腫、膠芽腫 毛様細胞星状細胞腫、ロゼット形成性神経膠神経腫瘍、胚芽異形成性神経上皮腫瘍[19]
661	659		R661P	胚芽異形成性神経上皮腫瘍[19]
658	656		T658P	毛様細胞星状細胞腫
664	662		V664L	肺がん、肺大細胞がん
		668[J]	M668T[66]	胆管がん[66]
		686[J]	K668N[66]	胆管がん[66]
772	770		P772S[59]	神経線維腫症１型[59]
788	786		C788Y[48]	結腸直腸がん[48]
818	816		G818R	尿路上皮がん
		841[J]	H841Y[68]	扁平細胞肺がん[68]
	エクソン18[41]		エクソン18反転[41]	グリア神経細胞腫瘍[41]
FGFR2				
アミノ酸位置(IIIbアイソフォーム)[1,C]	アミノ酸位置(IIIcアイソフォーム)[1,D]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的なFGFR関連がん
24	24		S24F	皮膚がん、黒色腫
57	57		S57L[55]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
		71[E]	M71T[3]	リンパ腫、膀胱がん
73	73		T73N[72]	扁平上皮がん[72]
77	77		V77M	皮膚がん、黒色腫
97	97		A97T	子宮頸がんまたは子宮頸部扁平上皮がん
98	98		T98T[55]	肺腺がん[55]
101	101		D101Y	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
104	104		L104P[44]	結腸がん[44]
116	116		E116K	肺がん、肺腺がん

【表３－３】

138	138		D138N	肺がん、扁平細胞肺がん
142	142		D142V[45]	直腸腺がん[45]
156	156		W156*	黒色腫
160	160		E160A	皮膚がん、黒色腫
161	161		K161N[66]	胆管がん[66]
186	186		M186T	リンパ腫、膀胱がん
190	190		R190G	肺がん
203	203		R203H、R203C	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)、乳がん
210	210		R210Q	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
211	211		N211I	肺がん、扁平細胞肺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
212	212		Q212K	脳がん、胆嚢がん
213	213		H213Y	皮膚がん、黒色腫
219	219		E219K	皮膚がん、黒色腫
227	227		G227E	皮膚がん、黒色腫
232	232		V232V[55]	
247	247		D247Y	肺がん、扁平細胞肺がん
248	248		V248D	皮膚がん、黒色腫
251	251		R251Q	皮膚がん、黒色腫
252	252		S252W、S252L、S252F	基底細胞がん、乳がん、卵巣がん、卵管細胞腫、子宮頸がんまたは子宮頸部扁平上皮がん、扁平細胞肺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、精母細胞性セミノーマ
253	253		P253L、P253R、P253S	肺がん、肺腺がん、扁平細胞肺がん、非小細胞肺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、精母細胞性セミノーマ、口腔扁平上皮がん
256	256		P256S	子宮頸がんまたは子宮頸部扁平上皮がん
266	266		A266_S267insSTVVGGD[38]	非小細胞肺がん[38]
267	267		S267P	胃がん、精母細胞性セミノーマ
271	271		G271E、G271G[46]	皮膚がん、黒色腫、肝細胞がん[46]
272	272		G272V	卵巣がんまたは卵巣漿液性がん
276	276		F276V、F276C[65]	精母細胞性セミノーマ、肝内胆管がん[65]
278	278		C278F	精母細胞性セミノーマ
281	281		Y281C	精母細胞性セミノーマ
283	283		D283N	肺がん、扁平細胞肺がん
288	288		I288S[62]	(マウスに誘発された腫瘍)[62]
289	289		Q289P	精母細胞性セミノーマ
290	290		W290C、W290R[62]	肺がん、扁平細胞肺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、精母細胞性セミノーマ(マウスに誘発された腫瘍)[62]

【表３－４】

290~291	290~291		290_291WI>C(すなわち、Cによって置き換えられるW290およびI291)[38,54]	胆管がん[38]
292	292		K292M	ネフロトキシンアリストロキア酸への曝露[71]
302	302		G302W[4]、G302K[44]	肺がん、扁平細胞肺がん、結腸がん[44]
305	305		G305R	皮膚がん、黒色腫
310	310		K310R	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
	314		A314D	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
	315		A315T、A315S	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)、肺がん、非小細胞肺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、精母細胞性セミノーマ
320			S320C[4]	肺がん、扁平細胞肺がん
332			E332K[66]	胆管がん[66]
334	336		D336N	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
336	338		G338R	精母細胞性セミノーマ
338	340		Y340C、Y340H	精母細胞性セミノーマ
	341		T341P	精母細胞性セミノーマ
340	342		C342F、C342R、C342S、C342W、C342Y	精母細胞性セミノーマ
	344		A344G、A344P	精母細胞性セミノーマ
344	346		N346K[62]	(マウスに誘発された腫瘍)[62]
	347		S347C	精母細胞性セミノーマ
352	354		S354C	精母細胞性セミノーマ
361			Q361R	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
371	370		T370R	黒色腫
373	372		S372C	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
376	375		Y375C	腺様嚢胞がん、卵巣がんまたは卵巣漿液性がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、膵臓外分泌がん、精母細胞性セミノーマ
381	380		I380V	肺がん、肺腺がん
383	382		C382R	食道がん、肺がん、扁平細胞肺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、胆管がん
390	389		A389T	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
392	391		M391R	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
393	392		V392A	口腔扁平上皮がん

【表３－５】

396	395		V395D	唾液腺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
398	397		L397M	類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん
400	399		R399Q[68]	扁平細胞肺がん[68]
406	405		K405E	子宮頸がんまたは子宮頸部扁平上皮がん
421	420		K420I	肺がん、肺腺がん
436	435		S435I[70]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
451	450		R450Q[68]	扁平細胞肺がん[68]
459	458		P459fs[45]	結腸腺がん[45]
463	462		G462E	脳がん、精母細胞性セミノーマ
471	470		E470Q	肺がん、扁平細胞肺がん
472	471		D471N	胆嚢がん
475	474		W474X	皮膚がん、黒色腫
476	475		E475K	皮膚がん、黒色腫
480	479		D479N	肺がん、肺腺がん
506	505		K505E[70]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
527	526		K526E	精母細胞性セミノーマ
531	530		D530N	皮膚がん、黒色腫
536	535		M535I[14,33]	子宮内膜がん[14]、(インビトロ研究)[33]
538	537		M537I[14,33]	肺がん、扁平細胞肺がん、子宮内膜がん[14]、(インビトロ研究)[33]
545	544		H544Q	肺がん、肺腺がん
548	547		I547V[33]、I547D	未分化星状細胞腫、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、(インビトロ研究)[33]
549	548		I548S[62]	(マウスに誘発された腫瘍)[62]
549/290	548/290		I548S/W290R	(マウスに誘発された腫瘍)[62]
550	549		N549D、N549K[14,33]、N549Y、N549H[14,28,33,34]、N549S[14,33]、N549T[62]	頭頸部扁平上皮がん、腺様嚢胞がん、基底細胞がん、乳がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、子宮がん肉腫、精母細胞性セミノーマ、(インビトロ研究)[33,34]、子宮がん[28]、(マウスに誘発された腫瘍)[62]
550/310	549/310		K310R/N550K[52]	子宮内膜がん[52]
552	551		L551I	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
563	562		V562L[29]	(インビトロ研究)[29]
565	564		V564I[14,28,33,34]、V564F[29]	子宮内膜がん[14]、(インビトロ研究)[29,33,34]、子宮がん[28]
566	565		E565G[14,28,33,34]、E565A[58]、E565L[62]	子宮内膜がん[14]、(インビトロ研究)[33,34]、子宮がん[28]、胆管がん[58]、(マウスに誘発された腫瘍)[62]
569	568		S568L[62]	(マウスに誘発された腫瘍)[62]
569/563	568/562		S568L/V562L[62]	(マウスに誘発された腫瘍)[62]
575	574		E574K	皮膚がん、黒色腫
583	582		P582L	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)

【表３－６】

584	583		G583W[4]、G583V	肺がん、肺腺がん、扁平細胞肺がん
585	584		M584V	子宮頸がんまたは子宮頸部扁平上皮がん
588	587		S587C	乳がん
589	588		Y588D	子宮頸がんまたは子宮頸部扁平上皮がん
591	590		I590M	肺がん、肺腺がん
603	602		D602E	肺がん、扁平細胞肺がん
613	612		R612T	肺がん、腺がん
618	617		L617M[14,33]、L617V[58]	子宮内膜がん[14]、(インビトロ研究)[33]、胆管がん[58]
621	620		Q620K	肺がん、肺腺がん
626	625		R625T	肺がん、肺腺がん
637	636		E636K	皮膚がん、黒色腫
641	640		M640I	皮膚がん、黒色腫
642	641		K641R、K641N[14]	腺様嚢胞がん、精母細胞性セミノーマ、子宮内膜がん[14]
643	642		I642V	皮膚がん、黒色腫
649	648		A648T	皮膚がん、黒色腫
660	659		K659E[1,21,23]、K659N[34]、K659M[17,28,34]	唾液腺がん、脳がん、髄芽細胞腫、毛様細胞星状細胞腫、乳がん、子宮頸がんまたは子宮頸部扁平上皮がん、肺がん、扁平細胞肺がん、類内膜子宮内膜がんまたは子宮内膜がん、精母細胞性セミノーマ、子宮がん、頸頸部腺様嚢胞がん、(インビトロ研究)[34]、子宮がん[28]
665	664		R664W	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
689	688		S688F	皮膚がん、黒色腫
702	701		G701S	皮膚がん、黒色腫
709	708		P708S	皮膚がん、黒色腫
719	718		E718G[14,33]	子宮内膜がん[14]、(インビトロ研究)[33]
728	727		N727S[70]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
759	758		D758H[43]	
760	759		R759X、R759Q	皮膚がん、黒色腫
771	770		L770V	皮膚がん、黒色腫
770			Y770IfsX14[14,33]	子宮内膜がん[14]、(インビトロ研究)[33]
773	772		L772F	肺がん、扁平細胞肺がん
778	777		E777K	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
779	778		Q778A[41]	グリア神経細胞腫瘍[41]
787	786		T786K	肺がん、扁平細胞肺がん
エクソン17	エクソン17		エクソン17スプライス部位変異[42]	神経節神経膠腫[42]
	スプライス部位の変異940-2A>G[13]			胃がん[13]

【表３－７】

	イントロン17		イントロン17トランケーション[56]	尿路上皮がん
g.chr10:123237608_123237610delGAT[65]				肝内胆管がん[65]
FGFR3				
アミノ酸位置(IIIbアイソフォーム)[1,F]	アミノ酸位置(IIICアイソフォーム)[1,G]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的なFGFR関連がん
53	53		S53S[65]	肝内胆管がん[65]
64	64		P64P[65]	肝内胆管がん[65]
79	79		T79S	肺がん、肺腺がん
116	116		R116R[55]	
121	121		F121Y[45]	胃腺がん[45]
131	131		S131L、S131S[55]	尿路上皮がん、精巣がん[55]
139	139		D139D[55]	
192	192		G192D[66]	胆管がん[66]
196	196		R196R[55]	精巣がん[55]
197	197		G197S	多発性骨髄腫
201	201		I201I[55]	
209	209		Q209H	頭頸部がん
216	216		E216K	膀胱がん
222	222		D222N	膀胱がん
228	228		C228R	結腸直腸がん
235	235		G235D	膀胱がん
241	241		Y241C	多発性骨髄腫
248	248		R248C[18]、R248H	原発不明のがん、胆嚢がん、子宮頸がん、頭頸部がん、肺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がん、尿路上皮がん、リンパ上皮腫、多発性骨髄腫、膀胱がん、精母細胞性セミノーマ、肉腫、脂漏性角化症、膀胱がん[18]
249	249		S249C[16]	原発不明のがん、肛門扁平上皮細胞がん、胆嚢がん、子宮頸がん、頭頸部がん、肺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がん、尿路上皮がん、子宮頸がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、前立腺がん、精母細胞性セミノーマ、腎細胞がん、膵臓外分泌がん、脂漏性角化症、乳がん[16]、ネフロトキシンアリストロキア酸への曝露[71]
248/249	248/249		R248C/S249C[60]	膀胱がん[60]
250	250		P250R	多発性骨髄腫、精母細胞性セミノーマ
270	270		D270N[69]	膀胱がん[69]
283	283		P283S	膀胱がん
286	286		Q286R[64]	胃がん[64]
299	299		G299S[39]	膀胱がん[39]
306	306		V306I	膀胱がん
320			D320N[44]	結腸がん[44]

【表３－８】

	320		E320*[64]	胃がん[64]
	322		E322K	結腸直腸がん
	330		T330T[55]	
	338		T338M[55]	
	341		A341T	食道がんまたは食道腺がん
	349		H349Y	膀胱がん
	352		A352E[44]	結腸がん[44]
370	368		E368K	精母細胞性セミノーマ
372	370		G370C	胆嚢がん、子宮頸がん、肺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がん、尿路上皮がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、精母細胞性セミノーマ、皮膚扁平上皮がん、脂漏性角化症
373	371		S371C	多発性骨髄腫、膀胱がん、精母細胞性セミノーマ、皮膚扁平上皮がん、脂漏性角化症
374	372		V372C[39]	膀胱がん[39]
375	373		Y373C	胆嚢がん、尿路上皮がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、精母細胞性セミノーマ、胸腺がん
377	375		G375C	精母細胞性セミノーマ
381	379		Y379C	膀胱がん
382	380		G380R、G380E	肛門扁平上皮細胞がん、胆嚢がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、精母細胞性セミノーマ、尿路上皮がん
248/382	248/380		R248C/G380R[60]	膀胱がん[60]
384	382		G382D	多発性骨髄腫
386	384		F384L[20]	多発性骨髄腫、膀胱がん、前立腺がん[20]、褐色細胞腫[49]
388	386		F386L[20]	頭頸部がん、前立腺がん[20]
378	376		I376C	膀胱がん
392	390		V390L[67]	肺腺がん[67]
393	391		A393E	尿路上皮がん、膀胱がん、前立腺がん、精母細胞性セミノーマ、脂漏性角化症
401	399		R399C、R399H[64]	胃がん、胃食道接合部腺がん、原発不明のがん、結腸直腸がん、胃がん[64]
	400		S400fs[48]	結腸直腸がん[48]
413	411		V411M[39]	膀胱がん[39]
415	413		K413N	頭頸部がん
416	414		I414I[55]	肺がん[55]
422	420		K420R[66]	胆管がん[66]
431	429		A431T[45]	結腸腺がん[45]
435	433		S433C	肺がん、扁平細胞肺がん、多発性骨髄腫
443	441		A441T	多発性骨髄腫
447	445		S445L[48]	結腸直腸がん[48]
454	452		A452S	多発性骨髄腫
468	466		E466K	脳がん、膠芽腫
542	540		N540S、N540K、N540T、N540V	膀胱がん、精母細胞性セミノーマ

【表３－９】

557	555		V555M[37]	KMS-11 骨髄腫細胞株誘導体 [37]
571	569		A569V[44]	結腸がん [44]
587	585		P585T[70]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
605	603		R603Q	膠芽腫
619	617		D617G	頭頸部がん
629	627		E627K	肉腫
632	630		V630M	頭頸部がん
636	634		A634T[70]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
646	644		N644D[53]	黒色腫 [53]
648	646		D646Y、D646N[55]	中皮腫、膀胱がん、肺扁平上皮がん [55]
652	650		K650M[24]、K650E、K650Q、K650N、K650T	胆嚢がん、子宮頸がん、精巣がん、神経膠腫、頭頸部がん、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、扁平細胞肺がん、尿路上皮がん、子宮頸がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、リンパ腫、精母細胞性セミノーマ、脂漏性角化症、脱分化型脂肪肉腫 [24]
382/652	380/650		G380R/K650N[60]	膀胱がん [60]
653	651		T651I[44]	結腸がん [44]
677	675		S675S	尿路上皮がん [57]
679	677		V677I	子宮内膜腺がん
684	682		V682I[70]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
688	686		E686C	頭頸部がん
693	691		G691R[50]	肺腺がん [50]
699	697		G697C	胆嚢がん、頭頸部がん、精母細胞性セミノーマ、口腔扁平上皮がん
717	715		K715M	肺がん、扁平細胞肺がん
719	717		A717T	多発性骨髄腫、結腸直腸がん [48]
723	721		H721R[70]	結腸直腸がんの危険性が高い潰瘍性大腸炎患者(UCHR)[70]
728	726		I726F	多発性骨髄腫
	746		746_747insG	尿路上皮がん [57]
769	767		F767L[66]	胆管がん [66]
787	785		D785Y、c.2349_2350delAG/p.D785fs*31[40]	原発不明のがん、非小細胞肺がん [40]
796	794		L794R	多発性骨髄腫
797	795		P795A[4]	多発性骨髄腫 [4]
アミノ酸797~810[63]の欠失	アミノ酸795~808[63]の欠失			多発性骨髄腫 [63]
799	797		A797P	尿路上皮がん [57]
809(停止)	807(停止)		807R[9,10]、807C、807G、807T	多発性骨髄腫、精母細胞性セミノーマ
FGFR4				

【表３－１０】

アミノ酸位置(P22455-1)[1,H]	アミノ酸位置(P22455-2)[1,I]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的なFGFR関連がん
10	10		V10L[47]、V10I[55]	結腸直腸がん[47]
54	54		R54R[55]	
56	56		C56S	横紋筋肉腫
59	59		R59W[22]	肺がん[22]
72	72		R72L	横紋筋肉腫
122	122		T122A	横紋筋肉腫
136	136		P136L[47]	結腸直腸がん[47]
137	137		S137S[55]	卵巣粘液性がん[55]
144	144		Q144E	脳がん、膠芽腫、肺がん、肺扁平上皮がん
163	163		P163P[55]	腎乳頭状がん[55]
175	175		A175T	横紋筋肉腫
179	179		T179A[55]	結腸直腸腺がん[55]
183	183		R183S	肺がん、非小細胞肺がん、肺腺がん
197	197		I197T[48]	結腸直腸がん[48]
202	202		L202L[55]	黒色腫[55]
228	228		N228N[55]	腎臓色素嫌性細胞[55]
232	232		S232I	肺がん、肺腺がん
234	234		R234H、R234R[55]	横紋筋肉腫
		240[K]	R240S[71]	ネフロトキシンアリストロキア酸への曝露[71]
		241[K]	R241W[71]	ネフロトキシンアリストロキア酸への曝露[71]
257	257		A257T[66]	胆管がん[66]
326	326		E326K	乳がん
334	334		L334L[55]	肺扁平上皮がん[55]
352	352		P352P[55]	結腸直腸腺がん[55]
367			Y367C	乳がん
	386		G386S[55]	肺腺がん[55]
388			G388R[36]、G388A[61]	膀胱がん、胃がん、皮膚がん、前立腺がん、頭頸部扁平上皮がん、肝がん、結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)、乳がん(Breast cancer)[36]、乳がん(Mammary carcinoma)、肺がん、肉腫(例えば、軟部組織肉腫、ユーイング肉腫[61])、横紋筋肉腫
434	394		R394Q	脳がん、膠芽腫、肝がん、肺がん、肺扁平上皮がん
	425		D425N	カルチノイド
484	444		A484T	乳がん
516	476		D516N[55]	肺腺がん[55]
535	495		N535D、N535K	横紋筋肉腫
550	510		V550M、V550E、V550L	乳がん、横紋筋肉腫、乳房の神経内分泌がん
553	513		A553A[55]	
554	514		A554V	横紋筋肉腫
568	528		P568Q[22]	肺がん[22]
576	536		G576D	横紋筋肉腫

【表３－１１】

583	543		P583Q	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
610	570		R610H	前立腺がん
614	574		A614S	結腸直腸がん(例えば、結腸直腸腺がん)
616	576		R616G、R616C[45]	肺がん、肺腺がん、盲腸腺がん [45]
636	596		G636C[15]	胃がん [15]
671	631		D671N	頭頸部扁平上皮がん
681	641		E681K	肺がん、肺腺がん
712	672		P712T	肺がん、肺腺がん
716	676		P716R	皮膚がん
729	689		A729G	肺がん、肺腺がん
738	698		Q738K	肺がん
772	732		S772N	肺がん、肺神経内分泌がん

[A]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００５３４Ｂ８を参照のこと

[B]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００００１Ｃ０Ｆを参照のこと

[C]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９９Ａを参照のこと

[D]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ａを参照のこと

[E]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００５９Ｄ１Ｃ２を参照のこと

[F]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９ＡＣを参照のこと

[G]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ｃを参照のこと

[H]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ｄを参照のこと

[I]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１３Ｅ０Ｂ８を参照のこと

[J]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００１ＣＥ０６Ａ３を参照のこと

[K]ＧｅｎｂａｎｋエントリーＢＡＤ９２８６８．１を参照のこと

[1]ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＦＧＦＲ４の各アイソフォームは、異なる長さを有するため、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の１つのアイソフォームの対応するアミノ酸位置は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＦＧＦＲ４の別のアイソフォームで異なる可能性がある。ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の各アイソフォームにおける上記の列挙された各点変異の位置は、最初に、上記に列挙された特定の点変異に対応するＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４のアイソフォームを特定することによって（アミノ酸位置および開始アミノ酸によって）特定し、次に、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４の特定されたアイソフォームのアミノ酸配列を、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４の他のアイソフォームのアミノ酸配列とアライメントすることができる。

[2]Ａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｇｎ．Ｍｏｌ．Ｐａｔｈｏｌ．Ｆｅｂ ２４，２０１４（Ｅｐｕｂ ａｈｅａｄ ｏｆ ｐｒｉｎｔ）。

[3]米国特許出願公開第２０１１／０００８３４７号。

[4]Ｇａｌｌｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．２６：４２５－４４９，２０１５。

[5]Ｄａｖｉｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６５：７５９１，２００５。

[6]Ｋｅｌｌｅｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ ３４：２１９８，２０１３。

[7]Ｃａｚｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．５：３７５６，２０１４。

【表３－１２】

[8]Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｔ．Ｍｏｌ．Ｒｅｓ．１３：１１０９，２０１４。
[9]Ｔｒｕｄｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １０７：４０３９，２００６。
[10]Ｇａｌｌｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．２６：４２５，２０１５。
[11]Ｌｉａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７３：５１９５－５２０５，２０１３。
[12]Ｍａｒｔｉｎｃｏｒｅｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ３４８：８８０（２０１５）。
[13]米国特許出願公開第ＵＳ２０１６／０２３５７４４Ａ１号。
[14]米国特許第９２５４２８８Ｂ２号。
[15]米国特許第９２６７１７６Ｂ２号。
[16]米国特許出願公開第Ｓ２０１６／０２１５３５０Ａ１号。
[17]欧州特許出願公開第ＥＰ３０２３１０１Ａ１号。
[18]ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１６／１０５５０３Ａ１号。
[19]Ｒｉｖｅｒａ ｅｔ ａｌ．，Ａｃｔａ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．，１３１（６）：８４７－６３，２０１６。
[20]Ｌｏ Ｉａｃｏｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ．，７（１２）：１４３９４－４０４，２０１６。
[21]Ｄｅｅｋｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，３４：Ｓｕｐｐ．Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ １５，ｐｐ．ｉｉｉ９３．Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ：ｅ１７５２０，２０１６ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ。
[22]Ｓｕｌｌｉｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，３４：Ｓｕｐｐ．Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ １５，ｐｐ．ｉｉｉ９３．Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ：１１５９６，２０１６ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ。
[23]Ｎｇｕｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｖｏｌ．１４，Ｎｏ．１２，Ｓｕｐｐ．２，Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｎｕｍｂｅｒ：Ｃ１９９，ＡＡＣＲ－ＮＣＩ－ＥＯＲＴＣ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ：Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔａｒｇｅｔｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，２０１５。
[24]Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｐａｔｈｏｌ．，５５：１４３－５０，２０１６。
[25]欧州特許第ＥＰ２２０３４４９Ｂ１号。
[26]Ｙｏｚａ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｃｅｌｌｓ．，（１０）：１０４９－１０５８，２０１６。
[27]米国特許第９，２５４，２８８Ｂ２号。
[28]欧州特許出願公開第３０２３１０１Ａ１号。
[29]ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１５／０９９１２７Ａ１号。
[30]欧州特許第ＥＰ２２０３４４９Ｂ１号。
[31]Ｙｏｚａ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｃｅｌｌｓ．，（１０）：１０４９－１０５８，２０１６。

【表３－１３】

[32]Bunney et al., EbioMedicine, 2 (3) :194−204, 2015。
[33]Byron et al., Neoplasia, 15 (8) :975−88, 2013。
[34]欧州特許出願公開第ＥＰ３０２３１０１Ａ１号。
[35]ＰＣＴ出願公開第WO２０１５／０９９１２７Ａ１。
[36]Thussbas et al., J. Clin. Oncol., 24 (23) :3747−55, 2006。
[37]Chell et al., Oncogene, 32 (25) :3059−70, 2013。
[38]Tanizaki et al, Cancer Res. 75 (15) :3149−3146 doi:10. 1158／0008−5472. CAN−14−3771
[39]Yang et al, EBioMedicine pii S2352−3964 (18) 30218−4. doi:10. 1016／j. ebiom. 2018. 06. 011
[40]Jakobsen, et al Oncotarget 9 (40) :26195−26208, 2018. doi:10. 18632／oncotarget. 25490
[41]Stone, et al Acta Neuropathol 135 (1) :115−129, 2017. doi:10. 1007／s00401−017−1773−z
[42]Pekmezci et al, Acta Nurotaphol. Commun. 6 (1) :47. doi:10. 1186／s40478−018−0551−z
[43]De Mattos−Arruda et al, Oncotarget 9 (29) :20617−20630, 2018. doi:10. 18632／oncotarget. 25041
[44]Oliveira et al, J Exp Clin Cancer Res 37 (1) :84, 2018. doi:10. 1186／s13046−018−0746−y
[45]Cha et al, Mol Oncol 12 (7) :993−1003, 2018. doi:10. 1002／1878−0261. 12194
[46]Ikeda et al, Oncologist, 23 (5) :586−593, 2018. doi:10. 1634／theoncologist. 2017−0479
[47]Pelaez−Garcia et al, PLoS One, 8 (5) :e63695, 2013. doi:10. 1371／journal. pone. 0063695
[48]Shimada et al, Oncotarget, 8 (55) :93567−93579, 2017. doi:10. 18632／oncotarget. 20510
[49]Welander et al, World J Surg, 42 (2) :482−489, 2018. doi:10. 1007／s00268−017−4320−0
[50]Chandrani et al, Ann Oncol, 28 (3) :597−603, 2017. doi:10. 1093／annonc／mdw636
[51]Dalin et al, Nat Commun, 8 (1) :1197, 2017. doi:10. 1038／s41467−017−01178−z
[52]Taurin et al, Int J Gynecol Cancer, 28 (1) :152−160, 2018. doi:10. 1097／IGC. 0000000000001129

【表３－１４】

[53]Haugh et al, J Invest Dermatol 138(2):384-393, 2018. doi:10.1016/j.jid.2017.08.022
[54]Babina and Turner, Nat Rev Cancer 17(5):318-332, 2017. doi:10.1038/nrc.2017.8
[55]Greenman et al, Nature 446(7132):153-158, 2007. doi:10.1038/nature05610
[56]Helsten et al, Clin Cancer Res, 22(1):259-267, 2016. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3212
[57]Kim et al, BMC Urol, 18:68, 2018. doi:10.1186/s12894-018-0380-1
[58]Goyal et al, Cancer Discov, 7(3):252-263, 2017. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1000
[59]Premov et al, Oncogene, 36(22):3168-3177, 2017. doi:10.1038/onc.2016.464
[60]Geelvink et al, Int J Mol Sci. 19(9):pii:E2548, 2018. doi:10.3390/ijms19092548
[61]Lee et al, Exp Ther Med. 16(2):1343-1349, 2018. doi:10.3892/etm.2018.6323
[62]Kas et al, Cancer Res, 78(19):5668-5679, 2018. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0757
[63]Chesi et al, Blood, 97(3):729-736, 2001. PMID:11157491。FGFR3アイソフォームＩＩＩc残渣７９５～８０８の欠失も、９９のアミノ酸（ATGPQQCEGSLAAHPAAGAQPLPGMRLSADGETATQSFGLCVCVCVCVCVCTSACACVRAHLASRCRGTLGVPAAVQRSPDWCCSTEGPLFWGDPVQNVSGPTRWDPVGQQGAGPDMARPLPLHHGTSQGALGPSHTQS）によってタンパク質を伸長する終止コドンの欠失を引き起こすことに注意されたい。
[64]Ge, et al, Am J Cancer Res. 7(7):1540-1553, 2017. PMID:28744403
[65]Jiao et al, Nat Genet, 45(12):1470-1473, 2013. doi:10.1038/ng.2813
[66]Jusakul et al, Cancer Discov. 7(10):1116-1135, 2017. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0368
[67]Guyard et al, Respir Res., 18(1):120, 2018. doi:10.1186/s12931-017-0605-y
[68]Paik et al, Clin Cancer Res., 23(18):5366-5373, 2017. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0645
[69]Roy et al, Mod Pathol., 30(8):1133-1143, 2017. doi:10.1038/modpathol.2017.33
[70]Chakrabarty et al, Br J Cancer, 117(1):136-143, 2017. doi:10.1038/bjc.2017.148
[71]Hoang et al, Sci Transl Med., 5(197):197ra102. doi:10.1126/scitranslmed.3006200
[72]Kim et al, Ann Oncol., 28(6):1250-1259. doi:10.1093/annonc/mdx098

【０５２４】
ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の点変異は、ＦＧＦＲ阻害剤に対するがん細胞の耐性をもたらすことが特定されている。これらの変異の非限定的な例を表ＢＣに示す。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連障害（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）は、表ＢＣに列挙されている点変異のうちの１つ以上を有することができる。表ＢＣに列挙されている点変異のうちの１つ以上を有する対象を特定することと、特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、対象を治療する方法も本明細書に提供される。表ＢＣに列挙された点変異のうちの１つ以上を有すると特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）を投与することを含む対象を治療する方法も提供される。

【０５２５】
本明細書で使用される「哺乳動物」という用語は、本明細書に記載の疾患を有するかまたは発症する危険性がある温血動物を指し、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含む霊長類を含むがこれらに限定されない。

【０５２６】
「生存期間」という句は、医療専門家による対象または患者におけるがん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）の特定または診断と、対象または患者の死亡（がんによって引き起こされた）との間の時間の長さを意味する。がんを有する対象または患者の生存期間を延長する方法が本明細書に記載されている。

【０５２７】
いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、（野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して）ＦＧＦＲキナーゼドメインの構成的活性をもたらす、少なくとも１つの残基が欠失した、ＦＧＦＲの選択的スプライシングバリアントである発現タンパク質をもたらす、ＦＧＦＲ　ｍＲＮＡにおけるスプライスバリエーションを含む。

【０５２８】
本明細書で定義される「ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤」は、ＦＧＦＲ阻害活性を示す任意の化合物を含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲキナーゼに対して選択的である。例示的なＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定するとき、約１０００ｎＭ未満、約５００ｎＭ未満、約２００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約５０ｎＭ未満、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満の、ＦＧＦＲキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を示し得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、本明細書で提供されるアッセイで測定するとき、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、約５ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満の、ＦＧＦＲキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を示し得る。

【０５２９】
本明細書で使用される場合、「第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤」または「第１のＦＧＦＲ阻害剤」は、本明細書で定義されるＦＧＦＲキナーゼ阻害剤であるが、本明細書で定義される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は含まない。本明細書で使用される場合、「第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤」または「第２のＦＧＦＲ阻害剤」は、本明細書で定義されるＦＧＦＲキナーゼ阻害剤であるが、本明細書で定義される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は含まない。本明細書で提供される方法に第１および第２のＦＧＦＲ阻害剤の両方が存在するとき、第１および第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は異なる。

【０５３０】
いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して、１つ以上のアミノ酸が挿入または除去されたＦＧＦＲキナーゼの産生をもたらす、ＦＧＦＲ遺

伝子における１つ以上のアミノ酸置換または挿入または欠失を有するＦＧＦＲキナーゼの産生をもたらすＦＧＦＲ遺伝子の少なくとも１つの点変異を含む。場合によっては、得られたＦＧＦＲキナーゼは、野生型ＦＧＦＲキナーゼまたはその変異を含まないＦＧＦＲキナーゼと比較して、１つ以上の第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤によるそのホスホトランスフェラーゼ活性の阻害に対してより耐性がある。そのような変異は、任意に、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対して、ＦＧＦＲキナーゼを有するがん細胞または腫瘍の感受性を低下させない（例えば、特定のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含まないがん細胞または腫瘍と比較して）。加えて、そのような変異は、任意に、ＦＧＦＲタンパク質のシステイン残基で共有結合を形成することができる化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対して、ＦＧＦＲキナーゼを有するがん細胞または腫瘍の感受性を低下させない（例えば、特定のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含まないがん細胞または腫瘍と比較して）。そのような実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤が存在するとき、同一の第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤の存在下で野生型ＦＧＦＲキナーゼまたはその変異を有しないＦＧＦＲキナーゼと比較して、V_{max}の増加、ＡＴＰのK_mの減少、および第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤のK_Dの増加のうちの１つ以上を有するＦＧＦＲキナーゼをもたらし得る。

【０５３１】

他の実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、野生型ＦＧＦＲキナーゼと比較して１つ以上のアミノ酸置換を有するＦＧＦＲキナーゼの産生をもたらし、かつ野生型ＦＧＦＲキナーゼまたは同じ変異を含まないＦＧＦＲキナーゼと比較して式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対する耐性を増大させる、ＦＧＦＲ遺伝子における少なくとも１つの点変異を含む。そのような実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下において、式Ｉの同じ化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下での野生型ＦＧＦＲキナーゼまたは同じ変異を有しないＦＧＦＲキナーゼと比較して、V_{max}の増加、K_mの減少、およびK_Dの減少のうちの１つ以上を有するＦＧＦＲキナーゼをもたらし得る。

【０５３２】

ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異の例には、例えば、ゲートキーパー残基（例えば、配列番号１のアミノ酸位置５６１、配列番号３のアミノ酸位置５６４、または配列番号５のアミノ酸位置５５５に対応する）、Ｐループ残基（例えば、配列番号１のアミノ酸位置４８４～４９１、配列番号３のアミノ酸位置４８７～４９４、または配列番号５のアミノ酸位置４７８～４８５に対応する）、ＤＦＧモチーフ内またはその近くの残基（例えば、配列番号１のアミノ酸位置６４１～６４３、配列番号３のアミノ酸位置６４４～６４６、または配列番号５のアミノ酸位置６３５～６３７に対応する）を含むが、これらに限定されない、ＦＧＦＲキナーゼの三次構造（例えば、配列番号１のアミノ酸位置４８７～４８９、５６２～５６５、６２７、６２８、６３０、および６４１、配列番号３のアミノ酸位置４９０～４９２、５６５～５６８、６３０、６３１、６３３、および６４４、または配列番号５のアミノ酸位置４８１～４８３、５５６～５５９、６２１、６２２、６２４、および６３５に対応する）のＡＴＰ結合部位内およびその近くの点変異、挿入、または欠失を含み得る。これらのタイプの変異の追加の例には、活性化ループの残基（例えば、配列番号１のアミノ酸位置６４０～６６５、配列番号３のアミノ酸位置６４３～６６８、または配列番号５のアミノ酸位置６３４～６５９に対応する）、活性化ループの付近にあるかまたはそれと相互作用する残基、活性または不活性の酵素立体配座に寄与する残基、Ｃヘリックス（例えば、配列番号１のアミノ酸位置５２４～５４５、配列番号３のアミノ酸位置５２７～５４８、または配列番号５のアミノ酸位置５１８～５３９に対応する）に先行するループおよびＣヘリックスにおける変異、欠失、および挿入を含む変化が含まれるがこれらに限定されない酵素活性および／または薬物結合に影響を及ぼし得る残基の変化が含まれる。いくつかの実施形態では、野生型ＦＧＦＲタンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型

ＦＧＦＲキナーゼ（例えば、配列番号１～８のいずれか）である。変更され得る（およびＦＧＦＲ阻害剤耐性変異である）特定の残基または残基領域には、表ＢＣおよび表ＢＤに列挙されているものが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、システインにおける変異であり得る。いくつかの実施形態では、システインにおけるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインにおけるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異である。いくつかの実施形態では、システインにおけるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインにおけるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異である。当業者には理解されるように、例えば、配列番号１の特定のアミノ酸位置に対応する参照タンパク質配列内のアミノ酸位置は、参照タンパク質配列を、配列番号１にアライメントすることによって決定できる（例えば、ＣｌｕｓｔａｌＷ２などのソフトウェアプログラムを使用して）。対応する残基は、同じＦＧＦＲの異なるアイソフォーム（例えば、ＦＧＦＲ２のアイソフォームＩＩＩｃと比較したＦＧＦＲ２のアイソフォームＩＩＩｂ）、または異なるＦＧＦＲ（例えば、ＦＧＦＲ２のアイソフォームＩＩＩｃと比較したＦＧＦＲ３の任意のアイソフォーム）にあり得る。ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異位置の追加の例を表ＢＥに示す。これらの残基の変化には、単一または複数のアミノ酸変化、配列内またはそれに隣接する挿入、および配列内またはそれに隣接する欠失が含まれ得る。参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｊ．Ｋｏｏｉｓｔｒａ，Ｇ．Ｋ．Ｋａｎｅｖ，Ｏ．Ｐ．Ｊ．Ｖａｎ Ｌｉｎｄｅｎ，Ｒ．Ｌｅｕｒｓ，Ｉ．Ｊ．Ｐ．Ｄｅ Ｅｓｃｈ，ａｎｄ Ｃ．Ｄｅ Ｇｒａａｆ，”ＫＬＩＦＳ：Ａ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｋｉｎａｓｅ－ｌｉｇａｎｄ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｄａｔａｂａｓｅ，”Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，ｖｏｌ．４４，ｎｏ．Ｄ１，ｐｐ．Ｄ３６５－Ｄ３７１，２０１６も参照されたい。

【０５３３】

ＦＧＦＲの調節不全によって引き起こされる追加のＦＧＦＲ関連疾患の非限定的な例は、表ＢＤに列挙される。本明細書に記載または当該技術分野で既知の追加のＦＧＦＲ関連疾患のいずれかを有する対象は、治療有効量の式Ｉの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）を対象に投与することによって治療することができる。

【表４－１】

表ＢＤ．ＦＧＦＲの調節緩和によって引き起こされた、または部分的に引き起こされた追加のＦＧＦＲ関連疾患

FGFR1				
アミノ酸位置(αA1 アイソフォーム)[Z,A]	アミノ酸位置(αB1 アイソフォーム)[Z,B]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な改変	非限定的な例示的な FGFR 関連状態
4	4		W4C	カルマン症候群[37]
P33Afs*17[37]	P33Afs*17[37]			カルマン症候群[37]
			スプライス部位の変異(c.91+2T>A)	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症[2]
48	48		G48S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
58	58		R58Q[42]	尋常性魚鱗癬および/またはアトピー性皮膚炎[42]
70	70		G70R	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
77	77		N77K	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
78	78		R78C	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
96	96		S96C	カルマン症候群[37]
97	97		G97D	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2、カルマン症候群[50]
99	99		Y99C	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2、カルマン症候群[50]
101	101		C101F	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
102	102		V102I	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
116	116		V116I	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
117	117		N117S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
129	129		D129A	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
165	165		L165H	ハーツフィールド症候群
167	167		A167S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2、カルマン症候群[50]
174	174		V174A	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
178	178		C178S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2、カルマン症候群[39]

【表４－２】

191	191		L191S	ハーツフィールド症候群
224	224		D224H	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
228	228		Y228D	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
237	237		G237D、G237S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
239	239		I239T	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
		244[H]	c.730_731insG	頭蓋骨癒合症 [14]
245	245		L245P	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
250	250		R250Q、R250W	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
252	252		P252R	ファイファー症候群 [1,8]
254	254		R254Q	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
		261[H]	T261M	頭蓋骨癒合症 [14]
270	270		G270D	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
273	273		V273M	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
274	274		E274G	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
277	277		C277Y	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
283	283		P283R	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
300	300		I300T	三角頭蓋 1
330	330		N330I	骨空洞性骨異形成
332	332		S332C	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
339	339		Y339C	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
342	342		L342S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
343	343		A343V	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
346	346		S346C	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
348	348		G348R	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
		353[E]	選択的にスプライシングされたエクソン 8A の A353T [37]	カルマン症候群 [37]
366	366		P366L	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2

【表４－３】

374	374		Y374C	骨空洞性骨異形成
381	381		C381R	骨空洞性骨異形成
470	468		R470L	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
475	473		R473Q[41]	あいまいな性器に関連する先天性心疾患[41]
483	481		P483T	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
490	488		G480R	ハーツフィールド症候群
520	518		A520T	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
538	536		I538V	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
546	544		N546K[31]	脳頭蓋皮膚脂肪腫症[31]
607	605		V607M	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２、カルマン症候群[50]
618	616		K618N	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
621	619		H621R	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
622	620		R622G、R622Q、R622*[50]	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２、カルマン症候群[50]
623	621		D623Y	ハーツフィールド症候群
627	625		R627T	ハーツフィールド症候群
628	626		N628K	ハーツフィールド症候群
654	652		Y654*	カルマン症候群[37]
656	654		K656E[31]	脳頭蓋皮膚脂肪腫症[31]
666	664		W666R	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
670	668		E670K	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２、カルマン症候群[50]
671	669		A671P	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
685	683		S685F	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
687	685		G687R	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
692	690		E692G	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
693	691		I693F	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
703	701		G703R、G703S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２
719	717		M719R、M719V[37]	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２、カルマン症候群[37]

【表４－４】

722	720		P722H、P722S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2、カルマン症候群 [50]
724	722		N724K	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
725	723		C725Y	ハーツフィールド症候群
745	743		P745S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
768	766		D768Y	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2
772	770		P772S	無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2、尋常性魚鱗癬および/またはアトピー性皮膚炎 [42]
795	793		V795I[49]	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 [49]
			FN1 融合	腫瘍性骨軟化症(TIO)[38]
FGFR2				
アミノ酸位置(IIIb アイソフォーム)[Z.C]	アミノ酸位置(IIIc アイソフォーム)[Z.D]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な改変	非限定的な例示的な FGFR 関連状態
105	105		Y105C[45]	クルーゾン症候群 [45]
172	172		A172F[45]	ファイファー症候群 [45]
186	186		M186T[45]	アペール症候群 [45]
252	252		S252W、S252L	アペール症候群 [11]、クルーゾン症候群 [20]
253	253		P253R、P253L[45]	アペール症候群 [11,45]
255	255		R255Q	欠指症 [25]、致死性肺腺房異形成 [25]
267	267		S267P、S267F[46]	クルーゾン症候群 [10,46]
273	273		p.273insE	クルーゾン症候群 [24]
276	276		F276V[45]	クルーゾン症候群 [45]
278	278		C278F、C278Y[46]	クルーゾン症候群 [10,46]
281	281		Y281C	クルーゾン症候群 [24]
288	288		I288N[46]	クルーゾン症候群 [46]
289	289		Q289P	クルーゾン症候群 [10]
290	290		W290C、W290R、W290G[46]	頭蓋骨癒合症 [13]、クルーゾン症候群 [22,46]
308	308		Y308C[46]	クルーゾン症候群 [46]
	314		A314D[45]	ファイファー症候群 [45]
	315		A315S、A315T	クルーゾン症候群 [45]
	315/252		A252L/A315S[48]	合指症 [48]
	ヌクレオチド 958~959		958-959delAC[46]	ジャクソン-ワイス症候群 [46]
	321		D321A	ファイファー症候群 [9]、頭蓋骨癒合症 [13]
	328		Y328C	クルーゾン症候群 [10]
	337		A337P[46]	クルーゾン症候群 [46]

【表４－５】

	338		G338R[45]	クルーゾン症候群[45]
	340		Y340H、Y340C、Y340S[46]	クルーゾン症候群[10,46]、頭蓋骨癒合症[13]
	341		T341P	ファイファー症候群[9]
	342		C342R、C342Y、C342S、C342F、C342W	ファイファー症候群[9]、クルーゾン症候群[10]、頭蓋骨癒合症[13]
	344		A344G、A344A[46]	ジャクソン-ワイス症候群[12]、クルーゾン症候群[46]
	347		S347C	クルーゾン症候群[10]、ジャクソン-ワイス症候群[20]
	354		S354C、S354F[46]	クルーゾン症候群[10,46]
358	357		L357S[46]	クルーゾン症候群[46]
373	372		S372C	ベアスティーブンソン症候群(BSS)[28]
376	375		Y375C	ベアスティーブンソン症候群(BSS)[28]
383	382		C382R	乳頭腫性有茎性皮脂腺母斑(PPSN)[27]
385	384		G384R	頭蓋骨癒合症[47]
527	526		K526E[45]	クルーゾン症候群[45]
550	549		N549H、N549T、N549D[45]、N549K[45]	頭蓋骨癒合症[13]、クルーゾン症候群[20,45]、ファイファー症候群[45]
642	641		K641R	頭蓋骨癒合症[13]
660	659		K695N[46]	クルーゾン症候群[46]
	非定型スプライス変異(940-2A→G)			アペール症候群[29]
FGFR3				
アミノ酸位置(IIIb アイソフォーム)[Z,F]	アミノ酸位置(IIIc アイソフォーム)[Z,G]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な改変	非限定的な例示的な FGFR 関連状態
84	84		S84L	軟骨低形成症[17]
200	200		R200C	軟骨低形成症[17]
248	248		R248C	タナトフォリック骨異形成症 I 型[17]、脂漏性角化症[19]
248	248		R248delinsLC	タナトフォリック骨異形成症[30]
250	250		P250R、P250L	ムエンケ冠状頭蓋骨癒合症
262	262		N262H	軟骨低形成症[17]
268	268		G268C	軟骨低形成症[17]
278	278		Y278C	軟骨低形成症[17]
279	279		S279C	軟骨低形成症[17]
	324		L324H	軟骨低形成症[21]
	329		V329I[44]	口唇口蓋裂および小眼球症[44]
	328		N328I	軟骨低形成症[7]

【表４－６】

	334		A334T[44]	頭蓋骨癒合症[44]
	344		S344C	軟骨無形成症[36]
	346		G346E[47]	軟骨無形成症[47]
	348		S348C	軟骨無形成症[34]
372	370		G370C	タナトフォリック骨異形成症Ｉ型[17]
373	371		S371C	タナトフォリック骨異形成症Ｉ型[17]
375	373		Y373C	タナトフォリック骨異形成症Ｉ型[17]
377	375		G375C、G375R[47]	軟骨無形成症
382	380		G380R	軟骨無形成症、軟骨無形成症[4,5]
383	381		V381E	軟骨低形成症[17]
393	391		A391G、A391E	クルーゾン症候群[17]、脂漏性角化症[19]
528	526		M528I[43]	比例した低身長[43]
542	540		N540S、N540T、N540K	軟骨低形成症[17,18]
623	621		R623H	屈指・高身長・難聴(CATSHL)症候群[40]
652	650		K650E、K650M、K650T、K650N、K650Q	タナトフォリック骨異形成症[3]、骨格異形成症[16]、タナトフォリック骨異形成症Ｉ型[17]、タナトフォリック骨異形成症Ⅱ型[17]、黒色表皮腫[32]、軟骨低形成症[17]
809(停止)	807(停止)		X807R、X807C、X807G、X807S、X807W	タナトフォリック骨異形成症Ｉ型[17]
	c.1959+19G>A			軟骨無形成症[33]

[A]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００５３４Ｂ８を参照のこと

[B]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００００１Ｃ０Ｆを参照のこと

[C]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９９Ａを参照のこと

[D]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ａを参照のこと

[E]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ００００１ＢＥ８０ＣＤを参照のこと

[F]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９ＡＣを参照のこと

[G]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ｃを参照のこと

[H]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００７２９６Ｆを参照のこと

[Z]ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＦＧＦＲ４の各アイソフォームは、異なる長さを有するため、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の１つのアイソフォームの対応するアミノ酸位置は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＦＧＦＲ４の別のアイソフォームで異なる可能性がある。ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の各アイソフォームにおける上記の列挙された各点変異の位置は、最初に、上記に列挙された特定の点変異に対応するＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４のアイソフォームを特定することによって（アミノ酸位置および開始アミノ酸によって）特定し、次に、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４の特定されたアイソフォームのアミノ酸配列を、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４の他のアイソフォームのアミノ酸配列とアライメントすることができる。

【表４－７】

[1]Ｙｏｎｇ－Ｘｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．９（１３）：２００１－２００８，２０００。
[2]Ｅｅｖａ－Ｍａｒｉａ Ｌａｉｔｉｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ７（６）：ｅ３９４５０，２０１２。
[3]Ｈａｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９（２９）：３３０９－３３２０，２０００。
[4]Ｓｈｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ ７６：３３５－３４２，１９９４。
[5]Ｒｏｓｓｅａｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３７１：２５２－２５４，１９９４。
[6]Ｔａｖｏｒｍｉｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．９：３２１－３２８，１９９５。
[7]Ｂｅｌｌｕｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．１０：３５７－３５９，１９９５。
[8]Ｍｕｅｎｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．８：２６９－２７４，１９９４。
[9]Ｒｕｔｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．９：１７３－１７６，１９９５。
[10]Ｒｅａｒｄｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．８：９８－１０３，１９９４。
[11]Ｗｉｌｋｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．９：１６５－１７２，１９９５。
[12]Ｊａｂｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．８：２７５－２７９，１９９４。
[13]日本特許第ＪＰ０５８６８９９２Ｂ２号。
[14]Ｙｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｌａｓｔ．Ｒｅｃｏｎｓｔｒ．Ｓｕｒｇ．，１３７（３）：９５２－６１，２０１６。
[15]米国特許第９４４７０９８Ｂ２号。
[16]Ｂｅｌｌｕｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｇｅｎｅｔ．８５（１）：５３－６５，１９９９。
[17]ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１６／１３９２２７Ａ１号
[18]オーストラリア特許出願公開第ＡＵ２０１４／３６２２２７Ａ１号。
[19]中国特許第ＣＮ１０２７４１２５６Ｂ号。
[20]Ｏｈｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｇｅｎｅｔ．Ａ．，ｄｏｉ：１０．１００２／ａｊｍｇ．ａ．３７９９２，２０１６。
[21]Ｎａｇａｈａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．，２５（３）：１０３－１０６，２０１６。
[22]Ｈｉｂｂｅｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｇｅｎｅｔ．Ａ．，ｄｏｉ：１０．１００２／ａｊｍｇ．ａ．３７８６２，２０１６。
[23]Ｄｉａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ．Ｍｏｌ．Ｐａｔｈｏｌ．，１０１（１）：１１６－２３，２０１６。
[24]Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．Ｒｅｐ．，１４（３）：１９４１－６，２０１６。
[25]Ｂａｒｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｍｕｔａｔ．，３７（９）：９５５－６３，２０１６。
[26]Ｋｒｓｔｅｖｓｋａ－Ｋｏｎｓｔａｎｔｉｎｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ａｒｃｈ．，７０（２）：１４８－５０，２０１６。
[27]Ｋｕｅｎｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．，ｄｏｉ：１０．１１１１／ｂｊｄ．１４６８１，２０１６。
[28]Ｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｓｅ Ｒｅｐ．，１５；１７：２５４－８，２０１６。

【表４－８】

[29]Fernandes et al., Am. J. Med. Genet. A., 170 (6) :1532−7, 2016。
[30]Lindy et al., Am. J. Med. Genet. A., 170 (6) :1573−9, 2016。
[31]Bennett et al., Am. J. Hum. Genet., 98 (3) :579−87, 2016。
[32]Ichiyama et al., J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 30 (3) :442−5, 2016。
[33]Zhao et al., Int. J. Clin. Exp. Med., 8 (10) :19241−9, 2015。
[34]Hasegawa et al., Am. J. Med. Genet. A., 170A (5) :1370−2, 2016。
[35]Legeai−Mallet, Endocr. Dev., 30:98−105, 2016。
[36]Takagi, Am. J. Med. Genet. A., 167A (11) :2851−4, 2015。
[37]Goncalves, Fertil. Steril., 104 (5) :1261−7. e1, 2015。
[38]Miller et al., Journal of Clinical Oncology, 34:Supp. Supplement 15, pp. iii93. Abstract Number:e22500, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL。
[39]Sarabipour et al., J. Mol. Biol., 428 (20) :3903−3910, 2016。
[40]Escobar et al., Am. J. Med. Genet. A., 170 (7) :1908−11, 2016。
[41]Mazen et al., Sex Dev., 10 (1) :16−22, 2016。
[42]Taylan et al., J Allergy Clin Immunol, 136 (2) :507−9, 2015. doi:10. 1016/j. jaci. 2015. 02. 010
[43]Kant et al, Euro Journ Endocrinol, 172 (6) :763−770, 2015. doi:10. 1530/EJE−14−0945
[44]Gonzalez−Del Angel et al, Am J med Genet A, 176 (1) :161−166, 2018. doi:10. 1002/ajmg. a. 38526
[45]Lei and Deng, Int J Biol Sci 13 (9) :1163:1171, 2017. doi:10. 7150/ijbs. 20792
[46]Lajeunie et al, Eur J Hum Genet, 14 (3) :289−298, 2006. doi:10. 1038/sj. ejhg. 5201558
[47]Karadimas et al, Prenat Diagn, 26 (3) :258−261, 2006. doi:10. 1002/pd. 1392

【表４－９】

[48]Ibrahimi et al, Hum Mol Genet 13 (19) :2313−2324, 2004. doi:10. 1093/hmg/ddh235
[49]Trarbach et al, J Clin Endocrinol Metab., 91 (10) :4006−4012, 2006. doi:10. 1210/jc. 2005−2793
[50]Dode et al, Nat Genet, 33 (4) :463−465, 2003. doi:10. 1038/ng1122

【０５３４】
ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４における追加の点変異は、ＦＧＦＲ阻害剤に対するがん細胞の耐性をもたらすことが特定されている。これらの変異の非限定的な例を表ＢＥに示す。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連障害（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）は、表ＢＥに列挙されている点変異のうちの１つ以上を有することができる。表ＢＥに列挙されている点変異のうちの１つ以上を有する対象を特定することと、特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、対象を治療する方法も本明細書に提供される。表ＢＥに列挙された点変異の１つ以上を有すると特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）を投与することを含む対象を治療する方法も提供される。

【表５－１】

表ＢＥ：ＦＧＦＲ耐性変異

アミノ酸位置(αA1アイソフォーム)[Z,A]	アミノ酸位置(αB1アイソフォーム)[Z,B]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的なFGFR関連がん
546	544		N546K[5]	(インビトロ研究)
561	559		V561M[3,5,7]	(インビトロ研究)
563	561		Y563C[7]	(インビトロ研究)
FGFR2				
アミノ酸位置(IIIbアイソフォーム)[Z,C]	アミノ酸位置(IIIcアイソフォーム)[Z,D]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的なFGFR関連がん
288	288		I288S[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
290	290		W290R[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
338	340		Y340C[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
344	346		N346K[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
536	535		M536I[1]	(インビトロ研究)
538	537		M538I[1]	(インビトロ研究)
548	547		I548V[1]	(インビトロ研究)
549	548		I548S[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
549/290	548/290		I548S/W290R[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
550	549		N550H[1,2,9]、N550K[1]、N550S[1]、N549T[11]	(インビトロ研究)、胆管がん[9]、(マウスに誘発された腫瘍)[11]
563	562		V562L[4,11]	(インビトロ研究)、(マウスに誘発された腫瘍)[11]
565	564		V565I[1,2]、V565F[4,9]	(インビトロ研究)、胆管がん[9]
566	565		E566G[1,2]、E565L[11]	(インビトロ研究)、(マウスに誘発された腫瘍)[11]
569	568		S568L[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
569/563	568/562		S568L/V562[11]	(マウスに誘発された腫瘍)[11]
618	617		L618M[1]	(インビトロ研究)
642	641		K642N[1]、K641R[9,11]	(インビトロ研究)、胆管がん[9]、(マウスに誘発された腫瘍)[11]
660	659		K660E[1]、K660M[2,11]、K660N[2]	(インビトロ研究)、(マウスに誘発された腫瘍)[11]
719	718		E719G[1]	(インビトロ研究)
770			Y770IfsX14[1]	(インビトロ研究)
FGFR3				
アミノ酸位置(IIIbアイソフォーム)[Z,E]	アミノ酸位置(IIIcアイソフォーム)[Z,F]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的なFGFR関連がん
542	540		N540K[9]、N540D[10]	(インビトロ研究)[9,10]

【表５－２】

557	555		V555M[6,9]、V555L[9]	(KMS-11 骨髄腫細胞株誘導体)、(インビトロ研究)[9]
610	608		L608V[9]	(インビトロ研究)[9]
652	650		K650E[9]	(インビトロ研究)[9]
FGFR4				
アミノ酸位置(P22455-1)[Z,G]	アミノ酸位置(P22455-2)[Z,H]	アミノ酸位置(他のアイソフォーム)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的な FGFR 関連がん
388			G388R[8]	乳がん

[A]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００５３４Ｂ８を参照のこと

[B]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００００１Ｃ０Ｆを参照のこと

[C]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９９Ａを参照のこと

[D]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ａを参照のこと

[E]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９ＡＣを参照のこと

[F]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ｃを参照のこと

[G]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ｄを参照のこと

[H]ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１３Ｅ０Ｂ８を参照のこと

[Z]ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＦＧＦＲ４の各アイソフォームは、異なる長さを有するため、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の１つのアイソフォームの対応するアミノ酸位置は、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＦＧＦＲ４の別のアイソフォームで異なる可能性がある。ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の各アイソフォームにおける上記の列挙された各点変異の位置は、最初に、上記に列挙された特定の点変異に対応するＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４のアイソフォームを特定することによって（アミノ酸位置および開始アミノ酸によって）特定し、次に、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４の特定されたアイソフォームのアミノ酸配列を、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４の他のアイソフォームのアミノ酸配列とアライメントすることができる。

[1]Ｂｙｒｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｏｐｌａｓｉａ，１５（８）：９７５－８８，２０１３。

[2]欧州特許出願公開第ＥＰ３０２３１０１Ａ１号。

[3]欧州特許第ＥＰ２２０３４４９Ｂ１号。

[4]ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１５／０９９１２７Ａ１号。

[5]Ｙｏｚａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ　Ｃｅｌｌｓ．，（１０）：１０４９－１０５８，２０１６。

[6]Ｃｈｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，３２（２５）：３０５９－７０，２０１３。

[7]Ｂｕｎｎｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，ＥｂｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅ，２（３）：１９４－２０４，２０１５。

[8]Ｔｈｕｓｓｂａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，２４（２３）：３７４７－５５，２００６。

[9]Ｇｏｙａｌ　ｅｔ　ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ，７（３）：２５２－２６３，２０１７．ｄｏｉ：１０．１１５８／２１５９－８２９０．ＣＤ－１６－１０００

[10]Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２４（５６）：８２５９－８２６７，２００５．ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｊ．ｏｎｃ．１２０８９８９

[11]Ｋａｓ　ｅｔ　ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，７８（１９）：５６６８－５６７９，２０１８．ｄｏｉ：１０．１１５８／０００８－５４７２．ＣＡＮ－１８－０７５７

【０５３５】

「血管新生関連障害」という用語は、疾患を有しない対象からの同様の組織と比較して、対象または患者の組織における血管の数またはサイズの増加を部分的に特徴とする疾患を意味する。血管新生関連障害の非限定的な例としては、がん（例えば、前立腺がん、肺がん、乳がん、膀胱がん、腎がん、結腸がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、黒色腫、肝細胞腫、肉腫、およびリンパ腫など、本明細書に記載の例示的ながんのいずれか）、滲出性黄斑変性症、増殖性糖尿病性網膜症、虚血性網膜症、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ルベオーシス虹彩炎、角膜血管新生、毛様体炎、鎌状赤血球網膜症、および翼状片が挙げられる。

【０５３６】
「抗がん剤に対する耐性がん細胞」という用語は、抗がん剤の存在下で、同様のがん細胞の成長および／または増殖の速度（または同様のがん細胞の集団の成長および／または増殖の平均速度）と比較して、増加した成長および／または増殖速度を示すがん細胞を意味する。例えば、（同様のがん細胞の成長および／または増殖の速度と比較して）抗がん剤の存在下で増加した成長および／または増殖速度を示すがん細胞が、患者または対象（例えば、ＦＧＦＲ関連がんを有する患者または対象）に存在する可能性がある。
【０５３７】
「抗がん剤に対する感受性の増加」という用語は、抗がん剤のみと接触したときの耐性がん細胞の成長および／または増殖の速度と比較して、抗がん剤および少なくとも１つの本明細書に記載の化合物と接触したときの（抗がん剤に対する）耐性がん細胞の成長および／または増殖の速度の低下を意味する。これまでに議論されたメカニズムの多くは、ＦＧＦ／ＦＧＦＲシグナル伝達軸の遺伝的調節不全の結果であるが、リガンド依存性シグナル伝達もがんの発症に重要な役割を果たす可能性がある（例えば、表ＢＢの「活性の上方調節」として記載される）。オートクリンＦＧＦの過剰産生は、多くの腫瘍タイプで報告されている（Ｔｕｒｎｅｒ Ｎ，Ｇｒｏｓｅ Ｒ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ ２０１０；１０：１１６－１２９）。インビトロ研究は、ＦＧＦ５の過剰発現が多数の腫瘍細胞株（肺、食道、黒色腫、結腸、および前立腺、Ｈａｎａｄａ Ｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２００１；６１：５５１１－５５１６）に関連していることを示し、肝細胞がん（ＨＣＣ）では、ＦＧＦ２、８、１７、および１８の上方調節は、オートクリン成長刺激、細胞生存、および血管新生を開始する（Ｕｅｍａｔｓｕ Ｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ Ｈｅｐａｔｏｌ ２００５；２０：５８３－５８８；Ｈｕ ＭＣ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １９９８；１８：６０６３－６０７４；Ｋｉｎ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ １９９７；２７：６７７－６８７；Ｇａｕｇｌｈｏｆｅｒ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ２０１１；５３：８５４－８６４）。さらに、ＨＣＣは、ホルモン性ＦＧＦ１９を過剰発現するトランスジェニックマウスで発生することがわかっており（Ｎｉｃｈｏｌｅｓ Ｋ，ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ ２００２；１６０：２２９５－２３０７）、ＦＧＦ１９は、隣接するＦＧＦ３、ＦＧＦ４、およびＣｙｃｌｉｎ Ｄ１（ＣＣＮＤ１）遺伝子を常に含む染色体１１ｑのアンプリコンに見られる。このアンプリコンは、頭頸部扁平上皮がん、乳がん、扁平上皮ＮＳＣＬＣなどの様々な疾患に見られる。このアンプリコンの主要な発がん遺伝子またはＣＣＮＤ１であるという推定については不確実であるが、ＦＧＦ１９の遺伝子ノックダウンは、アンプリコンを運ぶＨＣＣ細胞株の成長を阻害する（Ｓａｗｅｙ ＥＴ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２０１１；１９：３４７－３５８）。オートクリンＦＧＦ２－ＦＧＦＲ１フィードバックループは、ＮＳＣＬＣ細胞株およびヌードマウスの皮下腫瘍として成長したヒト黒色腫でも報告されている（ＭａｒｅｋＬ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ２００９；７５：１９６－２０７；Ｗａｎｇ Ｙ，Ｂｅｃｋｅｒ Ｄ．，Ｎａｔ Ｍｅｄ １９９７；３：８８７－８９３）。
【０５３８】
ＦＧＦのパラクリン産生は、複数の腫瘍タイプでも報告されている。高レベルの血清ＦＧＦ２が小細胞肺がんで観察されており、おそらくＦＧＦ２を介した細胞保護効果のために、予後不良と関連しており（Ｒｕｏｔｓａｌａｉｎｅｎ Ｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ Ｐｒｅｖ ２００２；１１：１４９２－１４９５）、これにより、抗アポトーシスタンパク質の発現が上方調節され、現在の抗がん治療に対する耐性が促進される（Ｐａｒｄｏ ＯＥ，ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ ２００６；２５：３０７８－３０８８）。ＦＧＦ１、２、４、５、８、および１８のうちの１つ以上のパラクリン発現の増加は、主要な内皮ＦＧＦＲであるＦＧＦＲ１および２を介して前臨床モデルで腫瘍の血管新生を促進することがわかっている（Ｐｒｅｓｔａ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ ２００５；１６：１５９－１７８）。予後不良は、卵巣がんおよび黒色腫の血管新生に関連している

（Ｂｉｒｒｅｒ ＭＪ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２００７；２５：２２８１－２２８７）。

【０５３９】

ＦＧＦの過剰発現に加えて、ＦＧＦＲ ｍＲＮＡのスプライシングの改変は、リガンド依存性シグナル伝達が上方調節される別のメカニズムである。改変されたＦＧＦＲ ｍＲＮＡスプライシングにより、腫瘍細胞は、通常の生理学的条件下で可能であるよりも広範囲のＦＧＦによって刺激される可能性がある（Ｚｈａｎｇ Ｘ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００６；２８１：１５６９４－１５７００）。ＦＧＦＲ１、２、および３のＩｇＩＩＩドメインのスプライシングの改変は、がん細胞の受容体結合親和性を健康な間質に見られるＦＧＦに切り替え、異常なパラクリンシグナル伝達ループを作り出す可能性がある（Ｗｅｓｃｈｅ Ｊ，Ｈａｇｌｕｎｄ Ｋ，Ｈａｕｇｓｔｅｎ ＥＭ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ２０１１；４３７：１９９－２１３）。膀胱がんおよび前立腺がんの細胞株では、ＦＧＦＲ２－ＩＩＩｂアイソフォームからＩＩＩｃアイソフォームへの切り替えは、腫瘍の進行、上皮間葉転換、および浸潤性の増加に関連してる（Ｗｅｓｃｈｅ Ｊ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ２０１１；４３７：１９９－２１３）。

【０５４０】

したがって、ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）と診断された（または有するとして特定された）対象を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法が本明細書に提供される。ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有すると特定または診断された対象を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料において、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するために、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイの使用によってか、あるいは本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有するとして特定または診断されている。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、ＦＧＦＲ関連がんである。例えば、ＦＧＦＲ関連がんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含むがんであり得る。

【０５４１】

疾患または障害の治療を必要とする対象において疾患または障害を治療する方法も提供され、方法は、（ａ）対象におけるＦＧＦＲ関連がんを検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、以前に第１のＦＧＦＲ阻害剤で治療されたか、または以前に別の治療で治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料において、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するために、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイの使用によってか、あるいは本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、ＦＧＦＲ関連疾患または障害を有すると決定されている。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。

【０５４２】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法も提供され、方法は、（ａ）対象におけるＦＧＦＲ関連がんを検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害

剤、式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、以前に第１のＦＧＦＲ阻害剤で治療されていたか、または別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除または放射線療法で以前に治療されていた。いくつかの実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料において、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するために、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイの使用によってか、あるいは本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、ＦＧＦＲ関連がんを有すると決定されている。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ関連がんである。例えば、ＦＧＦＲ関連がんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含むがんであり得る。

【０５４３】

対象が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために、対象から得られた試料でアッセイを実施し、次に、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するとして決定された患者に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与（具体的または選択的に投与）することを含む、対象を治療する方法も提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を対象に投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に第１のＦＧＦＲ阻害剤で治療されていたか、または別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除または放射線療法で以前に治療されていた。いくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有する疑いのある対象、ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）の１つ以上の症状を示す対象、またはＦＧＦＲ関連疾患もしくは障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を発症する危険性が高い対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認アッセイ、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイは、本明細書に記載されている。追加のアッセイも当該技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。

【０５４４】

ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在が、対象がＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有すると特定する場合、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために、対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を実施するステップを通じてＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有すると特定または診断される対象におけるＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を治療に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もまた、提供される。ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在が、対象がＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有すると特定する場合、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために、対象から得られた試料に対してアッセイを実施するステップを通じてＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有すると特定または診断され

る対象におけるＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を治療するための薬品の製造のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態は、対象が、アッセイの実施を介して、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定されること、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される必要があることを、対象の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録することをさらに含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認アッセイ、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。

【０５４５】

また、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必要とする対象またはＦＧＦＲ関連疾患または障害を有するとして特定もしくは診断された対象の疾患または障害の治療に使用するための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。ＦＧＦＲ関連疾患または障害を有すると特定または診断された対象において疾患または障害を治療するための薬品の製造ための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ関連がん、例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するＦＧＦＲ関連がんである。いくつかの実施形態では、対象は、対象またはその試料からの生検試料における、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を特定するための、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡ承認された、キットを使用してＦＧＦＲ関連疾患または障害を有すると特定または診断されている。本明細書に提供されるように、ＦＧＦＲ関連疾患または障害には、本明細書に記載されるもの、および当該技術分野で知られているものが含まれる。

【０５４６】

また、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必要とする対象またはＦＧＦＲ関連がんを有するとして特定もしくは診断された対象のがんの治療に使用するための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。また、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして特定または診断された対象のがんを治療するための薬品の製造のための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ関連がん、例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するＦＧＦＲ関連がんである。いくつかの実施形態では、対象は、対象またはその試料からの生検試料における、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を特定するための、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡ承認された、キットを使用してＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断されている。本明細書で提供されるように、ＦＧＦＲ関連がんには、本明細書に記載されるもの、および当該技術分野で知られているものが含まれる。

【０５４７】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがんを有するとして特定または診断されている。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全について陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活

性もしくはレベルの調節不全について陽性である腫瘍を有する対象であり得る。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、その腫瘍がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍である対象であり得る。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん）を有する疑いがある。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを治療するための方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上の融合タンパク質を含む。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん）を有する疑いがある。ＦＧＦＲ遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表ＢＡに記載される。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を含む。ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表ＢＣに記載される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応する点変異／挿入／欠失からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表ＢＥに記載される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応する。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制当局承認の、例えばＦＤＡ承認の、アッセイまたはキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全について陽性である腫瘍は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異について陽性である腫瘍である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制当局承認の、例えばＦＤＡ承認の、アッセイまたはキットを使用して決定される。

【０５４８】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍（例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する腫瘍）を対象が有することを示す臨床記録を有する。いくつかの実施形態では、臨床記録は、対象が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される組成物のうちの１つ以上で治療されるべきであることを示す。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがんである。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制当局承認の、例えばＦＤＡ承認の、アッセイまたはキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全について陽性である腫瘍は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異について陽性である腫瘍である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、

またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制当局承認の、例えばＦＤＡ承認の、アッセイまたはキットを使用して決定される。

【０５４９】

対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、対象を治療する方法も提供される。対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す、臨床記録を有する対象において、ＦＧＦＲ関連がんを治療するための薬品の製造のための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。これらの方法および使用のいくつかの実施形態は、対象から得られた試料についてアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を実施して、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するステップと、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するとして対象が特定されたという情報を対象の臨床ファイル（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録するステップと、をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。

【０５５０】

対象を治療する方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料についてアッセイを実施して、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、方法は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することも含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくはレベルの調節不全を有することを、対象から得られた試料について実施されるアッセイによって決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、方法は、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することも含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性における調節不全は、ＦＧＦＲ融合タンパク質（例えば、本明細書に記載のＦＧＦＲ融合タンパク質のいずれか）の発現をもたらす遺伝子または染色体の転座である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ融合物は、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合物およびＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１融合物から選択され得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルにおける調節不全は、ＦＧＦＲ遺伝子の１つ以上の点変異（例えば、本明細書に記載のＦＧＦＲ点変異のうちの１つ以上のいずれか）である。ＦＧＦＲ遺伝子における１つ以上の点変異は、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍのうちの１つ以上に対応するアミノ酸置換を有するＦＧＦＲタンパク質の翻訳をもたらし得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルにおける調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異（例えば、本明細書に記載の１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異のいずれかの組み合わせ）である。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。

【０５５１】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、脳および／または中枢神経系（ＣＮＳ）浸透性を呈する。そのような化合物は、血液脳関門を通過し、脳および／または他のＣＮＳ構造のＦＧＦＲキナーゼを阻害することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、治療有効量で血液脳関門を通過することができる。例えば、がん（例えば、ＦＧＦＲに関連する脳またはＣＮＳのがんなどのＦＧＦＲ関連がん）を有する対象の治療には、対象への化合物の投与（例えば、経口投与）が含まれ得る。いくつかのかかる実施形態では、本明細書に提供される化合物（例えば、式の化合物）は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍の治療に有用である。例えば、化合物は、膠芽腫（別名、多形性膠芽腫）、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、および混合神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、神経節膠腫、シュワン腫（神経鞘腫）、および頭蓋咽頭腫などの神経膠腫のうちの１つ以上の治療に使用され得る（例えば、Ｌｏｕｉｓ，Ｄ．Ｎ．ｅｔ　ａｌ．Ａｃｔａ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ　１３１（６），８０３－８２０（Ｊｕｎｅ　２０１６）に列記される腫瘍を参照のこと）。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん剤、例えば、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物ではない化合物）、またはマルチキナーゼ阻害剤を用いて以前に治療されている。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん剤、例えば、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物ではない化合物）、またはマルチキナーゼ阻害剤を用いて以前に治療されている。

【０５５２】
また、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象のための治療を選択する方法（例えば、インビトロ法）も提供される。いくつかの実施形態は、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして特定または診断された対象に選択された治療を施すことをさらに含むことができる。例えば、選択された治療は、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含むことができる。いくつかの実施形態は、対象から得られた試料についてアッセイを実施して、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するステップと、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された対象を、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして特定および診断するステップと、をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、がんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するＦＧＦＲ関連がんである。いくつかの実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料における、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を特定するための、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡ承認された、キットを使用してＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断されている。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、本明細書に記載のがんまたは当該技術分野で既知のがんである。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【０５５３】
対象に対する治療を選択する方法であって、対象から得られた試料についてアッセイを実施して、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異）を有するかどうかを決定するステップと、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された対象を、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして特定および診断するステップと、を含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態は、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして特定または診断された対象に選択された治療を施すことをさらに含む。例えば、いくつかの実施形態では、選択された治療は、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に、治療有効量の

式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【０５５４】

また、本明細書では、治療のために対象を選択する方法も提供され、ＦＧＦＲ関連がんを有する対象を選択、特定、または診断することと、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために対象を選択することと、を含む。いくつかの実施形態は、ＦＧＦＲ関連がんを有すると対象を特定または診断することは、対象から得られた試料についてアッセイを実施して、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップと、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された対象を、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断するステップと、を含み得る。いくつかの実施形態では、治療のために対象を選択する方法は、ＦＧＦＲ関連がんの様々な治療の投与を含む臨床研究の一部として使用することができる。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがんである。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。

【０５５５】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、対象からの試料を使用して、対象がＦＧＦＲ遺伝子、またはＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために使用されるアッセイには、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡、ブレークアパートＦＩＳＨ分析、サザンブロッティング、ウエスタンブロッティング、ＦＡＣＳ分析、ノーザンブロッティング、およびＰＣＲベースの増幅（例えば、ＲＴ－ＰＣＲおよび定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲ）が含まれ得る。当該技術分野で周知であるように、これらのアッセイは、典型的には、例えば、少なくとも１つの標識された核酸プローブまたは少なくとも１つの標識された抗体もしくはその抗原結合断片を用いて実施される。アッセイは、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するための、当該技術分野で知られている他の検出方法を利用することができる（例えば、本明細書に引用される参考文献を参照されたい）。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。いくつかの実施形態では、試料は、対象からの生体試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試料）である。いくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ関連がんを有する疑いのある対象、ＦＧＦＲ関連がんの１つ以上の症状を有する対象、および／またはＦＧＦＲ関連がんを発症する危険性が高い対象である。

【０５５６】

ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するための例示的なアッセイは、例えば、ＦＧＦＲ経路変異ＰＣＲ アレイ（Ｑｉａｇｅｎ）、ＨＴＧ Ｅｄｇｅ ＦＧＦＲ発現アッセイ（ＨＴＧ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）、ＨＴＳｃａｎ（登録商標）ＦＧＦ受容体１キナーゼアッセイキット（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、Ｖｙｓｉｓ ＬＳＩ ＩＧＨ／ＦＧＦＲ３ Ｄｕａｌ Ｃｏｌｏｒ、Ｄｕａｌ Ｆｕｓｉｏｎ Ｔ

ｒａｎｓｌｏｃａｔｉｏｎプローブ（Ａｂｂｏｔｔ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ）、ＦＧＦＲ１ＦＩＳＨプローブ（Ｅｍｐｉｒｅ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ）、ＦＧＦＲ１ ＦＩＳＨ（Ｓｏｎｉｃ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ）、ＦＩＳＨ ＩＧＨ／ＦＧＦＲ３（Ｑｕｅｓｔ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）、ＦＧＦＲ１（８ｐ１１）［ＲＵＯ］（Ｌｅｉｃａ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）、ＦＧＦＲ１ Ｂｒｅａｋ Ａｐａｒｔ ＦＩＳＨプローブ（Ｅｍｐｉｒｅ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ）、ＦＧＦＲ２／ＣＥＮ１０ｐ ＦＩＳＨプローブ（Ａｂｎｏｖａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＦＧＦＲ２（１０ｑ２６）［ＡＳＲ］（Ｌｅｉｃａ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）、抗ＦＧＦＲ－４（ＩＮ）、Ｚ－ＦＩＳＨ（ＡｎａＳｐｅｃ）、ＺｙｔｏＬｉｇｈｔ（登録商標）ＳＰＥＣ ＦＧＦＲ２ Ｂｒｅａｋ Ａｐａｒｔプローブ（Ｂｉｏ－Ｏｐｔｉｃａ）、ＦＧＦＲ３（４ｐ１６．３）（ＺｙｔｏＶｉｓｉｏｎ）、およびＺｙｔｏＬｉｇｈｔ（登録商標）ＳＰＥＣ ＦＧＦＲ３／ＣＥＮ４ Ｄｕａｌ Ｃｏｌｏｒプローブ（ＺｙｔｏＶｉｓｉｏｎ）が市販されている。ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するための追加のアッセイは、当該技術分野で既知である。

【０５５７】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、液体生検（流体生検または流体相生検として様々に呼ばれる）を使用して特定することができる。例えば、Ｋａｒａｃｈａｌｉｏｕ ｅｔ ａｌ．，“Ｒｅａｌ－ｔｉｍｅ ｌｉｑｕｉｄ ｂｉｏｐｓｉｅｓ ｂｅｃｏｍｅ ａ ｒｅａｌｉｔｙ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ”，Ａｎｎ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．，３（３）：３６，２０１６を参照されたい。液体生検法を使用して、総腫瘍量および／またはＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することができる。液体生検は、対象から比較的簡単に（例えば、単純な採血を介して）得られた生体試料で実施することができ、一般的に、腫瘍量および／またはＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するために使用される従来法よりも低侵襲である。いくつかの実施形態では、液体生検は、従来法よりも初期の段階で、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在を検出するために使用することができる。いくつかの実施形態では、液体生検で使用される生体試料には、血液、血漿、尿、脳脊髄液、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、胆汁、リンパ液、嚢胞液、便、腹水、およびそれらの組み合わせが含まれ得る。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、循環遊離ＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して検出される循環遊離ＤＮＡは、腫瘍細胞に由来する循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）である。ｃｔＤＮＡの分析（例えば、限定されないが、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、従来のＰＣＲ、デジタルＰＣＲ、またはマイクロアレイ分析などの高感度検出技法の使用）を使用して、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定することができる。

【０５５８】

いくつかの実施形態では、単一の遺伝子に由来するｃｔＤＮＡが液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、複数の遺伝子（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００個以上、またはこれらの数の間の任意の数の遺伝子）に由来するｃｔＤＮＡが液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、複数の遺伝子に由来するｃｔＤＮＡは、様々な市販の試験パネル（例えば、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するように設計された市販の試験パネル）のいずれかを使用して検出することができる。液体生検を使用して、非限定的に、点変異または単一ヌクレオチドバリアント（ＳＮＶ）、コピー数バリアント（ＣＮＶ）、遺伝子融合（例えば、転座または再

編成）、挿入、欠失、またはそのいずれかの組み合わせを含む、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、生殖細胞系変異を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、体細胞変異を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、一次遺伝子変異（例えば、がんなどの疾患の初期発生に関連する一次変異または一次融合）を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、一次遺伝子変異の発生後に発生する遺伝子変異（例えば、対象に投与された治療に応答して生じる耐性変異）を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して特定された、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、対象に存在するがん細胞（例えば、腫瘍）にも存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の任意の型のＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、液体生検を使用して検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検により特定された遺伝子変異を使用して、対象を特定の治療のための候補として特定することができる。例えば、対象におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の検出は、対象が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の投与を含む治療に応答するであろうことを示し得る。

【０５５９】

液体生検を診断過程、監視過程、および／または治療過程中の複数の時点で実施し、対象への治療の実施後の疾患の進行、治療の有効性、または耐性変異の発生を含むが、これらに限定されない、１つ以上の臨床的に関連するパラメータを決定することができる。例えば、診断過程、監視過程、および／または治療過程中、第１の液体生検が第１の時点で実施され得、第２の液体生検が第２の時点で実施され得る。いくつかの実施形態では、第１の時点は、疾患を有する対象を診断する前の時点（例えば、対象が健常であるとき）であり得、第２の時点は、対象が疾患を発症した後の時点であり得る（例えば、第２の時点は、疾患を有する対象を診断するために使用され得る）。いくつかの実施形態では、第１の時点は、疾患を有する対象を診断する前の時点（例えば、対象が健常であるとき）であり得、その後、対象は監視され、第２の時点は、対象が監視された後の時点であり得る。いくつかの実施形態では、第１の時点は、疾患を有する対象を診断した後の時点であり得、その後、治療が対象に施され、第２の時点は、治療が施された後の時点であり得、そのような場合、第２の時点を使用して、治療の有効性（例えば、第１の時点で検出された遺伝子変異が豊富に減少するか、もしくは検出できないかを）を評価することができ、または治療の結果として生じた耐性変異の存在を決定することができる。いくつかの実施形態では、対象に施される治療は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を含むことができる。

【０５６０】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効性は、異なる時点で対象から得られたｃｆＤＮＡ、例えば、第１の時点で対象から得られたｃｆＤＮＡおよび第２の時点で対象から得られたｃｆＤＮＡにおけるＦＧＦＲ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度を評価することにより決定することができ、第１の時点と第２の時点との間に少なくとも１回の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が対象に投与される。これらの方法のいくつかの実施形態は、第１の時点と第２の時点との間に、少なくとも１回の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することをさらに含むことができる。例えば、第１の時点で対象から得られたｃｆＤＮＡ中のＦＧＦＲ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）と比較した場合の、第２の時点で対象から得られたｃｆＤＮＡ中のＦＧＦＲ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）における減少（例えば、１％～約９９％減少、１％～約９５％減少、１％～約９０％減少、１％～約８５％減少、１％～約８０％減少、１％～約７５％減少、１％減少～約７０％減少、１％減少～約６５％減少、１

％減少～約６０％減少、１％減少～約５５％減少、１％減少～約５０％減少、１％減少～約４５％減少、１％減少～約４０％減少、１％減少～約３５％減少、１％減少～約３０％減少、１％減少～約２５％減少、１％減少～約２０％減少、１％減少～約１５％減少、１％減少～約１０％減少、１％～約５％減少、約５％～約９９％減少、約１０％～約９９％減少、約１５％～約９９％減少、約２０％～約９９％減少、約２５％～約９９％減少、約３０％～約９９％減少、約３５％～約９９％減少、約４０％～約９９％減少、約４５％～約９９％減少、約５０％～約９９％減少、約５５％～約９９％減少、約６０％～約９９％減少、約６５％～約９９％減少、約７０％～約９９％減少、約７５％～約９５％減少、約８０％～約９９％減少、約９０％減少～約９９％減少、約９５％～約９９％減少、約５％～約１０％減少、約５％～約２５％減少、約１０％～約３０％減少、約２０％～約４０％減少、約２５％～約５０％減少、約３５％～約５５％減少、約４０％～約６０％減少、約５０％減少～約７５％減少、約６０％減少～約８０％減少、または約６５％～約８５％減少）は、治療（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩）が、対象において効果的であったことを示す。いくつかの実施形態では、ＡＦが減少して、そのレベルが機器の検出限界を下回るようになる。あるいは、第１の時点で対象から得られたｃｆＤＮＡにおけるＦＧＦＲ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）と比較して、第２の時点で対象から得られたｃｆＤＮＡにおけるＦＧＦＲ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）における増加は、治療（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩）が、対象において効果的ではなかったことを示す（例えば、対象は、治療（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩）に対する耐性変異を発症した）。これらの方法のいくつかの実施形態は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩が有効であると決定された対象に、追加用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩が有効でないと決定された対象に、異なる治療（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩の、単剤療法としての投与を含まない治療）を投与することをさらに含み得る。

【０５６１】

これらの方法のいくつかの例では、第１の時点と第２の時点との間の時間差は、約１日間～約１年間、約１日間～約１１ヶ月間、約１日間～約１０ヶ月間、約１日間～約９ヶ月間、約１日間～約８ヶ月間、約１日間～約７ヶ月間、約１日間～約６ヶ月間、約１日間～約５ヶ月間、約１日間～約４ヶ月間、約１日間～約３ヶ月間、約１日間～約１０週間、約１日間～約２ヶ月間、約１日間～約６週間、約１日間～約１ヶ月間、約１日間～約２５日間、約１日間～約２０日間、約１日間～約１５日間、約１日間～約１０日間、約１日間～約５日間、約２日間～約１年間、約５日間～約１年間、約１０日間～約１年間、約１５日間～約１年間、約２０日間～約１年間、約２５日間～約１年間、約１ヶ月間～約１年間、約６週間～約１年間、約２ヶ月間～約１年間、約３ヶ月間～約１年間、約４ヶ月間～約１年間、約５ヶ月間～約１年間、約６ヶ月間～約１年間、約７ヶ月間～約１年間、約８ヶ月間～約１年間、約９ヶ月間～約１年間、約１０ヶ月間～約１年間、約１１ヶ月間～約１年間、約１日間～約７日間、約１日間～約１４日間、約５日間～約１０日間、約５日間～約２０日間、約１０日間～約２０日間、約１５日間～約１ヶ月間、約１５日間～約２ヶ月間、約１週間～約１ヶ月間、約２週間～約１ヶ月間、約１ヶ月間～約３ヶ月間、約３ヶ月間～約６ヶ月間、約４ヶ月間～約６ヶ月間、約５ヶ月間～約８ヶ月間、または約７ヶ月間～約９ヶ月間であり得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、調節不全のＦＧＦＲ遺伝子（例えば、本明細書に記載の調節不全のＦＧＦＲ遺伝子の例のいずれか）を有するがんを有すると以前に特定され得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のがんのタイプのいずれかを有すると以前に診断されていてもよい。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は１つ以上の転移（例えば、１つ以上の脳転移）を有し得る。

【０５６２】

上述の実施形態のいくつかでは、ｃｆＤＮＡは、ＦＧＦＲ関連のｃｔＤＮＡなどのｃｔＤ

ＮＡを含む。例えば、ｃｆＤＮＡは、ＦＧＦＲ関連のｃｔＤＮＡなどのｃｔＤＮＡである。いくつかの実施形態では、ｃｆＤＮＡの少なくとも部分がＦＧＦＲ関連のｃｔＤＮＡであると決定され、例えば、全ｃｆＤＮＡの配列決定および／または定量化された量は、ＦＧＦＲ融合および／またはＦＧＦＲ耐性変異を有すると決定される。本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡを使用して、特定の療法（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）に対する対象の応答性を監視することができる。例えば、本明細書に記載されるような療法（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を用いる治療を開始する前に、対象から生体試料を得ることができ、生体試料において循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することができる。この試料は、ベースライン試料とみなされ得る。次に、１回以上の用量の本明細書に記載されるような療法（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を対象に投与することができ、循環腫瘍ＤＮＡのレベルを監視することができる（例えば、第１の用量の後、第２の用量の後、第３の用量の後など、または１週間後、２週間後、３週間後、４週間後など）。循環腫瘍ＤＮＡのレベルがベースライン試料より低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少など）、これは治療に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡレベルが減少して、そのレベルが機器の検出限界を下回るようになる。いくつかの実施形態では、対象から得られた生体試料（ｎ）中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルは、直前に採取された試料（ｎ－１）と比較される。ｎ試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルがｎ－１試料よりも低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％

の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少等）、これは、その療法に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡレベルが減少して、そのレベルが機器の検出限界を下回るようになる。療法に対する応答性の場合、対象は、療法の１回以上の用量を投与され得、循環腫瘍ＤＮＡの監視が続けられ得る。

【０５６３】

循環腫瘍ＤＮＡレベルがベースライン試料よりも高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加等）、これは、その療法に対する耐性を示し得る。ｎ試料中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルがｎ－１試料より高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加など）、これは治療に対する耐性を示し得る。療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、画像検査、生検、手術、または他の診断検査のうちの１つ以上を受けることができる。いくつかの実施形態では、療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、ＦＧＦＲ阻害剤耐性を治療することができる化合物（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を（単剤療法として、または以前の療法と組み合わせて、のいずれかで）投与され得る。例えば、Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ；７（１２）；１３６８－７０（２０１７）、およびＣａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ；７（１２）；１３９４－４０３（２０１７）を参照されたい。

【０５６４】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、タンパク質バイオマーカーを使用して、

特定の療法（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）に対する対象の応答性を監視することができる。例えば、本明細書に記載されるような療法（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を用いる治療を開始する前に、対象から生体試料を得ることができ、生体試料においてタンパク質バイオマーカーのレベルを決定することができる。この試料は、ベースライン試料とみなされ得る。次に、１回以上の用量の本明細書に記載されるような療法（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を対象に投与することができ、タンパク質バイオマーカーのレベルを監視することができる（例えば、第１の用量の後、第２の用量の後、第３の用量の後など、または１週間後、２週間後、３週間後、４週間後など）。タンパク質バイオマーカーレベルがベースライン試料よりも低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％～約７５％の減少、約６０％～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少等）、これは、その療法に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、タンパク質バイオマーカーレベルが減少して、そのレベルが機器の検出限界を下回るようになる。いくつかの実施形態では、対象から得られた生体試料（ｎ）中のタンパク質バイオマーカーのレベルは、直前に採取された試料（ｎ－１）と比較される。ｎ試料中のタンパク質バイオマーカーレベルがｎ－１試料よりも低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少等）、これは、その療法に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、タンパク質バイオマーカーレベルが減少して、そのレベルが機器の検出限界を下回るようになる

。治療に対する応答性の場合、対象に１回以上の治療用量を投与することができ、タンパク質バイオマーカーを監視し続けることができる。

【０５６５】

タンパク質バイオマーカーレベルがベースライン試料よりも高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加等）、これは、その療法に対する耐性を示し得る。ｎ試料中のタンパク質バイオマーカーレベルがｎ－１試料よりも高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加等）、これは、その療法に対する耐性を示し得る。療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、画像検査、生検、手術、または他の診断検査のうちの１つ以上を受けることができる。いくつかの実施形態では、療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、ＦＧＦＲ阻害剤耐性を治療することができる化合物（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を（単剤療法として、または以前の療法と組み合わせて、のいずれかで）投与され得る。

【０５６６】

いくつかの実施形態では、１つ以上のバイオマーカーが監視される。いくつかの実施形態では、１つ以上のバイオマーカーは、１つ以上のタンパク質バイオマーカーを含む。監視される特定のバイオマーカーは、がんのタイプに依存し得、当業者によって容易に特定することができる。タンパク質バイオマーカーの非限定的な例には、ＣＡ１２５、がん胎児性抗原（ＣＥＡ）、カルシトニン、ＣＡ１９－９、プロラクチン、肝細胞増殖因子、オステオポンチン、ミエロペルオキシダーゼ、組織メタロプロテアーゼ阻害物質１、アンジオ

ポエチン－１（Ａｎｇ－１）、サイトケラチン１９（ＣＫ－１９）、組織メタロプロテアーゼ阻害物質－１（ＴＩＭＰ－１）、キチナーゼ３様タンパク質１（ＹＫＬ－４０）、ガレクチン－３（ＧＡＬ－３）、ＣＹＦＲＡ ２１－１（サイトケラチン）、ＥＰＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＰｒｏＧＲＰ（プロガストリン放出ペプチド）、およびＣＥＡＣＡＭ（がん胎児性抗原）が挙げられる。例えば、Ｃｏｈｅｎ ＪＤ，Ｌｉ Ｌ，Ｗａｎｇ Ｙ，ｅｔ ａｌ．Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｌｏｃａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｕｒｇｉｃａｌｌｙ ｒｅｓｅｃｔａｂｌｅ ｃａｎｃｅｒｓ ｗｉｔｈ ａ ｍｕｌｔｉ－ａｎａｌｙｔｅ ｂｌｏｏｄ ｔｅｓｔＳｃｉｅｎｃｅ；Ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｏｎｌｉｎｅ １８ Ｊａｎｕａｒｙ ２０１８．ｐｉｉ：ｅａａｒ３２４７．ＤＯＩ：１０．１１２６／ｓｃｉｅｎｃｅ．ａａｒ３２４７；Ｆａｗａｚ Ｍ Ｍａｋｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｓｅｒｕｍ ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ ｏｆ ｐａｐｉｌｌａｒｙ ｔｈｙｒｏｉｄ ｃａｎｃｅｒ．Ｊ Ｏｔｏｌａｒｙｎｇｏｌ Ｈｅａｄ Ｎｅｃｋ Ｓｕｒｇ．２０１３；４２（１）：１６；Ｔａｔｉａｎａ Ｎ．Ｚａｍａｙ ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒｅｎｔ ａｎｄ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ ｏｆ Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ．Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ）．２０１７ Ｎｏｖ；９（１１）：１５５；Ｌｅｉｂｌｉｃｈ，Ｒｅｃｅｎｔ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｓｅａｒｃｈ ｆｏｒ Ｕｒｉｎａｒｙ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ ｉｎ Ｂｌａｄｄｅｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｕｒｒ．Ｕｒｏｌ．Ｒｅｐ．２０１７；１８（１２）：１００；およびＳａｎｔｏｎｉ ｅｔ ａｌ，Ｕｒｉｎａｒｙ Ｍａｒｋｅｒｓ ｉｎ Ｂｌａｄｄｅｒ Ｃａｎｃｅｒ：Ａｎ Ｕｐｄａｔｅ Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．２０１８；８：３６２。

いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、バイオマーカーは尿中細胞外小胞である。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーは尿中タンパク質バイオマーカーである。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはアルファ－１－抗－トリプシンを含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはＨ２Ｂ１Ｋを含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはＢｃＬＡ－１またはＢＣＬＡ－４を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはオーロラＡキナーゼを含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーは白血球細胞接着分子（ＡＬＣＡＭ）を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはニコチンアミドＮ－メチルトランスフェラーゼを含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはアプリン／アピリミジンエンドヌクレアーゼ１／レドックス因子－１（ＡＰＥ／Ｒｅｆ－１）を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはサイトケラチン－２０（ＣＫ２０）を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーは、アポリポタンパク質Ａ１、Ａ２、Ｂ、Ｃ２、Ｃ３、およびＥのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはウロモジュリン、コラーゲンα－１（Ｉ）、コラーゲンα－１（ＩＩＩ）、および膜結合型プロゲステロン受容体成分１のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーは、ＩＬ－８、ＭＭＰ－９／１０、ＡＮＧ、ＡＰＯＥ、ＳＤＣ－１、α１ＡＴ、ＰＡＩ－１、ＶＥＧＦＡ、およびＣＡ９のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーは、ミッドカイン（ＭＤＫ）およびシヌクレインＧまたはＭＤＫ、ＺＡＧ２およびＣＥＡＣＡＭ１、アンギオゲニン、およびクラステリンのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーは、ＣＫ２０およびインスリン様成長因子ＩＩ（ＩＧＦＩＩ）のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーは、ＨＡＩ－１およびＥｐｃａｍのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはサバイビンを含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオマーカーはＳｎａｉｌを含む。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんであり、タンパク質バイオ

マーカーはＣＤ４４を含む。

【０５６７】

対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤を、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載されるＦＧＦＲ関連がんのタイプのいずれか）を有すると特定または診断された（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の例示的な方法のいずれかを使用してＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された）対象に投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することと、（ｃ）循環腫瘍ＤＮＡの参照レベル（例えば、本明細書に記載される循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルのいずれか）と比較してほぼ同一または上昇したレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると特定された対象に、治療有効量の第２のＦＧＦＲ阻害剤または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡ参照レベルは、ステップ（ａ）の前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、ステップ（ａ）の前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは循環腫瘍ＤＮＡの閾値レベルである（例えば、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療またはプラセボを受けている対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル、または、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的治療をいまだ受けていない対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル）。これらの方法のいくつかの例では、第１のＦＧＦＲ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。

【０５６８】

対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ｉ）ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載されるＦＧＦＲ関連がんのタイプのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の例示的な方法のいずれかを使用してＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断され）、（ｉｉ）１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤を以前投与され、かつ（ｉｉ）１回以上の用量の第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤の投与の後、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベル（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルのいずれか）と比較してほぼ同一または上昇したレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは、１回以上の用量の第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤の投与前の対象から得られた生体試料（例えば、血液、血漿、または血清を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与の前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは循環腫瘍ＤＮＡの閾値レベルである（例えば、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療またはプラセボを受けている対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル、または、同様のＦＧＦＲ

関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的治療をいまだ受けていない対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル）。これらの方法のいくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。

【０５６９】

対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載されるＦＧＦＲ関連がんのタイプのいずれか）を有すると特定または診断された対象（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象）に投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することと、（ｃ）循環腫瘍ＤＮＡの参照レベル（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の例示的な循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルのいずれか）と比較して、ほぼ同一または上昇したレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の療法または治療剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんの追加の療法または治療剤のいずれか）を投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤（例えば、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択されるＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）である。これらの方法のいずれかのいくつかの例では、追加の療法または治療剤は、放射線療法、化学療法薬（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な化学療法薬のいずれか）、チェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的なチェックポイント阻害剤のいずれか）、手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分切除）、および１つ以上の他のキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的なキナーゼ阻害剤のいずれか）のうちの１つ以上を含む。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡ参照レベルは、ステップ（ａ）の前に対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは循環腫瘍ＤＮＡの閾値レベルである（例えば、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療またはプラセボを受けている対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル、または、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的治療をいまだ受けていない対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル）。

【０５７０】

対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ｉ）ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載されるＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の方法のいずれかを使用してＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断され）、（ｉｉ）１回以上の用量の式Ｉ

の化合物、またはその治療学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として以前投与され、かつ（ｉｉ）１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の式Ｉの化合物、またはその治療的に許容される塩もしくは溶媒和物の単剤療法としての投与の後、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベル（例えば、本明細書に記載される循環腫瘍ＤＮＡの例示的な参照レベルのいずれか）と比較してほぼ同一または上昇したレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の療法または治療剤を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは、１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、単剤療法としての投与の前に、対象から得られる生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、単剤療法としての投与の前に対象から得られる生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは循環腫瘍ＤＮＡの閾値レベルである（例えば、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療またはプラセボを受けている対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル、または、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的治療をいまだ受けていない対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル）。この方法のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤（例えば、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）である。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、放射線療法、化学療法薬（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な化学療法薬のいずれか）、チェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的なチェックポイント阻害剤のいずれか）、手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分切除）、および１つ以上の他のキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のキナーゼ阻害剤のいずれか）のうちの１つ以上を含む。

【０５７１】

対象のための治療を選択する方法であって、（ｉ）ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載されるＦＧＦＲ関連がんのタイプのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の方法のいずれかを使用してＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断され）、（ｉｉ）１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤のいずれか）を以前投与され、かつ（ｉｉ）１回以上の用量の第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤の投与の後、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルと比較してほぼ同一または上昇したレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると特定された対象のための、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択することを含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは、１回以上の用量の第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤の投与前の対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与の前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡの

レベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは循環腫瘍ＤＮＡの閾値レベルである（例えば、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療またはプラセボを受けている対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル、または、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的治療をいまだ受けていない対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル）。任意のこれらの方法のいくつかの実施形態では、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。

【０５７２】

対象のための治療を選択する方法であって、（ｉ）ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知の方法のいずれかを使用してＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断され）、（ｉｉ）１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の式Ｉの化合物、またはその治療的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法として以前投与され、かつ（ｉｉ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその治療的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与の後、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルと比較してほぼ同一または上昇したレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると特定された対象のための、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の療法または治療剤を選択することを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態は、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、単剤療法としての投与の前に対象から得られる生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態は、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、単剤療法としての投与の前に対象から得られる生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡのレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、循環腫瘍ＤＮＡの参照レベルは循環腫瘍ＤＮＡの閾値レベルである（例えば、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療またはプラセボを受けている対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル、または、同様のＦＧＦＲ関連がんを有し、同様のＦＧＦＲ関連がんの病期を有するが、効果のない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的治療をいまだ受けていない対象集団における循環腫瘍ＤＮＡの平均レベル）。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤（例えば、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）である。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、放射線療法、化学療法剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の化学療法剤の例のいずれか）、チェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のチェックポイント阻害剤のいずれか）、手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分切除）、および１つ以上の他のキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知知の他のキナーゼ阻害剤のいずれか）のうちの１つ以上を含む。

【０５７３】
対象における治療の有効性を決定する方法であって、（ａ）第１の時点でＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）において、循環腫瘍ＤＮＡの第１のレベルを決定することと、（ｂ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療を、第１の時点の後および第２の時点の前に対象に投与することと、（ｃ）第２の時点で対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）において、循環腫瘍ＤＮＡの第２のレベルを決定することと、（ｄ）循環腫瘍ＤＮＡの第１のレベルと比較して、低下した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると決定された対象において、治療が有効であると特定すること、または、循環腫瘍ＤＮＡの第１のレベルと比較して、ほぼ同一もしくは上昇した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有していると決定された対象において、治療が効果的ではないと特定することと、を含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、第１の時点と第２の時点は、約１週間～約１年間（例えば、約１週間～約１０ヶ月間、約１週間～約８ヶ月間、約１週間～約６ヶ月間、約１週間～約４ヶ月間、約１週間～約３ヶ月間、約１週間～約２ヶ月間、約１週間～約１ヶ月間、または約１週間～約２週間）離れている。

【０５７４】
対象が治療に対する耐性を発症したかを決定する方法であって、（ａ）第１の時点でＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）において、循環腫瘍ＤＮＡの第１のレベルを決定することと、（ｂ）１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む治療を、第１の時点の後および第２の時点の前に対象に投与することと、（ｃ）第２の時点で対象から得られた生体試料において、循環腫瘍ＤＮＡの第２のレベルを決定することと、（ｄ）循環腫瘍ＤＮＡの第１のレベルと比較して、低下した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有している対象が、治療に対する耐性を発症していないことを決定すること、または、循環腫瘍ＤＮＡの第１のレベルと比較して、ほぼ同一もしくは上昇した第２のレベルの循環腫瘍ＤＮＡを有している対象が、治療に対する耐性を発症したことを決定することと、を含む、方法が本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、第１の時点と第２の時点は、約１週間～約１年間（例えば、約１週間～約１０ヶ月間、約１週間～約８ヶ月間、約１週間～約６ヶ月間、約１週間～約４ヶ月間、約１週間～約３ヶ月間、約１週間～約２ヶ月間、約１週間～約１ヶ月間、または約１週間～約２週間）離れている。

【０５７５】
循環腫瘍ＤＮＡを検出するための例示的な方法は、Ｍｏａｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｒｅｓ．Ｈｅｐａｔｏｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ａｐｒｉｌ ４，２０１８；Ｏｕｓｓａｌａｈ ｅｔ ａｌ．，ＥＢｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅ Ｍａｒｃｈ ２８，２０１８；Ｍｏｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．Ａｐｒｉｌ ４，２０１８；Ｓｏｌａｓｓａｏｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｌａｂ．Ｍｅｄ．Ａｐｒｉｌ ７，２０１８；Ａｒｒｉｏｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｏｎｃｏｌ．Ａｐｒｉｌ ５，２０１８；Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｉｒｃ．Ｂｉｏｍａｒｋ．Ｍａｒｃｈ ２５，２０１８；Ａｓｌｉｂｅｋｙａｎ ｅｔ ａｌ．，ＪＡＭＡ Ｃａｒｄｉｏｌ．Ａｐｒｉｌ ４，２０１８；Ｉｓｂｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｔｈｏｒａｃ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｓｕｒｇ．Ｍａｒｃｈ １３，２０１８；Ｂｏｅｃｋｘ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２２，２０１８；Ａｎｕｎｏｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｓｕｒｇ．Ｒｅｓ．Ｍａｒｃｈ ２８，２０１８；Ｔａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ９７（１３）：ｅ０１９７，２０１８；Ｒｅｉｔｈｄｏｒｆ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒａｎｓｌ．Ａｎｄｒｏｌ．Ｕｒｏｌ．６（６）：１０９０－１１１０，２０１７；Ｖｏｌｃｋｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ Ｃａｎｃｅｒ ５７（３）：１２

３－１３９，２０１８；およびＬｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｄｉｓ．Ｔｒａｎｓｌ． Ｍｅｄ．２（４）：２２３－２３０，２０１６に記載されている。循環腫瘍ＤＮＡを検出するための追加の方法は、当該技術分野で既知である。

【０５７６】

内科的腫瘍学の分野では、がんを有する各対象を治療するために、異なる治療形態の組み合わせを使用するのが通例である。内科的腫瘍学において、本明細書で提供される組成物に加えて、そのような併用治療または療法の他の構成要素は、手術、放射線療法、および化学療法剤、例えば、キナーゼ阻害剤、シグナル伝達阻害剤、および／またはモノクローナル抗体であり得る。例えば、手術は、開腹手術または低侵襲手術であり得る。

【０５７７】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、例えば、Ｒａｓ、ＭＥＫ、ＪＮＫ、およびｐ３８キナーゼ阻害剤を含む、下流のＦＧＦＲ経路に対して活性な薬剤から選択される。

【０５７８】

したがって、式Ｉの化合物は、がん治療のアジュバントとしても有用であり得、すなわち、それらは、１つ以上の追加の療法または治療剤、例えば、同じまたは異なる作用機序により作用する化学療法剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、追加の治療剤または追加の療法の投与の前に、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を使用することができる。例えば、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与を必要とする対象に、それを一定期間投与し、次に腫瘍の少なくとも部分的な切除を行うことができる。いくつかの実施形態では、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を用いる治療は、腫瘍の少なくとも部分的な切除の前に、腫瘍の大きさ（例えば、腫瘍量）を削減する。いくつかの実施形態では、対象は、標準治療（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤またはマルチキナーゼ阻害剤などの化学療法剤の投与、免疫療法、放射線、または白金ベースの薬剤（例えば、シスプラチン））に対して難治性または不耐性であるがん（例えば、局所進行性または転移性の腫瘍）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、従来の治療（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤またはマルチキナーゼ阻害剤などの化学療法剤の投与、免疫療法、放射線、または白金ベースの薬剤（例えば、シスプラチン））に対して難治性または不耐性であるがん（例えば、局所進行性または転移性の腫瘍）を有する。

【０５７９】

本明細書に記載の任意の方法のいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物（またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、治療有効量の、１つ以上のさらなる療法または治療剤（例えば、化学療法剤）から選択される、少なくとも１つのさらなる治療剤と組み合わせて投与される。

【０５８０】

さらなる治療剤の非限定的な例には、他のＦＧＦＲ標的治療剤（すなわち、第１もしくは第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）、他のキナーゼ阻害剤（例えば、受容体チロシンキナーゼ標的治療剤（例えば、Ｔｒｋ阻害剤またはＥＧＦＲ阻害剤））、シグナル伝達経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、アポトーシス経路のモジュレーター（例えば、ｏｂａｔａｃｌａｘ）、細胞傷害性化学療法、血管新生標的療法、免疫療法を含む免疫標的剤、および放射線療法が含まれる。

【０５８１】

いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、白金配位化合物、例えば、アミホスチン、カルボプラチン、またはオキサリプラチンと任意に組み合わせたシスプラチンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、タキサン化合物、例えば、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子（Ａｂｒａｘａｎｅ（商標））、またはドセタキセルを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、カンプトテシン化合物、例えば、イリノテカン、ＳＮ－３８、トポテカン、トポテカンＨＣｌなどのトポイソメラーゼＩ阻害剤を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、抗腫瘍エピポドフィロトキシンまたはポドフィロトキシン誘導体、例

えば、エトポシド、リン酸エトポシド、またはテニポシドなどのトポイソメラーゼＩＩ阻害剤を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、抗腫瘍ビンカアルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体、例えば、５－フルオロウラシル、ロイコボリン、ゲムシタビン、ゲムシタビンＨＣｌ、カペシタビン、クラドリビン、フルダラビン、またはネララビンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、窒素マスタードまたはニトロソ尿素、例えば、シクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチン、チオテパ、メファラン（メルファラン）、ロムスチン、セムスチン、アルトレタミン、ブスルファン、ダカルバジン、エストラムスチン、メスナ、ピポブロマン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、またはウラシルと任意に組み合わせたイホスファミドなどのアルキル化剤を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、抗腫瘍アントラサイクリン誘導体、例えば、ダウノルビシン、デクスラゾキサン、ドキシル、イダルビシン、ミトキサントロン、エピルビシン、エピルビシンＨＣｌ、またはバルビシンと任意に組み合わせたドキソルビシンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、テトラカルシン誘導体、例えば、テトロカルシンＡを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、グルココルチコイド、例えば、プレドニゾンまたはプレドニゾロンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーターまたはエストロゲン合成の阻害剤、例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ドロロキシフェン、ファスロデックス、ラロキシフェン、またはレトロゾールを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、レチノイド、ビタミンＤ、またはレチノイン酸およびレチノイン酸代謝遮断剤（ＲＡＭＢＡ）、例えば、アキュテインなどの分化剤を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、アザシチジンまたはデシタビンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、葉酸代謝拮抗薬、例えば、プレメトレックスニナトリウムを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、抗生物質、例えば、抗生物質、例えば、アンチノマイシンＤ、ブレオマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン、カルミノマイシン、ダウノマイシン、レバミゾール、プリカマイシン、ミトラマイシンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、代謝拮抗剤、例えば、クロファラビン、アミノプテリン、シトシンアラビノシド、メトトレキサート、アザシチジン、シタラビン、フロクスウリジン、ペントスタチン、またはチオグアニンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、Ｂｃｌ－２阻害剤（例えば、ＹＣ１３７、ＢＨ３１２、ＡＢＴ７３７、ゴシポール、ＨＡ１４－１、ＴＷ３７、またはデカン酸）などのアポトーシス誘導剤および抗血管新生剤を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、チューブリン結合剤、例えば、コンブレスタチン、コルヒチン、またはノコダゾールを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、チピファルニブを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、例えば、酪酸ナトリウム、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）、デプシペプチド（ＦＲ９０１２２８）、パノビノスタット、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、Ｒ３０６４６５、ＪＮＪ－２６４８１５８５、トリコスタチンＡ、またはボリノスタットを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ユビキチン－プロテアソーム経路の阻害剤、例えば、ＰＳ－３４１、ＭＬＮ０．４１、ボルテゾミブ、またはカルフィルゾミブを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ヨンデリスを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、テロメラーゼ阻害剤、例えば、テロメスタチンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えば、バチマスタット、マリマスタット、プリノスタット、またはメタスタットを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は

、組換えインターロイキン、例えば、アルデスロイキン、デニロイキンジフチトックス、インターフェロンアルファ２ａ、インターフェロンアルファ２ｂ、またはペグインターフェロンアルファ２ｂを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、レチノイド、例えば、アリトレチノイン、ベキサロテン、またはトレチノインを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、三酸化ヒ素を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、アスパラギナーゼ、ペグアスパラガーゼを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療は、ステロイド、例えば、プロピオン酸ドロモスタノロン、酢酸メゲストロール、ナンドロロン（デカン酸、フェンプロピオネート）、またはデキサメタゾンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、例えば、アバレリックス、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、または酢酸ロイプロリドを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、サリドマイド、レナリドマイド、ＣＣ－５０１３、またはＣＣ－４０４７を含み得る。いくつかの実施形態では、追加のまたは治療剤は、メルカプトプリンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ミトタンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、パミドロネートを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ペガデマーゼを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ラスブリカーゼを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＢＨ３模倣物、例えば、ＡＢＴ－７３７を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、コロニー刺激因子類似体、例えば、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、またはサルグラモスチムを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、エリスロポエチンまたはその類似体（例えば、ダルベポエチンアルファ）を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、インターロイキン１１を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、オプレルベキンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ゾレドロネートまたはゾレドロン酸を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、フェンタニールを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ビスホスホネートを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、パリフェルミンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ステロイドチトクロームＰ４５０　１７アルファ－ヒドロキシラーゼ－１７，２０－リアーゼ阻害剤（ＣＹＰ１７）、例えば、アビラテロン、または酢酸アビラテロンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＣＤＫ９阻害剤、例えば、フラボペリドールを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、ビカルタミド、またはニルタミドを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）類似体、例えば、ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、およびヒストレリンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＬＨＲＨアンタゴニスト（例えば、デガレリクス）、アンドロゲン受容体遮断薬（例えば、エンザルタミド）、またはアンドロゲン産生を阻害する薬剤（例えば、アビラテロン）を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、抗ウイルス薬、例えば、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（ＮＲＴＩ）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ＮＮＲＴＩ）、プロテアーゼ阻害剤、または他の抗ウイルス薬を含み得る。

【０５８２】

非限定的な例ＮＲＴＩとしては、ジドブジン（ＡＺＴ）、ジダノシン（ｄｄｌ）；ザルシタビン（ｄｄＣ）；スタブジン（ｄ４Ｔ）；ラミブジン（３ＴＣ）；アバカビル（１５９２Ｕ８９）；アデホビルジピボキシル（ＰＯＭ）－ＰＭＥＡ］；ロブカビル（ＢＭＳ－１８０１９４）；ＢＣＨ－１０６５２；エミリシタビン［（－）－ＦＴＣ］；ベータ－Ｌ－ＦＤ４（ベータ－Ｌ－Ｄ４Ｃとも呼ばれ、ベータ－Ｌ－２’，３’－ジクレオキシ－５－フルオロ－シチデンと命名される）；ＤＡＰＤ（（－）－ベータ－Ｄ－２，６－ジアミノ－プリンジオキソラン）；およびロデノシン（ＦｄｄＡ／）；ネビラピン（ＢＩ－ＲＧ－５

８７）；デラビラジン（ＢＨＡＰ、Ｕ－９０１５２）；エファビレンツ（ＤＭＰ－２６６）；ＰＮＵ－１４２７２１；ＡＧ－１５４９；ＭＫＣ－４４２（１－（エトキシ－メチル）－５－（１－メチルエチル）－６－（フェニルメチル）－（２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン）；および（＋）－カラノリドＡ（ＮＳＣ－６７５４５１）およびＢが挙げられる。プロテアーゼ阻害剤の非限定的な例としては、サキナビル（Ｒｏ　３１－８９５９）；リトナビル（ＡＢＴ－５３８）；インジナビル（ＭＫ－６３９）；ネルフィナビル（ＡＧ－１３４３）；アンプレナビル（１４１Ｗ９４）；ラシナビル（ＢＭＳ－２３４４７５）；ＤＭＰ－４５０；ＢＭＳ－２３２２６２３；ＡＢＴ－３７８；およびＡＧ－１５４９が挙げられる。他の抗ウイルス薬の非限定的な例としては、ヒドロキシ尿素、リバビリン、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ペンタフシドおよびイッサムプロジェクトＮｏ．１１６０７が挙げられる。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、タンパク質シャペロン阻害剤、例えば、Ｈｓｐ９０の阻害剤（例えば、タネスピマイシン）を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＰＡＲＰ阻害剤、例えば、オラパリブを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ペメトレキセドを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、代謝拮抗剤（例えば、葉酸拮抗薬、ピリミジン類似体、プリン類似体およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤）、例えば、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、アラ－Ｃ、アラ－Ａ、ゲムシタビン、またはＮ－ホスホノアセチル－Ｌ－アスパラギン酸を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、細胞毒性剤、例えば、ナベルベン、ＣＰＴ－１１、アナストロゾール、レトロゾール、カペシタビン、レロキサフィン、イホスファミド、またはドロロキサフィンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の治療または治療剤は、ヒスチジル－ｔＲＮＡシンセターゼ（ＨＲＳ）ポリペプチドまたはＨＲＳポリペプチドをコードする発現可能なヌクレオチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、エリスロヒドロキシノニルアデニンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、エチニルエストラジオール、フルオキシメステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、またはプロピオン酸テストステロンを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、転写阻害剤、例えば、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤（例えば、ジナシクリブ、パルボシクリブ、オロモウシン、ＡＴ７５１９Ｍ、Ｐ１４４６Ａ－０５、ＡＧ－０２４３２２、（Ｒ）－ロスコビチン、Ｐ２７６－００、ＳＮＳ－０３２、ＬＥＥ０１１、ＰＤ０３３２９９１、ＧＴ２８－０１、ＮＳＣ６３８８５０、アミノプルバラノールＡ、アルキリアフラビンＡ、ＡＺＤ５４３８、（Ｒ）－ＣＲ８、（Ｒ）－ＤＲＦ０５３、ジヒドロクロリド、Ｅ９、フラボピリドール、１０Ｚ－ヒメニアルジシン、イルジルビン－’３’－オキシム、ケンパウロン、ＮＳＣ６２５９８７、ＮＳＣ６６３２８４、ＮＳＣ６９３８６８、ＮＵ２０５８、ＮＵ６１４０、オロモウシン、ＰＨＡ７６７４９１、プルバラノールＡ、プルバラノールＢ、ＲＯ３３０６、リュビジン、セネキシンＡ、ＳＮＳ０３２、ＳＵ９５１６、ＴＨＺ１（（Ｅ）－Ｎ－（３－（５－クロロ－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－（４－（ジメチルアミノ）ブト－２－エナミド）ベンズアミド）、ＴＨＺ５－３１－１（（Ｅ）－Ｎ－（４－（（３Ｒ）－３－（５－クロロ－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボニル）フェニル）－４－（ジメチルアミノ）ブト－２－エナミド）、ｐ１６タンパク質、ｐ１５タンパク質、ｐ１８タンパク質、ｐ１９タンパク質、ｐ２１／ＷＡＦ１タンパク質、ｐ２７タンパク質、またはｐ５７タンパク質）、Ｎ－（４－（２－（（１ｓ、４ｓ）－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシルアミノ）－９－イソプロピル－９Ｈ－プリン－６－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド、Ｎ－（３－（３－エチル－５－（２－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）ピラゾロ［１、５－ａ］ピリミジン－７－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド、ｔｅｒｔ－ブチル２－（（６Ｓ、Ｚ）－４－（４－クロロフェニル）－２、３、９－トリメチル－６ａ、７－ジヒドロ－６Ｈ－チエノ［３、２－ｆ］［１、２、４］トリアゾロ［４、３－ａ］［１、４］ジアゼピン－６－イル）アセテート、ブロモドメ

インを含有タンパク質の阻害剤（例えば、Ｉ－ＢＥＴ１５１、Ｉ－ＢＥＴ７６２、ＪＱ１、ＯＴＸ－０１５、ＴＥＮ－０１０、ＣＰＩ－２０３、ＣＰＩ－０６１０、ＲＶＸ－２０８、ＬＹ２９４００２、ＢＭＳ－９８６１５８、ＧＳＫ５２５７６２）、ＴＢＰ（ＴＡＴＡボックス結合タンパク質）－関連因子タンパク質（ＴＡＦ）阻害剤、ＣＲＥＢ－結合タンパク質（ＣＢＰ）阻害剤、またはＥ１Ａ結合タンパク質ｐ３００（ＥＰ３００）阻害剤を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、巣状分節性糸球体硬化症の療法、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１８／０１４１５８７号に開示される化合物のいずれかを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、胆汁酸封鎖剤、例えば、コレスチラミン、コレセベラム、塩酸コレセバラム、コレスチポール、またはセレバマーを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療は、肥満細胞安定剤、例えば、クロモリンナトリウムを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＰＤ－１アンタゴニスト、例えば、ＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇ）、ＡＭＰ－５１４、特にＰＤ－１と結合するイムノアドヘシン、ＢＡＰ０４９－クローン－Ｂ、ＢＡＰ０４９－クローン－Ｅ、ｈ４０９Ａ１１、ｈ４０９Ａ１６、ｈ４０９Ａ１７、ニボルマブ（ＢＭＳ－９３６５５８）、ＰＤＲ００１、ペムブロリズマブ（ＭＫ－３４７５としても既知）、またはピジリズマブを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＰＤ－Ｌ－１アンタゴニスト、例えば、ＰＤ－Ｌ１と結合するイムノアドヘシン、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、またはＭＳＢ００１０７１８Ｃを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、アポトーシスモジュレーターまたはシグナル伝達阻害剤、例えば、エベロリムス、ペリフォシン、ラパマイシン、ソラフェニブ、テムシロリムス、トラメチニブ、またはベムラフェニブを含み得る。

【０５８３】

免疫調節剤または抗炎症剤を含む追加の療法または治療剤と組み合わせたＦＧＦＲ阻害剤によるがんを有する対象の治療は、単剤療法として同じ対象または同様の対象のＦＧＦＲ阻害剤による治療と比較して、治療効果を高めることができる。したがって、式Ｉの化合物、免疫調節剤または抗炎症剤を含む追加の療法または治療剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法が提供される。

【０５８４】

例示的な免疫調節剤または抗炎症剤としては、シクロスポリン、ラパマイシン、またはアスコマイシン、またはそれらの免疫抑制類似体、例えば、シクロスポリンＡ（ＣｓＡ）、シクロスポリンＧ、ＦＫ－５０６、ラパマイシン、または同等の化合物、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、ブレキナール、レフルノミド、ミゾリビン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、１５－デオキシスペルグアリン、白血球受容体のためのモノクローナル抗体（例えばＭＨＣ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ７、ＣＤ２５、ＣＤ２８、Ｂ７、ＣＤ４５、ＣＤ５８、またはそれらのリガンド）などの免疫抑制剤抗体、またはＣＴＬＡ４１ｇなどの他の免疫調節化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５８５】

ＦＧＦＲとＦＧＦＲ基質２（ＦＲＳ２）間の相互作用の阻害剤を含む追加の療法または治療剤と組み合わせたＦＧＦＲ阻害剤によるがんを有する対象の治療は、単剤療法として同じ対象または同様の対象のＦＧＦＲ阻害剤による治療と比較して、治療効果を高めることができる。したがって、式Ｉの化合物、ＦＧＦＲとＦＲＳ２との間の相互作用の阻害剤を含む追加の療法または治療剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法が提供される。

【０５８６】

ＦＧＦＲとＦＲＳ２間の相互作用の非限定的な例示的な阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，９５７，２３６号に記載されている。

【０５８７】

いくつかの実施形態では、他のＦＧＦＲ標的治療剤は、ＦＧＦＲ阻害活性を示すマルチキ

ナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、他のＦＧＦＲ標的化治療用阻害剤は、ＦＧＦＲキナーゼに対して選択的である。例示的なＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定するとき、約１０００ｎＭ未満、約５００ｎＭ未満、約２００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約５０ｎＭ未満、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満の、ＦＧＦＲキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を示し得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、本明細書で提供されるアッセイで測定するとき、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、約５ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満の、ＦＧＦＲキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を示し得る。

【０５８８】

ＦＧＦＲ標的治療薬（例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤または第２のＦＧＦＲ阻害剤）の非限定的な例としては、マシチニブ（ＡＢ１０１０、４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－Ｎ－［４－メチル－３－［（４－ピリジン－３－イル－１，３－チアゾール－２－イル）アミノ］フェニル］ベンズアミド）、ＥＯＣ３１７（ＡＣＴＢ１００３、１－［４－［４－アミノ－６－（メトキシメチル）－７－（モルホリン－４－イルメチル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－５－イル］－２－フルオロフェニル］－３－［２－フルオロ－５－（トリフロロメチル）フェニル］尿素）、アンロチニブ（ＡＬ３８１８、１－［［４－［（４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）オキシ］－６－メトキシキノリン－７－イル］オキシメチル］シクロプロパン－１－アミン）、ポナチニブ（ＡＰ２４５３５、３－（２－イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イルエチニル）－４－メチル－Ｎ－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－３－（トリフロロメチル）フェニル］ベンズアミド）、レゴラフェニブ（ＢＡＹ７３－４５０６、４－［４－［［４－クロロ－３－（トリフロロメチル）フェニル］カルバモイルアミノ］－３－フルオロフェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド）、ロガラチニブ（ＢＡＹ１１６３８７７、４－［［４－アミノ－６－（メトキシメチル）－５－（７－メトキシ－５－メチル－１－ベンゾチオフェン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］メチル］ピペラジン－２－オン）、ダサチニブ（ＢＭＳ３５４８２５、Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－［［６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド）、ブリバニブ（ＢＭＳ－５４０２１５、（２Ｒ）－１－［４－［（４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）オキシ］－５－メチルピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］オキシプロパン－２－オール）、デビオ１３４７（ＣＨ５１８３２８４、（５－アミノ－１－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（１Ｈ－インドール－２－イル）メタノン）、ＡＲＱ－０８７（デラザンチニブ、（６Ｒ）－６－（２－フルオロフェニル）－Ｎ－［３－［２－（２－メトキシエチルアミノ）エチル］フェニル］－５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリン－２－アミン）、ルシタニブ（Ｅ３８１０、６－［７－［（１－アミノシクロプロピル）メトキシ］－６－メトキシキノリン－４－イル］オキシ－Ｎ－メチルナフタレン－１－カルボキサミド）、レンバチニブ（Ｅ－７０８０、レンビマ（商標登録）、４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルカルバモイルアミノ）フェノキシ］－７－メトキシキノリン－６－カルボキサミド）、エルダフィチニブ（ＪＮＪ４２７５６４９３、Ｎ’－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ’－［３－（１－メチルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］－Ｎ－プロパン－２－イルエタン－１，２－ジアミン）、ＢＩＢＦ１１２０（ニンテダニブ、メチル（３Ｚ）－３－［［４－［メチル［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセチル］アミノ］アニリノ］－フェニルメチリデン］－２－オキソ－１Ｈ－インドール－６－カルボキシレート）、ＢＧＪ３９８（ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８、インフィグラチニブ、３－（２，６－ジクロロ－３，５－ジメトキシフェニル）－１－［６－［４－（４－エチルピペラジン－１－イル）アニリノ］ピリミジン－４－イル］－１－メチル尿素）、ニンテダニブ（オフェブ（商標登録）、Ｖａｒｇａｔｅｆ（商標登録）、メチル（３Ｚ）－３－｛［（４－｛メチル［（４－メチルピペラジン－１－イル）アセチル］ア

ミノ｝フェニル）アミノ］（フェニル）メチリデン｝－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－カルボキシレート）、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８、ＣＨＩＲ２５８、（３Ｚ）－４－アミノ－５－フルオロ－３－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３－ジヒドロベンズイミダゾール－２－イリデン］キノリン－２－オン）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８、３－［２，４－ジメチル－５－［（Ｚ）－（２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－１Ｈ－ピロール－３－イル］プロパン酸）、ＡＳＰ５８７８（２－（４－（（５－（（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール）、ＴＡＳ－１２０（１－［（３Ｓ）－３－［４－アミノ－３－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン）、パゾパニブ（５－［［４－［（２，３－ジメチルインダゾール－６－イル）－メチルアミノ］ピリミジン－２－イル］アミノ］－２－メチルベンゼンスルホンアミド）、ペミガチニブ（３－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）－１－エチル－８－（モルホリン－４－イルメチル）－４，７－ジヒドロピロロ［４，５］ピリド［１，２－ｄ］ピリミジン－２ーオン）、Ｅ７０９０（５－［２－［［４－［１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］ベンゾイル］アミノ］ピリジン－４－イル］オキシ－６－（２－メトキシエトキシ）－Ｎ－メチルインドール－１－カルボキサミド）、ＰＲＮ１３７１（６－（２，６－ジクロロ－３，５－ジメトキシフェニル）－２－（メチルアミノ）－８－［３－（４－プロプ－２－エノイルピペラジン－１－イル）プロピル］ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７ーオン）、ＢＬＵ－５５４（Ｎ－［（３Ｓ、４Ｓ）－３－［［６－（２，６－ジクロロ－３，５－ジメトキシフェニル）キナゾリン－２－イル］アミノ］オキサン－４－イル］プロプ－２－エナミド）、スルファチニブ（Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１－［３－［［４－［（２－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）オキシ］ピリミジン－２－イル］アミノ］フェニル］メタンスルホンアミド）、Ｈ３Ｂ－６５２７（Ｎ－［２－［［６－［（２，６－ジクロロ－３，５－ジメトキシフェニル）カルバモイル－メチルアミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－５－（４－エチルピペラジン－１－イル）フェニル］プロプ－２－エナミド）、ＡＺＤ４５４７（Ｎ－［５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－２Ｈ－ピラゾール－３－イル］－４－（３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド）、ＦＧＦ４０１（Ｎ－［５－シアノ－４－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－２－イル］－７－ホルミル－６－［（４－メチル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，８－ナフチリジン－１－カルボキサミド）、ＸＬ２２８、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＸＬ９９９、ＩＮＣＢ０６２０７９、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＦＰＡ１４４（ベマリツズマブ）、ＢＡＹ１１８７９８２、ＩＳＩＳ－ＦＧＦＲ４ＲＸ、およびＬＹ３０７６２２６が挙げられる。

【０５８９】

追加のＦＧＦＲ標的化薬剤としては、各々が参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第９，９３１，４０１号および９，９２５，２４０号；米国特許出願公開第２０１８／０２３７４２４号、２０１８／０１９４８４４号、２０１８／０１６１３２７号、２０１８／０１５５３４０号、２０１８／００６５９６０号；およびＰＣＴ公開第２０１８／１４９３８２号および２０１８／０４９７８１号に記載されるものが挙げられる。

【０５９０】

受容体チロシンキナーゼ（例えば、Ｔｒｋ）標的治療剤の非限定的な例には、アファチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、エヌトレクチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、スニチニブ、トラスツズマブ、ｌ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－フルオロフェニル）－ｌ－（２－メトキシエチル）ピロリジン－３－イル）－３－（４－メチル－３－（２－メチルピリミジン－５－イル）－ｌ－フェニル－ｌＨ－ピラゾール－５－イル）尿素、ＡＧ８７９、ＡＲ－７７２、ＡＲ－７８６、

ＡＲ－２５６、ＡＲ－６１８、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ＤＳ－６０５１、Ｇｏ６９７６、ＧＮＦ－５８３７、ＧＴｘ－１８６、ＧＷ４４１７５６、ＬＯＸＯ－１０１、ＭＧＣＤ５１６、ＰＬＸ７４８６、ＲＸＤＸ１０１、ＶＭ－９０２Ａ、ＴＰＸ－０００５、およびＴＳＲ－０１１が含まれる。追加のＴｒｋ標的治療剤には、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第８，４５０，３２２号、同第８，５１３，２６３号、同第８，９３３，０８４号、同第８，７９１，１２３号、同第８，９４６，２２６号、同第８，４５０，３２２号、同第８，２９９，０５７号、および同第８，９１２，１９４号、米国公開第２０１６／０１３７６５４号、同第２０１５／０１６６５６４号、同第２０１５／００５１２２２号、同第２０１５／０２８３１３２号、および同第２０１５／０３０６０８６号、国際公開第ＷＯ２０１０／０３３９４１号、国際公開第ＷＯ２０１０／０４８３１４号、国際公開第ＷＯ２０１６／０７７８４１号、国際公開第ＷＯ２０１１／１４６３３６号、国際公開第ＷＯ２０１１／０００６０７４号、国際公開第ＷＯ２０１０／０３３９４１号、国際公開第ＷＯ２０１２／１５８４１３号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８４５４号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８４１７号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８４０８号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８３７８号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８３７２号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８３３１号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８３２８号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８３２５号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８３２３号、国際公開第ＷＯ２０１４／０７８３２２号、国際公開第ＷＯ２０１５／１７５７８８号、国際公開第ＷＯ２００９／０１３１２６号、国際公開第ＷＯ２０１３／１７４８７６号、国際公開第ＷＯ２０１５／１２４６９７号、国際公開第ＷＯ２０１０／０５８００６号、国際公開第ＷＯ２０１５／０１７５３３号、国際公開第ＷＯ２０１５／１１２８０６号、国際公開第ＷＯ２０１３／１８３５７８号、および国際公開第ＷＯ２０１３／０７４５１８号に記載のものが挙げられる。

【０５９１】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例は、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第８，６３７，５１６号、国際公開第ＷＯ２０１２／０３４０９１号、米国特許第９，１０２，６７１号、国際公開第ＷＯ２０１２／１１６２１７号、米国公開第２０１０／０２９７１１５号、国際公開第ＷＯ２００９／０５３４４２号、米国特許第８，６４２，０３５号、国際公開第ＷＯ２００９／０９２０４９号、米国特許第８，６９１，２２１号、国際公開第ＷＯ２００６／１３１９５２号で見つけることができる。例示的なＴｒｋ阻害剤には、Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７５（１）：１３１－１４１，２０１５に記載されているＧＮＦ－４２５６；およびＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．３（２）：１４０－１４５，　２０１２に記載されるＧＮＦ－５８３７（Ｎ－［３－［［２，３－ジヒドロ－２－オキソ－３－（１Ｈ－ピロール－２－イルメチレン）－１Ｈ－インドール－６－イル］アミノ］－４－メチルフェニル］－Ｎ′－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－尿素）が含まれ、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０５９２】

Ｔｒｋ阻害剤の追加の例には、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第２０１０／０１５２２１９号、米国特許第８，１１４，９８９号、および国際公開第ＷＯ２００６／１２３１１３号に記載のものが含まれる。例示的なＴｒｋ阻害剤には、Ｃａｎｃｅｒ　１１７（６）：１３２１－１３９１，　２０１１に記載のＡＺ６２３；Ｃａｎｃｅｒ　Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．　１６（３）：４７７－４８３，　２０１５に記載のＡＺＤ６９１８；Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７０：４７７－４８６，２０１２に記載のＡＺ６４；　Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．　８：１８１８－１８２７，２００９に記載のＡＺ－２３（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン）；およびＡＺＤ７４５１；が含まれ、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０５９３】

Ｔｒｋ阻害剤には、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第７，６１５，３８３号、同第７，３８４，６３２号、同第６，１５３，１８９号、同第６，０２７，９２７号、同第６，０２５，１６６号、同第５，９１０，５７４号、同第５，８７７，０１６号、および同第５，８４４，０９２号に記載のものが含まれ得る。

【０５９４】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例には、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ７２：６７２－６７９，１９９７に記載のＣＥＰ－７５１；Ａｃｔａ　Ｄｅｒｍ．Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．９５：５４２－５４８，　２０１５に記載のＣＴ３２７；国際公開第ＷＯ２０１２／０３４０９５号に記載の化合物；米国特許第８，６７３，３４７号および国際公開第ＷＯ２００７／０２２９９９号に記載の化合物；米国特許第８，３３８，４１７号に記載の化合物；国際公開第ＷＯ２０１６／０２７７５４号に記載の化合物；米国特許第９，２４２，９７７号に記載の化合物；米国公開第２０１６／０００７８３号に記載の化合物；ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ　９：ｅ９５６２８，２０１４に記載のスニチニブ（Ｎ－（２－ジエチルアミノエチル）－５－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）　；国際公開第ＷＯ２０１１／１３３６３７号に記載の化合物；米国特許第８，６３７，２５６号に記載の化合物；Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ．２４（７）：７３１－７４４，２０１４に記載の化合物；Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ．１９（３）：３０５－３１９，２００９に記載の化合物；（Ｒ）－２－フェニルピロリジン置換イミダゾピリダジン、例えばＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．６（５）：５６２－５６７，２０１５に記載のＧＮＦ－８６２５、（Ｒ）－１－（６－（６－（２－（３－フルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－［２，４’－ビピリジン］－２’－イル）ピペリジン－４－オール；ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ　８（１２）：ｅ８３３８０，２０１３に記載のＧＴｘ－１８６および他のもの；Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．３３９（１－２）：２０１－２１３，２０１０に記載のＫ２５２ａ（（９Ｓ－（９α，１０β，１２α））－２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－ヒドロキシ－１０－（メトキシカルボニル）－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン）；４－アミノピラゾリルピリミジン、例えば、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５１（１５）：４６７２－４６８４，２００８に記載のＡＺ－２３（（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン））；Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．６：３１５８，２００７に記載のＰＨＡ－７３９３５８（ダヌセルチブ）；Ｊ．Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．７２：９１９－９２４，１９９９に記載のＧｏ　６９７６（５，６，７，１３－テトラヒドロ－１３－メチル－５－オキソ－１２Ｈ－インドロ［２，３－ａ］ピロロ［３，４－ｃ］カルバゾール－１２－プロパンニトリル）；ＩＪＡＥ　１１５：１１７，２０１０に記載のＧＷ４４１７５６（（３Ｚ）－３－［（１－メチルインドール－３－イル）メチリデン］－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン）；Ｊ．Ｃａｒｃｉｎｏｇ．１２：２２，２０１３記載のミルシクリブ（ｍｉｌｃｉｃｌｉｂ）（ＰＨＡ－８４８１２５ＡＣ）；ＡＧ－８７９（（２Ｅ）－３－［３，５－ビス（１，１－ジメチルエチル）－４－ヒドロキシフェニル］－２－シアノ－２－プロペンチオアミド）；アルチラチニブ（Ｎ－（４－（（２－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリジン－４－イル）オキシ）－２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）；カボザンチニブ（Ｎ－（４－（（６，７－ジメトキシキノリン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）；レスタウルチニブ（（５Ｓ，６Ｓ，８Ｒ）－６－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－７，８，１４，１５－テトラヒドロ－５Ｈ－１６－オキサ－４ｂ，８ａ，１４－トリアザ－５，８－メタノジベンゾ［ｂ，ｈ］シクロオクタ［ｊｋｌ］シクロペンタ［ｅ］－ａｓ－インダセン－１３（６Ｈ）－オン）；ドビチニブ（４－アミノ－５－フルオロ－３－［

６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］キノリン－２（１Ｈ）－オン　モノ２－ヒドロキシプロパノエート水和物）；シトラバチニブ（Ｎ－（３－フルオロ－４－（（２－（５－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）；ＯＮＯ－５３９０５５６；レゴラフェニブ（４－［４－（｛［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝アミノ）－３－フルオロフェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド水和物）およびＶＳＲ－９０２Ａが含まれ、上記の参考文献の全ては、参照によりそれらの全てが本明細書に組み込まれる。

【０５９５】

ＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、および／またはＴｒｋＣ阻害剤として作用するＴｒｋ阻害剤の能力は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，５１３，２６３号の実施例ＡおよびＢに記載のアッセイを使用して試験され得る。

【０５９６】

いくつかの実施形態では、受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、上皮成長因子受容体チプロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲ）である。例えば、ＥＧＦＲ阻害剤には、オシメルチニブ（ｍｅｒｅｌｅｃｔｉｎｉｂ、Ｔａｇｒｉｓｓｏ）、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ）、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ）、ネシツムマブ（Ｐｏｒｔｒａｚｚａ）、ネラチニブ（Ｎｅｒｌｙｎｘ）、ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ）、パニツムマブ、およびバンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ）が含まれ得る。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、オシメルチニブである。

【０５９７】

いくつかの実施形態では、シグナル伝達経路阻害剤には、Ｒａｓ－Ｒａｆ－ＭＥＫ－ＥＲＫ経路阻害剤（例えば、ビニメチニブ、セルメチニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、トラメチニブ、およびベムラフェニブ）、ＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲ－Ｓ６Ｋ経路阻害剤（例えば、エベロリムス、ラパマイシン、ペリフォシン、テムシロリムス）、ＪＡＫ－ＳＴＡＴ経路阻害剤（例えば、メソトレキセート、ルキソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ）、および他のキナーゼ阻害剤、例えば、バリシチニブ、ブリガチニブ、カプマチニブ、ダヌセリチブ、イブルチニブ、ミルシクリブ、ケルセチン、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、セマキサニブ、ＡＰ３２７８８、ＢＬＵ２８５、ＢＬＵ５５４、ＩＮＣＢ３９１１０、ＩＮＣＢ４００９３、ＩＮＣＢ５０４６５、ＩＮＣＢ５２７９３、ＩＮＣＢ５４８２８、ＭＧＣＤ２６５、ＮＭＳ－０８８、ＮＭＳ－１２８６９３７、ＰＦ４７７７３６（（Ｒ）－アミノ－Ｎ－［５，６－ジヒドロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－オキソ－１Ｈピロロ［４，３，２－ｅｆ］［２，３］ベンゾジアゼピン－８－イル］－シクロヘキサンアセトアミド）、ＰＬＸ３３９７、ＰＬＸ７４８６、ＰＬＸ８３９４、ＰＬＸ９４８６、ＰＲＮ１００８、ＰＲＮ１３７１、ＲＸＤＸ１０３、ＲＸＤＸ１０６、ＲＸＤＸ１０８、およびＴＧ１０１２０９（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド）が含まれる。

【０５９８】

チェックポイント阻害剤の非限定的な例には、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、ＭＰＤＬ３２０８Ａ、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＢＭＳ－９３５５５９（ＭＤＸ－１１０５）、ＡＭＰ－２２４、およびペンブロリズマブが含まれる。

【０５９９】

いくつかの実施形態では、細胞傷害性化学療法剤は、三酸化ヒ素、ブレオマイシン、カバジタキセル、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イリノテカン、ロムスチン、メトトレキサート、マイトマイシンＣ、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テモゾロミド、お

よびビンクリスチンから選択される。
【０６００】
血管新生標的療法剤の非限定的な例には、アフリベルセプトおよびベバシズマブが挙げられる。
【０６０１】
「免疫療法」という用語は、免疫系を調節する薬剤を指す。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を増加させることができる。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を減少させることができる。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫細胞の活性を動員および／または増強することができる。
【０６０２】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、細胞免疫療法（例えば、養子Ｔ細胞療法、樹状細胞療法、ナチュラルキラー細胞療法）である。いくつかの実施形態では、細胞免疫療法は、シプロイセルＴである（ＡＰＣ８０１５；Ｐｒｏｖｅｎｇｅ（商標）；Ｐｌｏｓｋｅｒ（２０１１）Ｄｒｕｇｓ７１（１）：１０１－１０８）。いくつかの実施形態では、細胞免疫療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する細胞を含む。いくつかの実施形態では、細胞免疫療法は、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法である。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法は、チサゲンレクロイセル（Ｋｙｍｒｉａｈ（商標））である。
【０６０３】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体療法（例えば、モノクローナル抗体、コンジュゲート抗体）である。いくつかの実施形態では、抗体療法は、ベバシズマブ（Ｍｖａｓｔｉ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、リツキシマブ（ＭａｂＴｈｅｒａ（商標）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、エドレコロマブ（Ｐａｎｏｒｅｘ）、ダラツムアブ（Ｄａｒｚａｌｅｘ（登録商標））、オララツマブ（Ｌａｒｔｒｕｖｏ（商標））、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））、アレムツブマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、オレゴボマブ、ペンブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、ジヌチキシマブ（Ｕｎｉｔｕｘｉｎ（登録商標））、オビヌツズマブ（Ｇａｚｙｖａ（登録商標））、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６）、ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標））、ウブリツキシマブ（ＴＧ－１１０１）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））、エロツズマブ（Ｅｍｐｌｉｃｉｔｉ（商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、ネシツムマブ（Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（商標））、サームツズマブ（ｃｉｒｍｔｕｚｕｍａｂ）（ＵＣ－９６１）、イブリツモマブ（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、イサツキシマブ（ＳＡＲ６５０９８４）、ニモツズマブ、フレソリムマブ（ＧＣ１００８）、リリルマブ（ＩＮＮ）、モガムリズマブ（Ｐｏｔｅｌｉｇｅｏ（登録商標））、フィクラツズマブ（ＡＶ－２９９）、デノスマブ（Ｘｇｅｖａ（登録商標））、ガニツマブ、ウレルマブ、ピジリズマブ、またはアマツキシマブである。
【０６０４】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体－薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、抗体薬物コンジュゲートは、ゲムツズマブオゾガマイシン（Ｍｙｌｏｔａｒｇ（商標））、イノツズマブオゾガマイシン（Ｂｅｓｐｏｎｓａ（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標））、アド－トラスツズマブエムタンシン（ＴＤＭ－１；Ｋａｄｃｙｌａ（登録商標））、ミルベツキシマブソラブタンシン（ＩＭＧＮ８５３）、またはアネツマブラブタンシンである。
【０６０５】
いくつかの実施形態では、免疫療法には、ブリナツモマブ（ＡＭＧ１０３、Ｂｌｉｎｃｙｔｏ（登録商標））またはミドスタウリン（Ｒｙｄａｐｔ）が含まれる。
【０６０６】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、毒素を含む。いくつかの実施形態では、免疫療法

は、デニロイキンジフチトックス（Ｏｎｔａｋ（登録商標））である。
【０６０７】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、サイトカイン療法である。いくつかの実施形態では、サイトカイン療法は、インターロイキン２（ＩＬ－２）療法、インターフェロンアルファ（ＩＦＮα）療法、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）療法、インターロイキン１２（ＩＬ－１２）療法、インターロイキン１５（ＩＬ－１５）療法、インターロイキン７（ＩＬ－７）療法、またはエリスロポエチン－アルファ（ＥＰＯ）療法である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２療法は、アルデスロイキン（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、ＩＦＮα療法は、ＩｎｔｒｏｎＡ（登録商標）（Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、Ｇ－ＣＳＦ療法は、フィルグラスチム（Ｎｅｕｐｏｇｅｎ（登録商標））である。
【０６０８】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法は、１つ以上の免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、またはＰＤ－Ｌ１阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＣＴＬＡ－４阻害剤は、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標））またはトレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６）である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１阻害剤は、ペンブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））またはニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、アテゾリズマブ（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、またはデュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ（商標））である。
【０６０９】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、ｍＲＮＡベースの免疫療法である。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡに基づく免疫療法は、ＣＶ９１０４である（例えば、Ｒａｕｓｃｈら（２０１４）Ｈｕｍａｎ Ｖａｃｃｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ １０（１１）：３１４６－５２およびＫｕｂｌｅｒら（２０１５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ Ｃａｎｃｅｒ ３：２６を参照されたい）。
【０６１０】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、カルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）療法である。
【０６１１】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、腫瘍溶解性ウイルス療法である。いくつかの実施形態では、腫瘍溶解性ウイルス療法は、タリモジェンアルヘルパレプベク（ｔａｌｉｍｏｇｅｎｅ ａｌｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ）（Ｔ－ＶＥＣ、Ｉｍｌｙｇｉｃ（登録商標））である。
【０６１２】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、がんワクチンである。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）ワクチンである。いくつかの実施形態では、ＨＰＶワクチンは、Ｇａｒｄａｓｉｌ（登録商標）、Ｇａｒｄａｓｉｌ９（登録商標）、またはＣｅｒｖａｒｉｘ（登録商標）である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ワクチンである。いくつかの実施形態では、ＨＢＶワクチンは、Ｅｎｇｅｒｉｘ－Ｂ（登録商標）、Ｒｅｃｏｍｂｉｖａｘ ＨＢ（登録商標）、またはＧＩ－１３０２０（Ｔａｒｍｏｇｅｎ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、Ｔｗｉｎｒｉｘ（登録商標）またはＰｅｄｉａｒｉｘ（登録商標）である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ＢｉｏｖａｘＩＤ（登録商標）、Ｏｎｃｏｐｈａｇｅ（登録商標）、ＧＶＡＸ、ＡＤＸＳ１１－００１、ＡＬＶＡＣ－ＣＥＡ、ＰＲＯＳＴＶＡＣ（登録商標）、Ｒｉｎｄｏｐｅｐｉｍｕｔ（登録商標）、ＣｉｍａＶａｘ－ＥＧＦ、ラプロイセル（ｌａｐｕｌｅｕｃｅｌ）－Ｔ（ＡＰＣ８０２４、Ｎｅｕｖｅｎｇｅ（商標））、ＧＲＮＶＡＣ１、ＧＲＮＶＡＣ２、ＧＲＮ－１２０１、ヘプコルテスペンリジムト－Ｌ（Ｈｅｐｋｏ－Ｖ５）、ＤＣＶＡＸ（登録商標）、ＳＣＩＢ

１、ＢＭＴ　ＣＴＮ　１４０１、ＰｒＣａ　ＶＢＩＲ、ＰＡＮＶＡＣ、ＰｒｏｓｔＡｔａｋ（登録商標）、ＤＰＸ－Ｓｕｒｖｉｖａｃ、またはビアゲンプマツセル－Ｌ（ＨＳ－１１０）である。

【０６１３】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、ペプチドワクチンである。いくつかの実施形態では、ペプチドワクチンは、ネリペピムト－Ｓ（Ｅ７５）（ＮｅｕＶａｘ（商標））、ＩＭＡ９０１、またはＳｕｒＶａｘＭ（ＳＶＮ５３－６７）である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、免疫原性個人用新生抗原ワクチンである（例えば、Ｏｔｔ　ｅｔ　ａｌ．（２０１７）　Ｎａｔｕｒｅ　５４７：　２１７－２２１；　Ｓａｈｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１７）　Ｎａｔｕｒｅ　５４７：２２２－２２６を参照されたい）。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ＲＧＳＨ４ＫまたはＮＥＯ－ＰＶ－０１である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ＤＮＡベースのワクチンである。いくつかの実施形態では、ＤＮＡベースのワクチンは、マンマグロビン－Ａ　ＤＮＡワクチンである（例えば、Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．（２０１６）ＯｎｃｏＩｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　５（２）：ｅ１０６９９４０を参照のこと）。

【０６１４】

いくつかの実施形態では、免疫標的薬剤は、アルデスロイキン、インターフェロンアルファ－２ｂ、イピリムマブ、ランブロリズマブ、ニボルマブ、プレドニゾン、およびシプロイセル－Ｔから選択される。

【０６１５】

放射線療法の非限定的な例には、放射性ヨード療法、外部ビーム放射線療法、およびラジウム２２３療法が挙げられる。

【０６１６】

追加のキナーゼ阻害剤には、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、例えば、米国特許第７，５１４，４４６号、同第７，８６３，２８９号、同第８，０２６，２４７号、同第８，５０１，７５６号、同第８，５５２，００２号、同第８，８１５，９０１号、同第８，９１２，２０４号、同第９，２６０，４３７号、同第９，２７３，０５１号、米国公開第２０１５／００１８３３６号、国際公開第ＷＯ２００７／００２３２５号、同第ＷＯ２００７／００２４３３号、同第ＷＯ２００８／０８０００１号、同第ＷＯ２００８／０７９９０６号、同第ＷＯ２００８／０７９９０３号、同第ＷＯ２００８／０７９９０９号、第ＷＯ２００８／０８００１５号、同第ＷＯ２００９／００７７４８号、同第ＷＯ２００９／０１２２８３号、同第ＷＯ２００９／１４３０１８号、同第ＷＯ２００９／１４３０２４号、同第ＷＯ２００９／０１４６３７号、同第ＷＯ２００９／１５２０８３号、同第ＷＯ２０１０／１１１５２７号、同第ＷＯ２０１２／１０９０７５号、同第ＷＯ２０１４／１９４１２７号、同第ＷＯ２０１５／１１２８０６号、同第ＷＯ２００７／１１０３４４号、同第ＷＯ２００９／０７１４８０号、同第ＷＯ２００９／１１８４１１号、同第ＷＯ２０１０／０３１８１６号、同第ＷＯ２０１０／１４５９９８号、同第ＷＯ２０１１／０９２１２０号、同第ＷＯ２０１２／１０１０３２号、同第ＷＯ２０１２／１３９９３０号、同第ＷＯ２０１２／１４３２４８号、同第ＷＯ２０１２／１５２７６３号、同第ＷＯ２０１３／０１４０３９号、同第ＷＯ２０１３／１０２０５９号、同第ＷＯ２０１３／０５０４４８号、同第ＷＯ２０１３／０５０４４６号、同第ＷＯ２０１４／０１９９０８号、同第ＷＯ２０１４／０７２２２０号、同第ＷＯ２０１４／１８４０６９号、および同第ＷＯ２０１６／０７５２２４号に記載のものが含まれる。

【０６１７】

キナーゼ阻害剤のさらなる例には、各々が参照により全体が本明細書に組み込まれる、例えば、ＷＯ２０１６／０８１４５０、ＷＯ２０１６／０２２５６９、ＷＯ２０１６／０１１１４１、ＷＯ２０１６／０１１１４４、ＷＯ２０１６／０１１１４７、ＷＯ２０１５／１９１６６７、ＷＯ２０１２／１０１０２９、ＷＯ２０１２／１１３７７４、ＷＯ２０１５／１９１６６６、ＷＯ２０１５／１６１２７７、ＷＯ２０１５／１６１２７４、ＷＯ２０１５／１０８９９２、ＷＯ２０１５／０６１５７２、ＷＯ２０１５／０５８１２９、Ｗ

Ｏ２０１５／０５７８７３、ＷＯ２０１５／０１７５２８、ＷＯ／２０１５／０１７５３３、ＷＯ２０１４／１６０５２１、およびＷＯ２０１４／０１１９００に記載のものが挙げられる。

【０６１８】

キナーゼ阻害剤のさらなる例には、ルミスピブ（ＡＵＹ－９２２、ＮＶＰ－ＡＵＹ９２２）（５－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－Ｎ－エチル－４－（４－（モルホリノメチル）フェニル）イソキサゾール－３－カルボキサミド）、およびドラマピモド（ＢＩＲＢ－７９６）（１－［５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－メチルフェニル）ピラゾール－３－イル］－３－［４－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）ナフタレン－１－イル］尿素）が挙げられる。

【０６１９】

したがって、がんを治療する方法であって、それを必要とする対象において、（ａ）式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）追加の治療剤と、（ｃ）任意にがんの治療のために同時、別個または連続的に使用するための少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含み、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤の量が、共にがんを治療するのに有効である、がんを治療するための薬学的組み合わせを投与することを含む方法も本明細書に提供される。

【０６２０】

これらの追加の治療剤は、当業者に既知の標準の薬務に従って、同じまたは別個の剤形の一部として、同じまたは異なる投与経路を介して、および／または同じまたは異なる投与スケジュールで、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその薬学的組成物の１つ以上の用量と共に投与され得る。

【０６２１】

本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、がんがＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんの標準治療である上に列挙された療法または治療剤のいずれか１つを含む。

【０６２２】

また、（ｉ）がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための薬学的組み合わせであって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において既知である例示的な追加の治療剤のいずれか）と、（ｃ）任意にがんの治療のために同時、別個または連続的に使用するための少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤の量が、共にがんを治療するのに有効である、薬学的組み合わせ；（ｉｉ）かかる組み合わせを含む薬学的組成物；（ｉｉｉ）がんを治療するための薬剤の調製のためのかかる組み合わせの使用；（ｉｖ）同時、別個、もしくは連続的に使用するための組み合わせ製剤としてかかる組み合わせを含む市販パッケージまたは製品ならびにがんの治療を必要とする対象におけるがんの治療方法、が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ関連がんである。例えば、ＦＧＦＲ関連がんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する。

【０６２３】

本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、２つ以上の活性成分の混合または組み合わせから生じる薬学的療法を指し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されていない組み合わせの両方を含む。「固定された組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つのさらなる治療薬（例えば、化学療法薬）が共に、単一の組成物または投与量の形態で同時に対象に投与されることを意味する。「非固定の組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも１つの追加の治療剤（

例えば、化学療法剤）とが、それらを必要とする対象に、同時に、同時進行で、または逐次的な時間間隔の限度を伴って連続して投与され得、そのような投与が、対象の体内で有効なレベルの２つ以上の化合物をもたらすような、別個の組成物または投与量として製剤化されることを意味する。これらは、カクテル療法、例えば、３つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【０６２４】

したがって、疾患または障害を治療する方法であって、疾患または障害の治療を必要とする患者に、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）追加の治療剤と、（ｃ）任意に疾患または障害の治療のために同時、別個または連続的に使用するための少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤の量は、共に疾患または障害を治療するのに有効である、疾患または障害を治療するための薬学的組み合わせを投与することを含む方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の治療剤は、別々の投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の治療剤は、別々の投薬量として任意の順序で逐次に、共同的に治療有効量で、例えば、一日もしくは断続的な投薬量で、投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の治療剤は、組み合わされた投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、ＦＧＦＲ関連疾患または障害である。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与されている。

【０６２５】

上述に定義されるＦＧＦＲ関連疾患または障害の治療に使用するための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も本明細書に提供される。

【０６２６】

これらの方法の特定の実施形態では、治療期間は、約１日から約３０日（例えば、約１日から約１５日；例えば、約７日；例えば、約１６日から約３０日、例えば、約２１日）であり得る。これらの方法の他の実施形態では、治療期間は、３０日から約１２ヶ月（例えば、約３０日から約９ヶ月、約３０日から約６ヶ月、約３０日から約１２０日、約３０日から約９０日、約３０日から約６０日）であり得る。さらに他の実施形態では、治療期間は、７日以上または２１日以上（例えば、７日超または２１日超から約１２ヶ月、７日超または２１日超から約９ヶ月、７日超または２１日超から約６ヶ月、７日超または２１日超から約１２０日、７日超または２１日超から約９０日、７日超または２１日超から約６０日、７日超または２１日超から約３０日）である。

【０６２７】

これらの方法のいくつかの実施形態では、治療期間は、少なくともまたは約１日、少なくともまたは約２日、少なくともまたは約３日、少なくともまたは約４日、少なくともまたは約５日、少なくともまたは約６日、少なくともまたは約７日、少なくともまたは約８日、少なくともまたは約９日、少なくともまたは約１０日、少なくともまたは約１１日、少なくともまたは約１２日、少なくともまたは約１３日、少なくともまたは約１４日、少なくともまたは約１５日、少なくともまたは約１６日、少なくともまたは約１７日、少なくともまたは約１８日、少なくともまたは約１９日、少なくともまたは約２０日、少なくともまたは約２１日、少なくともまたは約２２日、少なくともまたは約２３日、少なくともまたは約２４日、少なくともまたは約２５日、少なくともまたは約２６日、少なくともまたは約２７日、少なくともまたは約２８日、少なくともまたは約２９日、少なくともまたは約３０日、少なくともまたは約３１日、少なくともまたは約４５日、少なくともまたは約６０日、少なくともまたは約９０日、少なくともまたは約１２０日、少なくともまたは約６ヶ月、少なくともまたは約９ヶ月、少なくともまたは約１２ヶ月である。

【０６２８】

したがって、がんを治療する方法であって、がんの治療を必要とする対象に、がんの治療のために同時に、別個に、または順次使用するための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）追加の治療剤と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含む、がんを治療するための薬学的組み合わせを投与することを含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、がんの治療に有効である、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の治療剤は、別々の投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の治療剤は、別々の投薬量として任意の順序で逐次に、共同的に治療有効量で、例えば、一日もしくは断続的な投薬量で、投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および追加の治療剤は、組み合わされた投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ関連がんである。例えば、ＦＧＦＲ関連がんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がん（例えば、ＦＧＦＲ関連膀胱がん）である。

【０６２９】

ＦＧＦＲによって媒介される疾患または障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲによって媒介される疾患または障害は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全である。例えば、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。ＦＧＦＲが介在する疾患または障害は、過剰発現および／または異常な活性レベルを含む、ＦＧＦＲの発現または活性に直接的または間接的に関連するあらゆる疾患、障害、または状態を含むことができる。いくつかの実施形態では、疾患は、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）である。いくつかの実施形態では、がんは、本明細書に記載のがんまたはＦＧＦＲ関連がんのいずれかである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がん（例えば、ＦＧＦＲ関連膀胱がん）である。

【０６３０】

腫瘍形成の遺伝的根拠が異なるがん型によって異なり得るが、転移に必要な細胞機構および分子機構は全ての固形腫瘍型で類似しているようである。転移カスケード中、がん細胞は、成長抑制応答を失い、接着性の改変を受け、細胞外マトリックス成分を分解することができる酵素を産生する。これにより、元の腫瘍からの腫瘍細胞の剥離、新たに形成された脈管構造を通る循環への浸潤、コロニーを形成し得る好ましい遠位部位での腫瘍細胞の遊走および血管外遊出がもたらされる。いくつかの遺伝子が転移のプロモーターまたはサプレッサーとして特定されている。ＦＧＦＲタンパク質は、転移における役割に関係している（Ｑｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　３３：３４１１－３４２１，２０１４）。

【０６３１】

したがって、がんの転移の徴候を阻害、防止、防止の補助、または軽減する方法であって、それを必要とする対象において、対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。

かかる方法は、本明細書に記載のがんのうちの１つ以上の治療に使用され得る。例えば、米国公開第２０１３／００２９９２５号、国際公開第ＷＯ２０１４／０８３５６７号、および米国特許第８，５６８，９９８号を参照されたい。例えば、Ｈｅｚａｍ Ｋ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｖ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２０１８ Ｊａｎ ２６；２９：９３－９８、Ｇａｏ Ｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｐａｎｃｒｅａｓ ２０１５ Ｊａｎ；４４：１３４－１４３、Ｄｉｎｇ Ｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２０１４ Ｊｕｎ ６；２８９：１６０５７－７１、およびＡｍｉｔ Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２０１７ Ｊｕｎ ８；３６：３２３２－３２３９も参照されたい。いくつかの実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ関連がんである。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、追加の療法またはキナーゼ阻害剤などの化学療法薬を含む別の治療薬と組み合わせて使用される。例えば、第１または第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がん（例えば、ＦＧＦＲ関連膀胱がん）である。

【０６３２】

「転移」という用語は、当該技術分野で既知の用語であり、対象または患者における原発腫瘍から離れた部位でのさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）の形成を意味し、さらなる腫瘍は、原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む。

【０６３３】

また、ＦＧＦＲ関連がんを有する対象において転移またはさらなる転移を発症する危険性を減少させる方法も提供され、対象をＦＧＦＲ関連がんを有すると選択、特定、または診断することと、ＦＧＦＲ関連がんを有すると選択、特定、または診断された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む。ＦＧＦＲ関連がんを有する対象における転移またはさらなる転移を発症する危険性を減少させる方法であって、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒を、ＦＧＦＲ関連がんを有する対象に投与することを含む、方法もまた、提供される。ＦＧＦＲ関連がんを有する対象において転移またはさらなる転移を発症する危険性を減少させることは、治療前の対象における転移またはさらなる転移を発症する危険性と比較するか、または治療を受けていない、または異なる治療を受けた同様または同一のＦＧＦＲ関連がんを有する対象または対象集団と比較することができる。転移または追加の転移を発症する危険性の減少は、治療前の患者における転移または追加の転移を発症する危険性と比較して、あるいは治療を受けていないまたは異なる治療を受けた類似または同じＦＧＦＲ関連がんを有する患者または患者の集団と比較して、約１％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％、約３０％、約２５％、約２０％、約１５％、約１０％または約５％；約５％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％、約３０％、約２５％、約２０％、約１５％または約１０％；約１０％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％、約３０％、約２５％または約２０％；約２０％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％、約３０％または約２５％；約２５％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％または約３０％；約３０％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０

％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％または約３５％；約３５％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％または約４０％；約４０％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％または約４５％；約４５％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％または約５０％；約５０％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％または約５５％；約５５％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％または約６０％；約６０％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％または約６５％；約６５％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％または約７０％；約７０％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％または約７５％；約７５％～約９９％、約９５％、約９０％、約８５％または約８０％；約８０％～約９９％、約９５％、約９０％または約８５％；約８５％～約９９％、約９５％または約９０％；約９０％～約９９％または約９０％；あるいは約９５％～約９９％であり得る。

【０６３４】

いくつかの例では、転移または追加の転移を発症する危険性は、約２週間、１ヶ月、１．５ヶ月、２ヶ月、２．５ヶ月、３ヶ月、３．５ヶ月、４ヶ月、４．５ヶ月、５ヶ月、５．５ヶ月、６ヶ月、６．５ヶ月、７ヶ月、７．５ヶ月、８ヶ月、８．５ヶ月、９ヶ月、９．５ヶ月、１０ヶ月、１０．５ヶ月、１１ヶ月、１１．５ヶ月、１２ヶ月、１．５年、２年、２．５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年または１０年を超える。

【０６３５】

ＦＧＦＲ関連がんを有する患者において転移または追加の転移を発症する危険性を減少するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。ＦＧＦＲ関連がんを有する患者において転移または追加の転移を発症する危険性を減少するための薬品の製造のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。

【０６３６】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するＦＧＦＲ関連がんである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がん（例えば、ＦＧＦＲ関連膀胱がん）である。

【０６３７】

「転移を発症する危険性」という語句は、原発腫瘍を有する対象または患者が、一定期間にわたって対象または患者における原発腫瘍から離れた部位でさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）を発症するであろう危険性を意味し、さらなる腫瘍は、原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む。がんを有する対象または患者における転移を発症する危険性を減少させるための方法は、本明細書に記載されている。

【０６３８】

「さらなる転移を発症する危険性」という語句は、原発腫瘍と、原発腫瘍から離れた部位に１つ以上のさらなる腫瘍（この１つ以上のさらなる腫瘍は原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む）とを有する対象または患者が、原発腫瘍から離れて１つ以上のさらなる腫瘍を発症するであろう危険性を意味し、さらなる腫瘍は、原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む。さらなる転移を発症する危険性を減少させる方法は、本明細書に記載されている。

【０６３９】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関

連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量のマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のマルチキナーゼを対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、マルチキナーゼ阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、およびスルファチニブからなる群から選択され得る。

【０６４０】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の第１のマルチキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のマルチキナーゼを対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、マルチキナーゼ阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、およびスルファチニブからなる群から選択され得る。

【０６４１】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量のマルチキナーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のマルチキナーゼを対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、マルチキナーゼ阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、およびスルファチニブからなる群から選択され得る。

【０６４２】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関

連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量のマルチキナーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のマルチキナーゼを対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、マルチキナーゼ阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、およびスルファチニブからなる群から選択され得る。

【０６４３】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量のマルチキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のマルチキナーゼ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、マルチキナーゼ阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、およびスルファチニブからなる群から選択され得る。

【０６４４】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量のマルチキナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のマルチキナーゼ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、マルチキナーゼ阻害剤は、ブ

リバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、およびスルファチニブからなる群から選択され得る。

【０６４５】

いくつかの実施形態では、腫瘍中の１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異の存在により、腫瘍は、第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対してより耐性になる。ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異により、腫瘍が第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対してより耐性になるときに有用な方法を、以下に記載する。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、がんを有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＦＧＦＲ阻害剤と組み合わせて投与される。また、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有するとして特定された対象を治療する方法であって、対象に、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＦＧＦＲ阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。

【０６４６】

例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤（ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される）を対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６４７】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤（ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペ

ミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される）を対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６４８】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤（ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される）を対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６４９】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤（ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される）を対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６５０】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関

連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤（ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される）を対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６５１】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤（ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される）を対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６５２】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤（ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される）を対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐

性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６５３】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、一定期間、対象に投与すること、（ｂ）（ａ）の後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、および（ｃ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｄ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、対象にステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象が追加用量のステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を投与される場合、対象は追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）も投与され得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＦＧＦＲ阻害剤であり得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。

【０６５４】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、一定期間、対象に投与すること、（ｂ）（ａ）の後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、および（ｃ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｄ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、対象にステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象にステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量を投与する場合、対象に、追加の療法または治療剤を投与することができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例

えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して少なくとも約３倍選択的である。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して少なくとも約３倍選択的である。

【０６５５】

がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法としてまたは追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは（ｃ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合に、対象に、さらなる用量の以前に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤を投与すること、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象が対象に以前に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量を投与される場合、対象は追加の療法または治療剤（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。ステップ（ｂ）のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＦＧＦＲ阻害剤であり得る。

【０６５６】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法としてまたは追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に第２のＦＧＦＲ阻害剤を投与すること、あるいは（ｃ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合に、対象に、さらなる用量の以前に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤を投与すること、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、以前に対象に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量を投与する場合、対象に、追加の療法または治療剤を投与することができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は

、免疫療法である。（ｂ）のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＦＧＦＲ阻害剤であり得る。

【０６５７】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対するがん細胞または腫瘍への耐性の増加を与えるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙されるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異のいずれかであり得る（例えば、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換）。

【０６５８】

ＦＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＦＧＦＲ阻害剤のいずれか）に対するがん細胞または腫瘍の耐性レベルを決定する方法は、当該技術分野で既知の方法を使用して決定することができる。例えば、ＦＧＦＲ阻害剤に対するがん細胞の耐性レベルは、がん細胞の生存率に対するＦＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＦＧＦＲ阻害剤のいずれか）のＩＣ５０を決定することにより評価することができる。他の例では、ＦＧＦＲ阻害剤に対するがん細胞の耐性レベルは、ＦＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載のＦＧＦＲ阻害剤のいずれか）の存在下でがん細胞の増殖速度を決定することにより評価することができる。他の例では、ＦＧＦＲ阻害剤に対する腫瘍の耐性レベルは、ＦＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載のＦＧＦＲ阻害剤のいずれか）による処理の間の経時的な対象中の１つ以上の主要の重量またはサイズを決定することにより評価することができる。他の例では、ＦＧＦＲ阻害剤に対するがん細胞または腫瘍の耐性レベルは、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異の１つ以上を含むＦＧＦＲキナーゼ（すなわち、対象のがん細胞または腫瘍において発現する、同一のＦＧＦＲキナーゼ）の活性を測定することにより間接的に評価することができる。ＦＧＦＲ阻害剤に対する、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞または腫瘍の耐性レベルは、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞または腫瘍（例えば、同じＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞もしくは腫瘍、いずれのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異も有しないがん細胞もしくは腫瘍、または野生型ＦＧＦＲタンパク質を発現するがん細胞もしくは腫瘍）の耐性レベルに対して相対的である。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞または腫瘍の決定された耐性レベルは、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞もしくは腫瘍（例えば、同一のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞もしくは腫瘍、いずれのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異も有しないがん細胞もしくは腫瘍、または野生型ＦＧＦＲタンパク質を発現するがん細胞もしくは腫瘍）の耐性レベルの、約１％を超える、約２％を超える、約３％を超える、約４％を超える、約５％を超える、約６％を超える、約７％を超える、約８％を超える、約９％を超える、約１０％を超える、約１１％を超える、約１２％を超える、約１３％を超える、約１４％を超える、約１５％を超える、約２０％を超える、約２５％を超える、約３０％を超える、約３５％を超える、約４０％を超える、約４５％を超える、約５０％を超える、約６０％を超える、約７０％を超える、約８０％を超える、約９０％を超える、約１００％を超える、約１１０％を超える、約１２０％を超える、約１３０％を超える、約１４０％を超える、約１５０％を超える、約１６０％を超える、約１７０％を超える、約１８０％を超える、約１９０％を超える、約２００％を超える、約２１０％を超える、約２２０％を超える、約２３０％を超える、約２４０％を超える、約２５０％を超える、約２６０％を超える、約２７０％を超える、約２８０％を超える、約２９０％を超える、または約３００％を超えるものであり得る。

【０６５９】

いくつかの実施形態では、腫瘍における１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異の存在により、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対して、腫瘍がより耐性となる。ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異により、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対して腫瘍がより耐性となる場合に有用な方法が、以下に記載される。例えば、がんを有する対象を治療する方法であって

、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。また、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を治療する方法であって、対象に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０６６０】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、一定期間投与すること、（ｂ）（ａ）の後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、および（ｃ）１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象に、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて投与すること、または（ｄ）ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する対象に、追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象が追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される場合、対象は追加の療法もしくは治療剤、または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０６６１】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有しており、かつ１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、（ｂ）１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象に、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて投与すること、または（ｃ）ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する対象に、追加用量の以前に投与された式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象が追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される場合、対象は追加の療法または治療剤も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投

与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。
【０６６２】
本明細書に説明される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙されるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異のいずれかであり得る。
【０６６３】
ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファ

チニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧ

ＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。

【０６６４】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、

エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検

出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。

【０６６５】

膀胱がんを治療するための方法であって、それを必要とする対象において、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩、クリゾチニブ、オシメルチニブ、またはそれらの任意の組み合わせを対象に投与することを含む、方法がさらに本明細書に提供される。

【０６６６】

別の例として、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐

性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に記載の方法のいずれかの実施形態のいくつかでは、式Ｉの化合物は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６からなる群から選択され得る。

【０６６７】

別の例として、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２の治療剤（第２の治療剤は、クリゾチニブおよびオシメルチニブからなる群から選択される）を、単独療法として、または式Ｉの化合物

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２の治療剤（第２の治療剤は、クリゾチニブおよびオシメルチニブからなる群から選択される）を、単独療法として、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、をさらに含む。上記のいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、膀胱がんである。

【０６６８】

別の例として、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細

書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、表ＢＥの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステッ

プ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６６９】

いくつかの実施形態では、腫瘍のシステインにおける１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異の存在により、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対して、腫瘍がより耐性となる。システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異により、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対して腫瘍がより耐性となる場合に有用な方法が、以下に記載される。例えば、がんを有する対象を治療する方法であって、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。また、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を治療する方法であって、対象に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０６７０】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、一定期間投与すること、（ｂ）（ａ）の後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、および（ｃ）システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象に、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて投与すること、または（ｄ）システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する対象に、追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象が追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される場合、対象は追加の療法もしくは治療剤、または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も投与され得る。いくつかの実施形態では、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０６７１】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有しており、かつ１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、（ｂ）１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象に、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて投与すること、または（ｃ）ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する対象に、追加用量の以前に投与された式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される

塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象が追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される場合、対象は追加の療法または治療剤も投与され得る。いくつかの実施形態では、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０６７２】

本明細書に説明される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインの変異であり得る。本明細書に説明される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインの変異であり得る。

【０６７３】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインまたは配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバ

ニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインまたは配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。

【０６７４】

ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（

ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインまたは配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１

１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞において、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインまたは配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を検出することと、（ｄ）単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合部もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗がん療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。

【０６７５】

別の例として、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有

するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインまたは配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与することと、（ｅ）対象がシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。本明細書に記載の方法のいずれかの実施形態のいくつかでは、式Ｉの化合物は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６からなる群から選択され得る。

【０６７６】

別の例として、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２の治療剤（第２の治療剤は、クリゾチニブおよびオシメルチニブからなる群から選択される）を、単独療法として、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２の治療剤（第２の治療剤は、クリゾチニブおよびオシメルチニブからなる群から選択される）を、単独療法として、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、をさらに含む。上記のいくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんは、膀胱がんである。

【０６７７】

別の例として、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性

変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインまたは配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であ

って、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインまたは配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、システインの少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ブリバニブ、ダサチニブ、エルダフィチニブ、レンバチニブ、ルシタニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ポナチニブ、またはスルファチニブ）を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６７８】

また、がんを有する対象の治療を選択する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＦＧＦＲ阻害剤と組み合わせて投与される。また、がんを有する対象の治療を選択する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有するとして特定された対象のために、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択すること、を含む、方法も提供される。第１のＦＧＦＲ阻害剤を単独療法として含まない治療のために、がんを有する対象を選択する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む治療のために特定された対象を選択することと、を含む、方法が提供される。第１のＦＧＦＲ阻害剤を単独療法として含まない治療のために、がんを有する対象を選択する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有するとして特定された対象を選択することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。

【０６７９】

また、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有する対象が、単独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対して陽性の応答を示す可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象が、単独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対する陽性の応答を有する可能性が低い（すなわち、陰性の応答を有する可能性が高い）ことを決定することと、を含む、方法も提供される。また、がん（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有する対象が、単独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対して陽性の応答を示す可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有しない対象が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象と比較して、単

独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療に対する陽性の応答を有する可能性が高いことを決定することと、を含む、方法も提供される。また、単独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、単独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する、対象から得られた試料中のがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを決定することと、を含む、方法も提供される。また、単独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療の有効性を予測する方法であって、単独療法としての第１のＦＧＦＲ阻害剤による治療が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する、対象から得られた試料中のがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを決定することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。

【０６８０】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、一定期間、対象に投与すること、（ｂ）（ａ）の後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、および（ｃ）対象が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、対象のために式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて選択すること、または（ｄ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、対象のために追加用量のステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を選択することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、ステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量が対象に対して選択されるとき、方法は、対象のために追加の療法または治療剤の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＦＧＦＲ阻害剤であり得る。

【０６８１】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を、一定期間、対象に投与すること、（ｂ）（ａ）の後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、および（ｃ）対象が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２のＦＧＦＲ阻害剤を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて選択すること、または（ｄ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、対象のために追加用量のステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤を選択することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、ステップ（ａ）の第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量が対象に対して選択されるとき、方法は、対象のために追

加の療法または治療剤の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）において投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤であり得る。

【０６８２】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法としてまたは追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象のために式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択する、あるいは（ｃ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合に、対象に、さらなる用量の以前に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤を選択すること、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象に以前に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量が対象のために選択される場合、方法は、対象のために追加の療法または治療剤（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＦＧＦＲ阻害剤であり得る。

【０６８３】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかどうかを決定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合に、単独療法としてまたは追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象のために第２のＦＧＦＲ阻害剤を選択する、あるいは（ｃ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合に、対象に、さらなる用量の以前に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤を選択すること、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象に以前に投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤の追加用量が対象のために選択される場合、方法は、対象のために追加の療法または治療剤（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１の

ＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲは、ステップ（ａ）において投与された第１のＦＧＦＲ阻害剤であり得る。

【０６８４】

また、第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する対象の危険性を決定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を、第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する可能性が高いと特定することと、を含む、方法も提供される。また、第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する対象の危険性を決定する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を、第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する可能性が高いとして特定することを含む方法も提供される。また、第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象が、第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを有するとして決定することと、を含む、方法も提供される。また、対象において第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象が、第１のＦＧＦＲ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを有するとして決定することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、がん細胞または腫瘍に、第１のＦＧＦＲ阻害剤での治療に対して耐性の増大を付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号１のアミノ酸位置５６１（例えば、Ｖ５６１Ｍ）、配列番号３のアミノ酸位置５６４（例えば、Ｖ５６４ＩまたはＶ５６４Ｆ）、または配列番号５のアミノ酸位置５５５（例えば、Ｖ５５５Ｍ）に対応するアミノ酸位置での置換を含み得る。

【０６８５】

また、がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、患者のための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）を選択することと、を含む、方法も提供される。また、がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有すると特定された対象のための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）を選択することを含む、方法も提供される。また、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）のために、がんを有する対象を選択する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象のための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）を選択することと、を含む、方法も提供される。また、式Ｉの化合物、またはその薬

学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として含まない治療（例えば、第２のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤）のために、がんを有する対象を選択する方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として含まない治療のために、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を選択することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙される１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、システインの１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインの変異を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインの変異を含む。

【０６８６】

また、がんを有する対象が、単独療法としての式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性反応を示す可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象が、単独療法としての式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する陽性反応を有する可能性が低いことを決定することと、を含む、方法も提供される。また、がんを有する対象が、単独療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性反応を示す可能性を決定する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象が、単独療法としての式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する陽性反応を有する可能性が低いことを決定すること、を含む、方法も提供される。また、がんを有する対象において、単独療法としての式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、単独療法としての式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中のがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを決定することと、を含む、方法も提供される。また、がんを有する対象において、単独療法としての式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療の有効性を予測する方法であって、単独療法としての式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中のがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを決定すること、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０６８７】

また、がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、一定期間、対象に投与すること、（ｂ）（ａ）の後に、対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、および（ｃ）対象がＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、対象のために、第２のＦＧＦＲ阻害剤、または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて選択すること、または（ｄ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、対象のために、追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、追加用量のステップ（ａ）

の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が対象のために選択される場合、方法は、追加の療法または治療剤をさらに選択することも含むことができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０６８８】

また、がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）がんを有しており、かつ１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定すること、（ｂ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、対象のための第２のＦＧＦＲ阻害剤または式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて選択すること、または（ｃ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量の対象に以前に投与された式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、追加用量のステップ（ａ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が対象のために選択される場合、方法は、追加の療法または治療剤をさらに選択することも含むことができる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の療法または治療剤は、別のＦＧＦＲ阻害剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤）である。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＦＧＦＲ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０６８９】

また、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発症する対象の危険性を決定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発症する可能性が高いと特定することと、を含む、方法も提供される。また、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発症する対象の危険性を決定する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発症する可能性が高いと特定することを含む、方法も提供される。また、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するかを決定することと、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象が、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを有することを決定することと、を含む、方法も提供される。また、対象において式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する対象が、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶

媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを有することを決定することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０６９０】

本明細書に説明される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、表ＢＥに列挙されるＦＧＦＲ阻害剤耐性変異のいずれかであり得る。本明細書に説明される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いる治療に対する耐性の増加をがん細胞または腫瘍に付与するＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、システインのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異であり得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号５のＣｙｓ５８２に対応するシステインの変異であり得る。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異は、配列番号３のＣｙｓ７９０に対応するシステインの変異であり得る。

【０６９１】

いくつかの実施形態では、第２のタンパク質の調節不全が対象に存在し得る。いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、ＦＧＦＲタンパク質が調節不全になる前に調節不全になり得る。いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、ＦＧＦＲタンパク質が調節不全にされた後に調節不全になり得る。本明細書に提供されるのは、第２のタンパク質が調節不全である場合に有用な方法である。

【０６９２】

いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、ＭＥＴであり得る。例えば、方法は、（ａ）対象からの試料において、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異（例えば、ＭＥＴ遺伝子増幅などのＭＥＴ調節不全）を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２の治療剤（第２の治療剤は、クリゾチニブである）を、単独療法として、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかのそのような実施形態では、方法は、（ａ）対象からの試料において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質、および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、を含む。さらなる実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異（例えば、ＭＥＴ遺伝子増幅などのＭＥＴ調節不全）を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、少なくとも１つのＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有するがん細胞を有する場合、第２の治療剤（第２の治療剤は、クリゾチニブである）を、単独療法として、または式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することと、をさらに含む。

【０６９３】

いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、ＥＧＦＲであり得る。いくつかの実施形態では、肺がんは、ＥＧＦＲ関連がんである。例えば、この方法は、（ａ）対象由来の試料中のＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしく

は活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、オシメルチニブ）の治療有効量を投与することと、を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの少なくとも１つの調節不全（例えば、ＦＧＦＲ遺伝子融合）を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの少なくとも１つの調節不全（例えば、ＦＧＦＲ遺伝子融合）を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、単剤療法として、またはＥＧＦＲ阻害剤（例えば、オシメルチニブ）と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＦＧＦＲ遺伝子融合）を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のＥＧＦＲ阻害剤（例えば、オシメルチニブ）を対象に投与することと、をさらに含む。いくつかのかかる実施形態では、この方法は、（ａ）対象由来の試料中のＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、オシメルチニブの治療有効量を投与することと、を含む。さらなる実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質、および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入を有するかを決定することと、（ｄ）対象が、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質、および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入を有するがん細胞を有する場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、あるいはオシメルチニブと併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象が、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質、および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入を有しないがん細胞を有する場合、追加用量のステップ（ｂ）のオシメルチニブを対象に投与することと、をさらに含む。

【０６９４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＦＧＦＲ関連がんは、別の遺伝子、別のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴って対象に起こり得る。いくつかの実施形態では、別の遺伝子、別のタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の前に起こり得る。いくつかの実施形態では、別の遺伝子、別のタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の後に起こり得る。

【０６９５】

本明細書で使用される場合、「ＥＧＦＲに関連するがん」という用語は、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するか、またはそれを有するがんを指す。

【０６９６】

「ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、融合タンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子転座、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の欠失、または１つ以上の点変異を有するＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の変異、または野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較してＥＧＦＲタンパク質中の少なくとも１つのアミノ酸の欠失をもたらすＥＧＦＲタンパク質をもたらすＥＧＦＲ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または細胞中のＥＧＦＲタンパク質のキナーゼドメイン（例えば、ＥＧＦＲタンパク質の構成的に活性なキナーゼドメイン）の活性の病原性増加を

もたらす、ＥＧＦＲタンパク質の過剰発現または細胞中のＥＧＦＲ遺伝子の過剰発現に起因する自己分泌活性をもたらすＥＧＦＲ遺伝子増幅を指す。別の例として、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＥＧＦＲ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＥＧＦＲタンパク質をコードするＥＧＦＲ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＥＧＦＲの第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＥＧＦＲではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、または発現もしくは活性の調節不全は、あるＥＧＦＲ遺伝子の別の非ＥＧＦＲ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０６９７】

「野生型（ｗｉｌｄｔｙｐｅ）ＥＧＦＲ」または「野生型（ｗｉｌｄ－ｔｙｐｅ）ＥＧＦＲ」という用語は、ＥＧＦＲ関連がんを有しない（かつ任意に、ＥＧＦＲ関連がんを発症する危険性の低いおよび／またはＥＧＦＲ関連がんを有する疑いのない）対象に見られるか、またはＥＧＦＲ関連がんを有しない（かつ任意に、ＥＧＦＲ関連がんを発症する危険性の低いおよび／またはＥＧＦＲ関連がんを有する疑いのない）対象からの細胞または組織に見られる、核酸（例えば、ＥＧＦＲ遺伝子またはＥＧＦＲ　ｍＲＮＡ）またはタンパク質（例えば、ＥＧＦＲタンパク質）を表す。

【０６９８】

例えば、ＦＧＦＲ融合を示すＦＧＦＲ関連がんは、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子、ＰＩＫ３ＣＡタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、ＫＲＡＳ遺伝子、ＫＲＡＳタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＥＧＦＲ遺伝子の増幅）、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＲＥＴ遺伝子またはＲＥＴタンパク質の融合）、ＣＤＫ４遺伝子、ＣＤＫ４タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えばＣＤＫ４遺伝子の増幅）、ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子、ＣＤＫＮ２Ａタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子またはＣＤＫＮ２Ａタンパク質中の欠失）、ＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子、ＣＤＫＮ２Ｂタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子またはＣＤＫＮ２Ｂタンパク質中の欠失）、ＮＦ１遺伝子、ＮＦ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、ＭＹＣ遺伝子、ＭＹＣタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＭＹＣ遺伝子の増幅）、ＭＤＭ２遺伝子、ＭＤＭ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＭＤＭ２遺伝子の増幅）、ＧＮＡＳ遺伝子、ＧＮＡＳタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、ＢＲＣＡ２遺伝子、ＢＲＣＡ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のうちの１つ以上を伴って対象に起こり得る。

【０６９９】

例えば、ＦＧＦＲ融合を示すＦＧＦＲ関連がんは、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＡＫＴ遺伝子、ＡＫＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性

もしくはレベルの調節不全；ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＨＭＴ２遺伝子、ＥＨＭＴ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ１遺伝子、ＦＧＦＲ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ２遺伝子、ＦＧＦＲ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ３遺伝子、ＦＧＦＲ３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ４遺伝子、ＦＧＦＲ４タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）遺伝子、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）遺伝子、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）遺伝子、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＰＤＧＦＲα遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＰＤＧＦＲβ遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＡＣ１遺伝子、ＲＡＣ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＳＯＳ１遺伝子、ＳＯＳ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｔｒｋＡ遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｔｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｔｒｋＣ遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；またはＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のうちの１つ以上を伴って対象に起こり得る。

【０７００】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子および／またはＦＧＦＲタンパク質の変異を示

すＦＧＦＲ関連がんは、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子、ＰＩＫ３ＣＡタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＫＲＡＳ遺伝子、ＫＲＡＳタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＭＡＰＫシグナル伝達経路の遺伝子、ＭＡＰＫシグナル伝達経路のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＨＥＲ２遺伝子、ＨＥＲ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＨＥＲ２遺伝子の増幅）；およびＫＩＴ遺伝子、ＫＩＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のうちの１つ以上を伴って対象に起こり得る。

【０７０１】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子および／またはＦＧＦＲタンパク質の変異を示すＦＧＦＲ関連がんは、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＡＫＴ遺伝子、ＡＫＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＨＭＴ２遺伝子、ＥＨＭＴ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ１遺伝子、ＦＧＦＲ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ２遺伝子、ＦＧＦＲ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ３遺伝子、ＦＧＦＲ３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ４遺伝子、ＦＧＦＲ４タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）遺伝子、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）遺伝子、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）遺伝子、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＰＤＧＦＲα遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＰＤＧＦＲβ遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＡＣ１遺伝子、ＲＡＣ

１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＳＯＳ１遺伝子、ＳＯＳ１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｔｒｋＡ遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｔｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ｔｒｋＣ遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；またはＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のうちの１つ以上を伴って対象に起こり得る。

【０７０２】

いくつかの態様において、ＦＧＦＲ遺伝子の増幅を示すＦＧＦＲ関連がんは、１つ以上の追加のキナーゼ増幅を伴って対象に起こり得る。例えば、ＭＡＰＫシグナル伝達経路の遺伝子の増幅；ＭＥＫ遺伝子の増幅、ＣＤＫ４遺伝子の増幅；およびＣＤＫ６遺伝子の増幅である。

【０７０３】

本明細書に記載されるＦＧＦＲ関連がんが別のキナーゼの調節不全を伴って対象に起こり得るいくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、他のキナーゼの調節不全を標的および／または治療する追加の治療剤の投与をさらに含むことができる。例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、（ｃ）対象由来の試料中の別のキナーゼの調節不全を検出することと、（ｄ）対象に、他のキナーゼの調節不全を標的とするおよび／または治療する治療剤を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、同時に、逐次、または連続して実施される。いくつかの実施形態では、検出ステップ（ａ）と（ｃ）は、同時にまたは任意の順序で逐次に実施することができる。

【０７０４】

他のキナーゼの調節不全を標的および／または治療する追加の治療剤には、他のキナーゼの任意の既知の阻害剤が含まれ得る。かかる薬剤の例は、以下のとおりである。

【０７０５】

例示的なＰＡＲＰ阻害剤には、３－アミノベンズアミド（ＩＮＯ－１００１）、５－アミノイソキノリン、ＡＢＴ４７２、ＡＢＴ７６７、ＡＧ１４０３６１、ＡＧ１４０３２、ＡＮＧ２８６４、ＡＮＧ３１８６、ＡＺＤ２２８１、ＡＺＤ２４６１、ＢＧＰ－１５、ＢＳＩ１０１、ＢＳＩ４０１、ＣＥＰ６８００、ＣＥＰ８９８３、ＣＫ１０２、ＣＥＰ９７２２（ＣＥＰ８９８３のプロドラッグ）、ＣＰＨ１０２を含むＣＰＨ１０１、ＤＲ２３１３、Ｅ７０１６（ＧＰＩ－２１０１６）、Ｅ７４４９、ＧＰ１６１５０、ＩＭＰ４２９７、ＩＭＰ０４１４９、ＩＮＯ１００２、ＩＮＯ１００３、ＪＰＩ２８３、ＪＰＩ２８９、ＫＵ０６８７、ＫＵ５８９４８、ニラパリブ（ＭＫ－４８２７）、ＮＴ１２５、オラパリブ（ＡＺＤ２２８１）、ＯＮＯ－１９２４Ｈ、ＯＮＯ２２３１、パミパリブ（ＢＧＢ－２９０）、ＰＪ－３４、ルカパリブ（ＡＧ０１４６９９）、ＳＣ１０９１４、ＳＯＭＣＬ９１

１２、タラゾパリブ（ＢＭＮ－６７３）、ベリパリブ（ＡＢＴ－８８８）が含まれる。
【０７０６】
例示的なＣＤＫ４／６阻害剤には、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）、アベマシクリブ（ＬＹ２８３５２１９）、リボシクリブ（ＬＥＥ０１１）、トリラシクリブ（Ｇ１Ｔ２８）、ボルシクリブ、およびＧ１Ｔ３８が含まれる。
【０７０７】
例示的なＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２／ｎｅｕ）阻害剤には、アファチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ（ＰＦ－００２９９８０４）、ＤＳ８２０１－ａ、エルロンチニブ、ゲフィチニブ、ＫＵ００４、ラパチニブ、ラプチニブジトシレート、ＭＭ－１１１、ムブリチニブ（ＴＡＫ－１６５）、ネラチニブ、ピロチニブ（ＨＴＩ－１００１）、ツカチニブ（ＯＮＴ－３８０、ＡＲＲＹ－３８０）、７Ｃ３、セツキシマブ、ＨＥＲ２－ＢｓＡｂ、ヘルシンツズマブ、マルゲツキシマブ、ＭＩ１３０００４、ＮｅｕＶａｘ、パイツムマブ、ペルツズマブ、ＳＹＤ９８５、トラスツズマブ、およびトラスツズマブエムタンシンが含まれる。
【０７０８】
例示的な増幅ＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２／ｎｅｕ）阻害剤には、ダコミチニブ（ＰＦ－００２９９８０４）、ラパチニブ、ネラチニブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、およびトラスツズマブエムタンシンが含まれる。
【０７０９】
例示的なＥＧＦＲ阻害剤としては、ＡＣ００１０、ＡＥＥ７８８、アファチニブ、ＡＰ２６１１３、ＡＳＰ８２７３、アビチニブ、ＡＺＤ３７５９、ＢＩＢＸ－１３８２（Ｎ８－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－Ｎ２－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，８－ジアミン）、ＢＭＳ－６９０５１４、ブリガチニブ、カネルチニブ、キャップ－７０１、ＣＨＭＦＬ－ＥＧＦＲ－２０２、ＣＬ－３８７７８５、ＣＵＤＣ－１０１、ダコミチニブ、ＥＡＩ０４５、ＥＧＦ８１６、エルロンチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ＧＮＳ－１４８１、ＧＮＳ－１４８６、Ｇｏ６９７６、ＨＳ－１０２９６、イコチニブ、ＫＵ００４、ラパチニブ、ナザルチニブ、ネラチニブ、オルムチニブ（ＨＭ６１７１３、ＢＩ１４８２６９４）、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、ペリチニブ（ＥＫＢ－５６９；（Ｅ）－Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－３－シアノ－７－エトキシキノリン－６－イル］－４－（ジメチルアミノ）、ブト－２－エナミド）、ＰＤ１８３８０５（ＣＩ１０３３、Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－７－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）キナゾリン－６－イル］プロプ－２－エナミド）、ＰＦ－０６７４７７７５、ＰＫＣ４１２、ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェノール）；（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）、ポジオチニブ（ＨＭ７８１－３６）、ピロチニブ（ＨＴＩ－１００１）、ロシレンチニブ、サピチニブ、バンデタニブ、バリチニブ、ＸＬ６４７、ＺＭ１０５１８０（（６－アミノ－４－（３－メチルフェニル－アミノ）－キナゾリン）、７Ｃ３、ＡＢＸ－ＥＧＦ、セツキシマブ、デパツキシズマブマフォドチン（ＡＢＴ－４１４）、ＥＭＤ５５９００、ＧＡ２０１（ＲＧ７１６０）、ＩＭＣ－１１Ｆ８、ＭＡｂ２２５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ８５０８）、ＭＡｂ４５５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０７）、ＭＡｂ５２８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０９）、ＭＡｂ５７９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ　８５０６）、ｍＡｂ８０６、ｍＡｂ８０６（ヒト化）、マツズマブ（ＥＭＤ７２００）、ＭＤＸ－４４７、ニモツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、再形成されたヒト２２５（Ｈ２２５）、およびザルツムマブが挙げられる。
【０７１０】
例示的な野生型ＥＧＦＲ阻害剤には、アファチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、カネルチニブ、ＣＵＤＣ－１０１、ダコミチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、ペリチニブ、バンデタニブ、バルリチニブ、ＸＬ６４７、セツキシマブ、マツズ

マブ、ニツムツマブ、パニツムマブ、およびザルツムマブが含まれる。
【０７１１】
例示的な変異ＥＧＦＲ阻害剤には、ＡＣ００１０、アファチニブ、ＡＰ２６１１３、ＡＳＰ８２７３、アバチニブ、アビチニブ、ＡＺＤ３７５９、ＢＭＳ－６９０５１４、ブリガチニブ、カネルチニブ、Ｃａｐ－７０１、ＣＨＭＦＬ－ＥＧＦＲ－２０２、ＣＵＤＣ－１０１、ダコミチニブ、ＥＡＩ０４５、ＥＧＦ８１６、ＧＮＳ－１４８１、ＧＮＳ－１４８６、Ｇｏ６９７６、ＨＳ－１０２９６、イコチニブ、ナザルチニブ、ネラチニブ、オルムチニブ（ＨＭ６１７１３、ＢＩ　１４８２６９４）、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、ＰＦ－０６７４７７７５、ＰＫＣ４１２、ロシレンチニブ、バンデタニブ、バルリチニブ、およびセツキシマブが含まれる。
【０７１２】
追加の例示的なＥＧＦＲ阻害剤は、各々が参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第４，９４３，５３３号；５，２１２，２９０号；５，４５７，１０５号；５，４７５，００１号；５，６１６，５８２号；５，６５４，３０７号；５，６７９，６８３号；５，７４７，４９８号；５，７６０，０４１号；５，７７０，５９９号；５，８２４，７８２号；５，８６６，５７２号；５，８９１，９９６号；６，００２，００８号；６，０８４，０９５号；６，１４０，３３２号；６，２３５，８８３号；６，２６５，４１０号；６，３４４，４５５号；６，３４４，４５９号；６，３９１，８７４号；６，３９９，６０２号；６，４５５，５３４号；６，５２１，６２０号；６，５９６，７２６号；６，６０２，８６３号；６，７１３，４８４号；および６，７２７，２５６号；ならびにＰＣＴ公開第１９９６／０４０２１０号；１９９８／０１４４５１号；１９９８／０５００３８号；および１９９９／００９０１６号に記載される。
【０７１３】
例示的な増幅ＥＧＦＲ阻害剤は、デパツキシズマブマフォドチン（ＡＢＴ－４１４）である。
【０７１４】
例示的なＦＧＦＲ阻害剤としては、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ＢＬＵ９９３１、ブリバニブ、セジラニブ、ダヌセルチブ、デビオ１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、ドビチニブ（ＣＨＩＲ２５８）、Ｅ－３８１０、Ｅ７０９０、ＥＮＭＤ－２０７６、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６４９３）、ＦＧＦ４０１、ＦＩＩＮ－１、ＦＩＩＮ－２、ＦＩＩＮ－３、ＦＲＩＮ－１、ＩＮＣＢ０５４８２８、Ｌ１６Ｈ５０、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ２８７４４５５、マシチニブ（ＡＢ１０１０）、ニンテダニブ、ＮＰ６０３、オランチニブ（ＳＵ６６６８）、パゾパニブ、ＰＢＩ０５２０４、ＰＤ０８９８２８、ＰＤ１６１５７０、ＰＤ１６６８６６、ＰＤ１７３０７４、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、レゴラフェニブ、ロガラチニブ（ＢＡＹ－１１６３８７７）、Ｓ４９０７６、ＳＯＭＣＬ－０８５、ＳＰＰ８６、ＳＳＲ１２８１２９Ｅ、ＳＵ４９８４、ＳＵ５４０２、スニチニブ、ＴＡＳ－１２０、チロホスチンＡＧ１２９６、ＦＰ－１０３９、ＧＡＬ－Ｆ２、ＧＡＬ－ＦＲ２１、ＧＡＬ－ＦＲ２２、ＧＡＬ－ＦＲ２３、ＧＰ３６９、ｈＬＤ１．ｖｂ、ＨＭＰＬ－４５３、ＬＤ１、ＭＦＧＲ１８７７Ｓ、ＭＫ－２４６１、ＭＭ－１６１、ＰＲＯ－００１、およびＲ３Ｍａｂが挙げられる。
【０７１５】
例示的なＦＧＦＲ融合阻害剤には、ＢＧＪ３９８、ＤＥＢＩＯ　１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６２９３）、ルシタニブ、およびＴＡＳ－１２０が含まれる。
【０７１６】
例示的なＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ３阻害剤には、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ＤＥＢＩＯ　１３４７、Ｅ７０９０、ＩＮＣＢ０５４８２８、Ｓ４９０７６、ＳＯＭＣＬ－０８５、およびＴＡＳ－１２０が含まれる。
【０７１７】
例示的なＦＧＦＲ４の阻害剤には、ＢＬＵ－５５４、ＢＬＵ９９３１、ＮＶＰ－ＦＧＦ４

０１、およびｈＬＤ１．ｖｂが挙げられる。
【０７１８】
例示的な増幅ＦＧＦＲ１阻害剤には、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ＤＥＢＩＯ　１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６２９３）、ＩＮＣＢ０５４８２８、およびルシタニブが含まれる。
【０７１９】
例示的な増幅ＦＧＦＲ２阻害剤には、ＡＺＤ４５４７、ＤＥＢＩＯ　１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、ルシタニブ、レゴラフェニブ、およびＴＡＳ－１２０が含まれる。
【０７２０】
例示的な増幅ＦＧＦＲ３阻害剤は、ＡＺＤ４５４７である。
【０７２１】
例示的なＭＥＫ阻害剤には、ＡＺＤ８３３０（ＡＲＲＹ－４２４７０４）、ＡＺＤ６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８６６）、ＢＩ－８４７３２５、ビニメチニブ、ＢＩＸ０２１８８、ＢＩＸ０２１８９、ＣＨ４９８７６５５、ＣＨ５１２６７６６、ＣＩ－１０４０、コベメチニブ（ＧＤＣ－０９７３）、ＥＢＩ－１０５１、Ｇ－５７３、Ｇ８９３５、ＧＤＣ－０６２３、ミリセチン、ノビレチン、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ１８４１６１、ＰＤ３１８０８８、ＰＤ９８０５９、ＰＤ３３４５８１、ピマセルチブ（ＡＳ－７０３０２６）、リファメチニブ（ＲＤＥＡ１１９、ＢＡＹ８６９７６６）、セルメチニブ（ＡＺＤ６２４４）、ＳＬ－３２７、ＴＡＫ－７３３、トラメチニブ、およびＵ０１２６が挙げられる。
【０７２２】
例示的なＫＲＡＳ阻害剤には、０３７５－０６０４、共有キナゾリンベースのスイッチＩＩポケット（ＳＩＩＰ）化合物、ＡＲＳ－１６２０、ＡＺＤ４７８５、およびＬＰ１が含まれる。
【０７２３】
例示的なＰＩ３Ｋ阻害剤には、３－メチルアデニン、Ａ６６、アルペリシブ（ＢＹＬ７１９）、ＡＭＧ３１９、アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０４８５０、ＡＳ－６０５２４０、ＡＺＤ６８４２、ＡＺＤ８１８６、ＡＺＤ８８３５、ＢＧＴ２２６（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）、ブパルリシブ（ＢＫＭ１２０）、ＣＡＹ１０５０５、ＣＨ５１３２７９９、コパンリシブ（ＢＡＹ　８０－６９４６）、ＣＵＤＣ－９０７、ＣＺＣ２４８３２、ダクトリシブ（ＢＥＺ２３５、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）、ＤＳ７４２３、デュベリシブ（ＩＰＩ－１４５、ＩＮＫ１１９７）、ＧＤＣ－００３２、ＧＤＣ－００８４、ＧＤＣ－０３２６、ゲダトリシブ（ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５５８７）、ＧＮＥ－３１７、ＧＳ－９８２０、ＧＳＫ１０５９６１５、ＧＳＫ２２９２７６７、ＧＳＫ２６３６７７１、ＨＳ－１７３、ＩＣ－８７１１４、イデラリシブ（ＣＡＬ－１０１、ＧＳ－１１０１）、ＩＰＩ－１４５、ＩＰＩ－３０６３、ＩＰＩ－５４９、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３０２３４１４、ネミラリシブ（ＧＳＫ２２６９５５７）、オミパリシブ（ＧＳＫ２１２６４５８、ＧＳＫ４５８）、ＰＦ－０４６９１５０２、ＰＦ－４９８９２１６、ＰＩ－１０３、ＰＩ－３０６５、ｐｉｃｔｉｌｉｓｉｂ（ＧＤＣ－０９４１）、ＰＩＫ－２９３、ＰＩＫ－２９４、ＰＩＫ－７５、ＰＩＫ－９０、ＰＩＫ－９３、ＰＩＫ－ＩＩＩ、ピララリシブ（ＸＬ１４７）、ＰＫＩ－５８７、ＰＰ－１１０、ＰＱＲ３０９、ＰＱＲ３０９、ＰＷ－１２、ＰＸ－８６６、ケルセチン、Ｓ１４１６１、ＳＡＲ２４５４０９（ＸＬ７６５）、ＳＡＲ２６０３０１、ＳＡＲ４０５、セラベリシブ（ＩＮＫ－１１１７、ＭＬＮ－１１１７、ＴＡＫ－１１１７）、ＳＦ－１１２６、ＳＦ－２５２３、ＳＮ３２９７６、タセリシブ（ＧＤＣ－００３２）、ＴＢ１０１１１０、ＴＧ１００－１１５、ＴＧ１００－７１３、ＴＧＲ－１２０２、ＴＧＸ－２２１、ウムブラリシブ（ＴＧＲ－１２０２）、ボクスタリシブ（ＸＬ７６５、ＳＡＲ２４５４０９）、ＶＰＳ３４－ＩＮ１、ＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３）、ＷＪＤ００８、ワートマニン、およびＺＳＴＫ４７４が含まれる。
【０７２４】

例示的なＫＩＴ阻害剤には、ＡＭＧ７０６、アムバチニブ（ＭＰ－４７０）、ＡＰｃＫ１１０、アキシチニブ（ＡＧ－０１３７３６）、ＡＺＤ２９３２、ダサチニブ（ＢＭＳ－３５４８２５）、ドビチニブ（ＴＫＩ－２５８、ＣＨＩＲ－２５８）、ＥＸＥＬ－０８６２、イマチニブ、ＫＩ－３２８、マシチニブ（ＡＢ１０１０）、ミドスタウリン、ＭＬＮ５１８、モテサニブ、Ｎ３－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ１－（２－シクロペンチルエチル）－４－メチルイソフタルアミド、ニロチニブ、ＯＳＩ－９３０、パゾパニブ（ＧＷ７８６０３４）、ペキシダルチニブ（ＰＬＸ３３９７）、ＰＫＣ４１２、ＰＬＸ６４７、ＰＰ１、キザルチニブ（ＡＣ２２０）、レゴラフェニブ（ＢＡＹ　７３－４５０６）、セマキシニブ（ＳＵ　５４１６）、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、ソラフェニブ、ＳＴＩ５７１、ＳＵ１１２４８、ＳＵ９５２９、スニチニブ、テラチニブ、チボザニブ（ＡＶ－９５１）、チロホスチンＡＧ　１２９６、ＶＸ－３２２、およびＷＢＺ＿４が含まれる。

【０７２５】

例示的なＭＤＭ２阻害剤には、（－）－パルテノリド、ＡＬＲＮ６９２４、ＡＭ－８５５３、ＡＭＧ２３２、ＣＧＭ－０９７、ＤＳ－３０３２ｂ、ＧＥＭ２４０、ＨＤＭ２０１、ＨＬＩ９８、イダサヌトリン（ＲＧ－７３３８）、ＪａｐＡ、ＭＩ－２１９、ＭＩ－２１９、ＭＩ－３１９、ＭＩ－７７３０１（ＳＡＲ４０５８３８）、ＭＫ４８２８、ＭＫ－８２４２、ＭＸ６９、ＮＳＣ　２０７８９５（ＸＩ－００６）、ヌトリン－３、ヌトリン－３ａ、ヌトリン－３ｂ、ＮＶＰ－ＣＦＣ２１８、ＮＶＰ－ＣＧＭ０９７、ＰＸｎ７２７／８２２、ＲＧ７１１２、ＲＯ２４６８、ＲＯ５３５３、ＲＯ５５０３７８１、セルデメタン（ＪＮＪ－２６８５４１６５）、ＳＰ－１４１、およびＹＨ２３９－ＥＥが含まれる。

【０７２６】

例示的な増幅ＭＤＭ２阻害剤には、ＡＭ－８５５３、ＡＭＧ２３２、ＤＳ－３０３２ｂ、ＭＩ－７７３０１（ＳＡＲ４０５８３８）、ＮＳＣ　２０７８９５（ＸＩ－００６）、ヌトリン－３ａ、ＮＶＰ－ＣＦＣ２１８、ＮＶＰ－ＣＧＭ０９７、およびＲＧ７１１２が含まれる。

【０７２７】

例示的なＭＥＴ阻害剤としては、（－）－オレオカンタール、ＡＢＢＶ－３９９、ＡＭＧ－２０８、ＡＭＧ－３３７、ＡＭＧ－４５８、アムバチニブ（ＭＰ７４０、Ｎ－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－４－（［１］ベンゾフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボチオアミド）、ＡＳＬＡＮ００２、ＡＳＰ－０８００１、ＡＳＰ－０８１２６、ＢＡＹ－８５３４７４、ＢＭＳ－７５４８０７、ＢＭＳ－７７７６０７、ＢＭＳ－７９４８３３、ＢＭＳ　－８１７３７８（ＢＭＳ－７９４８３３のプロドラッグ）、カボザンチニブ（ＸＬ１８４、ＢＭＳ－９０７３５１）、カプマチニブ（ＩＮＣＢ２８０６０、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－｛７－［（キノリン－６－イル）メチル］イミダゾ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアジン－２－イル｝ベンズアミド）、クリゾチニブ（ＰＦ－０２３４１０６６）、ＤＥ６０５、ＤＰ－３５９０、ＥＭＤ－１２０４８３１、フォレチニブ（ＧＳＫ１３６３０８９、ＸＬ８８０）、グレサチニブ（ＭＧＣＤ２６５）、ゴルバチニブ（Ｅ７０５０）、ＨＭ－５０１６５０４、ＩＮＣＢ０２８０６０、ＪＮＪ－３８８７７６０５、ＫＲＣ－４０８、メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）、ＭＫ－２４６１、ＭＫ８０３３、ＮＰＳ－１０３４、ＮＶＰ－ＢＶＵ９７２、ＰＦ－０４２１７９０３、ＰＨＡ－６６５７５２、Ｓ４９０７６、サボリチニブ（ＡＺＤ６０９４、ＨＭＰＬ－５０４）、ＳＧＸ－５２３、ＳＵ１１２７４、ＴＡＳ－１１５、チバンチニブ（ＡＲＱ１９７、（３Ｒ、４Ｒ）－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－イル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－２，５－ピロリジンジオン）、テポチニブ（ＥＭＤ１２１４０６３、ＭＳＣ２１５６１１９Ｊ）、ボリチニブ、６－［ジフルオロ（６－ピリジン－４－イル［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－イル）メチル］キノリン、（Ｅ）－２－（１－（３－（（７－フルオロキノリン－６－イル）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）エチリデン）ヒドラジンカルボキサミド、ＣＥ－３５５６２１、エミベツズマ

ブ、フィクラツズマブ、ＬＹ２８７５３５８（ＬＡ－４８０）、オナルツズマブ、リロツズマブ、およびＴａｋ－７０１が挙げられる。他の例示的なＭＥＴ阻害剤は、各々が参照により本明細書に組み込まれる、例えば、米国特許第１０，０８５，９８２号；８，６２９，１４４号；８，４９７，３６８号；および８，０３０，３０５号に見出すことができる。

【０７２８】

例示的なｍＴＯＲ阻害剤には、アントラシマイシン、アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）、ＡＺＤ－８０５５、ＢＧＴ２２６（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）、ＣＣ－２２３、ＣＺ４１５、ダクトリシブ（ＢＥＺ２３５、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）、ＤＳ７４２３、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ＧＤＣ－００８４、ＧＤＣ－０３４９、ゲダトリシブ（ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５５８７）、ＧＳＫ１０５９６１５、ＩＮＫ１２８、ＫＵ－００６３７９４、ＬＹ３０２３４１４、ＭＬＮ０１２８、オミパリシブ（ＧＳＫ２１２６４５８、ＧＳＫ４５８）、ＯＳＩ－０２７、ＯＳＵ－５３、Ｐａｌｏｍｉｄ５２９（Ｐ５２９）、ＰＦ－０４６９１５０２、ＰＩ－１０３、ＰＫＩ－５８７、ＰＰ２４２、ＰＱＲ３０９、リダファロリムス（ＡＰ－２３５７３）、サパニセルチブ（ＩＮＫ１２８、ＭＬＮ０１２８）、ＳＡＲ２４５４０９（ＸＬ７６５）、ＳＦ－１１２６、ＳＦ２５２３、シロリムス（ラパマイシン）、ＳＮ３２９７６、ＴＡＫ２２８、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９、ＮＳＣ　６８３８６４）、Ｔｏｒｉｎ　１、Ｔｏｒｉｎ　２、トルキニブ（ＰＰ２４２）、ウミロリムス、ビスツセルチブ（ＡＺＤ２０１４）、ｖｏｘｔａｌｉｓｉｂ（ＸＬ７６５、ＳＡＲ２４５４０９）、ＶＳ－５５８４、ＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３）、ＷＡＹ－６００、ＷＹＥ－１２５１３２（ＷＹＥ－１３２）、ＷＹＥ－３５４、ＷＹＥ－６８７、ＸＬ３８８、およびゾタロリムス（ＡＢＴ－５７８）が含まれる。

【０７２９】

例示的なＭＹＣの阻害剤には、１００５８－Ｆ４、１００７４－Ｇ５、およびＫＳＩ－３７１６が含まれる。

【０７３０】

「遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むタンパク質の発現をもたらす遺伝子の変異、野生型タンパク質と比較して少なくとも１つの点変異を有するタンパク質の発現をもたらす遺伝子の変異、野生型タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するタンパク質の発現をもたらす遺伝子の変異、細胞中のタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型タンパク質と比較してタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するタンパク質をもたらすｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型タンパク質の増加した発現（例えば、増加したレベル）を指す。別の例として、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まない遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有する遺伝子の変異であり得る。例えば、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、一次タンパク質ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ある遺伝子の異なる遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０７３１】

マルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）または標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、ＡＬＫ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、オーロラ阻害剤、ＡＸＬ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）阻害剤、ＩＧＦＲ阻害剤、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤、ＪＡＫ３阻害剤、Ｋｉｔ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＤＧＦＲα阻害剤、ＰＤＧＦＲβ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、ＲＡＳ阻害剤、ＲＥＴ阻害剤、ＲＯＳ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ｔｒｋＡ阻害剤、ｔｒｋＢ阻害剤、ｔｒｋＣ阻害剤、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、またはＶＥＧＦＲ－３阻害剤）は、がんにおける、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはその発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、および／またはＦＧＦＲ阻害剤への耐性をもたらし得る。このような調節不全は、理論に拘束されることなく、第２のタンパク質（例えば、ＦＧＦＲ）の調節不全がＭＫＩまたは標的特異的阻害剤に対する耐性を引き起こすと考えられているため、バイパス耐性と呼ばれることもある。例えば、Ｙａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．，２８７（３３）：２８０８７－９８，２０１２；ａｎｄ　Ｈｕａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｃｔａ　Ｐｈａｒｍ　Ｓｉｎ　Ｂ．，５（５）：３９０－４０１，２０１５を参照されたい。

【０７３２】

ＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物）によるＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療は、がんにおける、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、および／またはＦＧＦＲ阻害剤への耐性をもたらし得る。このような調節不全は、理論に拘束されることなく、第２のキナーゼ（例えば、ＡＬＫ、ＡＫＴ、オーロラ、ＡＸＬ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ、ＥＧＦＲ、ＥＲＫ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）、ＩＧＦＲ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、Ｋｉｔ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＰＩ３Ｋ、ＲＡＦ、ＲＡＳ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、ｔｒｋＣ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、またはＶＥＧＦＲ－３）の調節不全が、ＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物）への耐性を引き起こすと考えられているため、バイパス耐性と呼ばれることもある。例えば、Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　３４（１７）：２１６７－２１７７，２０１５；ａｎｄ　Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅｓｉｓ　５（５）：ｅ２４１，２０１６を参照されたい。

【０７３３】

標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、アロマターゼ阻害剤、ＥＨＭＴ２阻害剤、ＲＡＣ１阻害剤、またはＳＯＳ１阻害剤）による、がんを有する対象の治療は、がんにおける、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはその発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、および／またはＦＧＦＲ阻害剤への耐性をもたらし得る。このような調節不全は、理論に拘束されることなく、第２のタンパク質（例えば、ＦＧＦＲ）の調節不全が標的特異的阻害剤に対する耐性を引き起こすと考えられているため、バイパス耐性と呼ばれることもある。例えば、Ｙａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．，２８７（３３）：２８０８７－９８，２０１２；ａｎｄ　Ｈｕａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｃｔａ　Ｐｈａｒｍ　Ｓｉｎ　Ｂ．，５（５）：３９０－４０１，２０１５を参照されたい。

【０７３４】

ＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物）によるＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療は、がんにおける、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、および／またはＦＧＦＲ阻害剤への耐性をもたらし得る。このような調節不全は、理論に拘束されることなく、第２のタンパク質（例えば、アロマターゼ、ＥＨＭＴ２、ＲＡＣ１、またはＳＯＳ１）の調節不全がＦＧＦＲ阻害剤（例えば、式Ｉ）への耐性を引き起こすと考えられているため、バイパス耐性と呼ばれることもある。例えば、Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　３４（１７）：２１６７－２１７

７，２０１５；ａｎｄ Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅｓｉｓ ５（５）：ｅ２４１，２０１６を参照されたい。

【０７３５】

マルチキナーゼ阻害剤または標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、ＡＬＫ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、オーロラ阻害剤、ＡＸＬ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）阻害剤、ＩＧＦＲ阻害剤、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤、ＪＡＫ３阻害剤、Ｋｉｔ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＤＧＦＲα阻害剤、ＰＤＧＦＲβ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、ＲＡＳ阻害剤、ＲＥＴ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ｔｒｋＡ阻害剤、ｔｒｋＢ阻害剤、ｔｒｋＣ阻害剤、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、またはＶＥＧＦＲ－３阻害剤）と組み合わせたＦＧＦＲ阻害剤によるがんを有する対象の治療は、単剤療法としてＦＧＦＲ阻害剤、または単独療法としてマルチキナーゼ阻害剤もしくは標的特異的キナーゼ阻害剤による、同じ対象もしくは同様の対象の治療と比較して、治療効果を高めることができる。

【０７３６】

標的特異的阻害剤（例えば、アロマターゼ阻害剤、ＥＨＭＴ２阻害剤、ＲＡＣ１阻害剤、またはＳＯＳ１阻害剤）と組み合わせたＦＧＦＲ阻害剤によるがんを有する対象の治療は、単剤療法としてＦＧＦＲ阻害剤、または単独療法としてマルチキナーゼ阻害剤もしくは標的特異的キナーゼ阻害剤による、同じ対象もしくは同様の対象の治療と比較して、治療効果を高めることができる。したがって、いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、アロマターゼ阻害剤（例えば、本明細書で提供されるかまたは当該技術分野で知られる任意のアロマターゼ阻害剤）、ＥＨＭＴ２阻害剤（例えば、本明細書で提供されるかまたは当該技術分野で知られる任意のＥＨＭＴ２阻害剤）、ＲＡＣ１阻害剤（例えば、本明細書で提供されるか、または当該技術分野で知られている任意のＲＡＣ１阻害剤）、またはＳＯＳ１阻害剤（例えば、本明細書で提供されるか、または当該技術分野で知られている任意のＳＯＳ１阻害剤）を含み得る。

【０７３７】

がん（例えば、（ａ）対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、（ｃ）対象からの試料が、対象からの試料中の第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｄ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のキナーゼの阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｅ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、ＡＬＫ、ＡＫＴ、オーロラ、ＡＸＬ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ、ＥＧＦＲ、ＥＲＫ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）、ＩＧＦＲ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、Ｋｉｔ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＰＩ３Ｋ、ＲＡＦ、ＲＡＳ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、ｔｒｋＣ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、およびＶＥＧＦＲ－３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼの阻害剤は、アキシチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、

パゾパニブ、ペルツズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、チロシンキナーゼである。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。

【０７３８】

がん（例えば、（ａ）対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、（ｃ）対象からの試料が、対象からの試料中の第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｄ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のキナーゼの阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｅ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、ＡＬＫ、ＡＫＴ、オーロラ、ＡＸＬ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ、ＥＧＦＲ、ＥＲＫ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）、ＩＧＦＲ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、Ｋｉｔ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＰＩ３Ｋ、ＲＡＦ、ＲＡＳ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、ｔｒｋＣ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、およびＶＥＧＦＲ－３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼの阻害剤は、アキシチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペルツズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、チロシンキナーゼである。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルフ

ァチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。
【０７３９】
がん（例えば、（ａ）１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を以前に投与された対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｂ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のキナーゼの阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｃ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、ＡＬＫ、ＡＫＴ、オーロラ、ＡＸＬ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ、ＥＧＦＲ、ＥＲＫ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）、ＩＧＦＲ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、Ｋｉｔ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＰＩ３Ｋ、ＲＡＦ、ＲＡＳ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、ｔｒｋＣ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、およびＶＥＧＦＲ－３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼの阻害剤は、アキシチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペルツズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、チロシンキナーゼである。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。
【０７４０】
がん（例えば、（ａ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｂ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のキナーゼの阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｃ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、ＡＬＫ、ＡＫＴ、オーロラ、ＡＸＬ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ、ＥＧＦＲ、ＥＲＫ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）、ＩＧ

ＦＲ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、Ｋｉｔ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＰＩ３Ｋ、ＲＡＦ、ＲＡＳ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、ｔｒｋＣ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、およびＶＥＧＦＲ－３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼの阻害剤は、アキシチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペルツズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、チロシンキナーゼである。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。

【０７４１】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中における第１のキナーゼ遺伝子、第１のキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のキナーゼの阻害剤を対象に投与することと、（ｃ）対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｄ）対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、ＦＧＦＲ阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｅ）対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の第１のキナーゼの阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第１のキナーゼは、ＡＬＫ、ＡＫＴ、オーロラ、ＡＸＬ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ、ＥＧＦＲ、ＥＲＫ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）、ＩＧＦＲ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、Ｋｉｔ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＰＩ３Ｋ、ＲＡＦ、ＲＡＳ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、ｔｒｋＣ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、およびＶＥＧＦＲ－３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第１のキナーゼは、チロシンキナーゼである。いくつかの実施形態では、第１のキナーゼの阻害剤は、アキシチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペルツズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ

、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。
【０７４２】
がん（例えば、（ａ）対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することと、（ｃ）対象からの試料が、対象からの試料中の第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｄ）対象からの試料が、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のタンパク質の阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｅ）対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、アロマターゼ、ＥＨＭＴ２、ＲＡＣ１、およびＳＯＳからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。
【０７４３】
がん（例えば、（ａ）対象からの試料中におけるＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、（ｃ）対象からの試料が、対象からの試料中の第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｄ）対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のタンパク質の阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｅ）対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、アロマターゼ、ＥＨＭＴ２、ＲＡＣ１、およびＳＯＳ１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。
【０７４４】
がん（例えば、（ａ）１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を以前に投与された対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｂ）対象からの試料が、

第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のタンパク質の阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｃ）対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、アロマターゼ、ＥＨＭＴ２、ＲＡＣ１、およびＳＯＳ１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。

【０７４５】

がん（例えば、（ａ）１回以上の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｂ）対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、第２のタンパク質の阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｃ）対象からの試料が、第２の遺伝子、第２のタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む本明細書で記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２のタンパク質は、アロマターゼ、ＥＨＭＴ２、ＲＡＣ１、およびＳＯＳ１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。

【０７４６】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中における第１の遺伝子、第１のタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のタンパク質の阻害剤を対象に投与することと、（ｃ）対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示すかどうかを決定することと、（ｄ）対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示す場合、ＦＧＦＲ阻害剤を、追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することと、あるいは（ｅ）対象からの試料が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を示さない場合、ステップ（ｂ）の追加の用量の第１のタンパク質の阻害剤を対象に投与することとを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第１のタンパク質は、アロマターゼ、ＥＨＭ

Ｔ２、ＲＡＣ１、またはＳＯＳ１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、点変異（例えば、表ＢＣの点変異のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼの調節不全、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、融合（例えば、表ＢＡの融合のいずれか）である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ阻害剤は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。

【０７４７】

（ｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、または（ｉｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効用量の以前に投与されたＭＫＩまたは以前に投与された標的特異的阻害剤を投与することを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有し、マルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）または標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、ＡＬＫ阻害剤、ＡＸＬ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）阻害剤、ＩＧＦＲ阻害剤、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤、ＪＡＫ３阻害剤、Ｋｉｔ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＤＧＦＲα阻害剤、ＰＤＧＦＲβ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、ＲＡＳ阻害剤、ＲＥＴ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ｔｒｋＡ阻害剤、ｔｒｋＢ阻害剤、ｔｒｋＣ阻害剤、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、またはＶＥＧＦＲ－３阻害剤）（例えば、単剤療法として）を事前に投与された対象を治療する方法が本明細書に提供される。

【０７４８】

ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、（ｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、または（ｉｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効用量の以前に投与されたＭＫＩまたは以前に投与された標的特異的阻害剤を特定された対象に投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有し、ＭＫＩまたは標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、ＡＬＫ阻害剤、ＡＸＬ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）阻害剤、ＩＧＦＲ阻害剤、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤、ＪＡＫ３阻害剤、Ｋｉｔ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＤＧＦＲα阻害剤、ＰＤＧＦＲβ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、ＲＡＳ阻害剤、ＲＥＴ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ｔｒｋＡ阻害剤、ｔｒｋＢ阻害剤、ｔｒｋＣ阻害剤、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、またはＶＥＧＦＲ－３阻害剤）（例えば、単剤療法として）を事前に投与された対象を治療する方法が本明細書に提供される。

【０７４９】

がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、第１の一定期間の間、ＭＫＩまたは標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、ＡＬＫ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、オーロラ阻害剤、ＡＸＬ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、Ｅ

ＲＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）阻害剤、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）阻害剤、ＩＧＦＲ阻害剤、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤、ＪＡＫ３阻害剤、Ｋｉｔ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＤＧＦＲα阻害剤、ＰＤＧＦＲβ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、ＲＡＳ阻害剤、ＲＥＴ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ｔｒｋＡ阻害剤、ｔｒｋＢ阻害剤、ｔｒｋＣ阻害剤、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、またはＶＥＧＦＲ－３阻害剤）（例えば、単剤療法として）を対象に投与することと、一定期間後に、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、（ｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、または（ｉｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効用量の以前に投与されたＭＫＩまたは以前に投与された標的特異的阻害剤を特定された対象に投与することとを含む、方法が本明細書に提供される。

【０７５０】

（ｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、または（ｉｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効用量の以前に投与された標的特異的阻害剤を対象に投与することを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有し、標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、アロマターゼ阻害剤、ＥＨＭＴ２阻害剤、ＲＡＣ１阻害剤、またはＳＯＳ１阻害剤）（例えば、単独療法として）を以前に対象に投与された対象を治療する方法が本明細書に提供される。

【０７５１】

ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、（ｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、または（ｉｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効用量の以前に投与された標的特異的阻害剤を対象に投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有し、標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、アロマターゼ阻害剤、ＥＨＭＴ２阻害剤、ＲＡＣ１阻害剤、またはＳＯＳ１阻害剤）（例えば、単独療法として）を以前に対象に投与された対象を治療する方法が本明細書に提供される。

【０７５２】

第１の一定期間の間、治療有効量の標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、アロマターゼ阻害剤、ＥＨＭＴ２阻害剤、ＲＡＣ１阻害剤、またはＳＯＳ１阻害剤）を対象に投与することと、一定期間後に、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、（ｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、または（ｉｉ）治療有効用量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効用量の以前に投与された標的特異的阻害剤を対象に投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。

【０７５３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＡＬＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＡＬＫ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７５４】
ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＡＬＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＡＬＫ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。
【０７５５】
がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＡＫＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＡＫＴ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＡＫＴ遺伝子、ＡＫＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。
【０７５６】
ＡＫＴ遺伝子、ＡＫＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＡＫＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＡＫＴ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。
【０７５７】
がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のオーロラ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のオーロラ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。
【０７５８】
オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のオーロラ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のオーロラ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。
【０７５９】
がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＡＸＬ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＡＸＬ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。
【０７６０】
ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＡＸＬ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＡＸＬ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。
【０７６１】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＢＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＢＲＡＦ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７６２】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するがん細胞を有する対象を特定することと、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＢＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＢＲＡＦ阻害剤のいずれか）とを特定された対象に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

【０７６３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＣＤＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＣＤＫ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７６４】

ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＣＤＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＣＤＫ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７６５】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＥＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＥＧＦＲ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７６６】

ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＥＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＥＧＦＲ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７６７】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＥＲＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＥＲＫ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７６８】

ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＥＲＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＥＲＫ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７６９】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＦＬＴ３阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＦＬＴ３阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７７０】

ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＦＬＴ３阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＦＬＴ３阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７７１】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＨＥＲ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＨＥＲ２阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＨＥＲ２遺伝子、ＨＥＲ２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７７２】

ＨＥＲ２遺伝子、ＨＥＲ２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＨＥＲ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＨＥＲ２阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７７３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＨＥＲ３阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＨＥＲ３阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＨＥＲ３遺伝子、ＨＥＲ３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７７４】

ＨＥＲ３遺伝子、ＨＥＲ３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＨＥＲ３阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＨＥＲ３阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７７５】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって

、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＩＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＩＧＦＲ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７７６】

ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＩＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＩＧＦＲ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７７７】

ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供され、方法は、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＪＡＫ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＪＡＫ１阻害剤のいずれか）を対象に投与することを含む。

【０７７８】

がん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供され、方法は、ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＪＡＫ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＪＡＫ１阻害剤のいずれか）を投与することとを含む。

【０７７９】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＪＡＫ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＪＡＫ２阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７８０】

ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＪＡＫ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＪＡＫ２阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７８１】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＪＡＫ３阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＪＡＫ３阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７８２】

ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベル

の調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＪＡＫ３阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＪＡＫ３阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７８３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＫｉｔ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＥＧＦＲ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７８４】

Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＫｉｔ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＥＧＦＲ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７８５】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＭＥＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＭＥＫ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７８６】

ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＭＥＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＭＥＫ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７８７】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＭＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＭＥＴ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７８８】

ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＭＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＭＥＴ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７８９】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と

、（ｉｉ）治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のｍＴＯＲ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７９０】

ＭＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のｍＴＯＲ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７９１】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＰＤＧＦＲα阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＰＤＧＦＲα阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＰＤＧＦＲα遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７９２】

ＰＤＧＦＲα遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＰＤＧＦＲα阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＰＤＧＦＲα阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７９３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＰＤＧＦＲβ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＰＤＧＦＲβ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＰＤＧＦＲβ遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７９４】

ＰＤＧＦＲβ遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＰＤＧＦＲβ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＰＤＧＦＲβ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７９５】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＰＩ３Ｋ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０７９６】

ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベル

の調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＰＩ３Ｋ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７９７】

ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供され、方法は、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＲＡＦ阻害剤のいずれか）を対象に投与することを含む。

【０７９８】

ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＲＡＦ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０７９９】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＲＡＳ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＲＡＳ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８００】

ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＲＡＳ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＲＡＳ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８０１】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＲＥＴ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８０２】

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＲＥＴ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８０３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と

、（ｉｉ）治療有効量のＲＯＳ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＲＯＳ１阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８０４】

ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＲＯＳ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＲＯＳ１阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８０５】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のｔｒｋＡ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のｔｒｋＡ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ｔｒｋＡ遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８０６】

ＴｒｋＡ遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のｔｒｋＡ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のｔｒｋＡ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８０７】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のｔｒｋＢ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のｔｒｋＢ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ｔｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８０８】

ＴｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のｔｒｋＢ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のｔｒｋＢ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８０９】

ｔｒｋＣ遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が本明細書に提供され、方法は、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のｔｒｋＣ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のｔｒｋＣ阻害剤のいずれか）を対象に投与することを含む。

【０８１０】

ＴｒｋＣ遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（

ｉｉ）治療有効量のｔｒｋＣ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のｔｒｋＣ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８１１】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＶＥＧＦＲ－１阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＶＥＧＦＲ－１阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８１２】

ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＶＥＧＦＲ－１阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＶＥＧＦＲ－１阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８１３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＶＥＧＦＲ－２阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＶＥＧＦＲ－２阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８１４】

ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＶＥＧＦＲ－２阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＶＥＧＦＲ－２阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８１５】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＶＥＧＦＲ－３阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＶＥＧＦＲ－３阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８１６】

ＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＶＥＧＦＲ－３阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＶＥＧＦＲ－３阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８１７】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって

、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のアロマターゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のアロマターゼ阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８１８】

アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のアロマターゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のアロマターゼ阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８１９】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＥＨＭＴ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＥＨＭＴ２阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＥＨＭＴ２遺伝子、ＥＨＭＴ２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８２０】

ＥＨＭＴ２遺伝子、ＥＨＭＴ２タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＥＨＭＴ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＥＨＭＴ２阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８２１】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＲＡＣ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＲＡＣ１阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＲＡＣ１遺伝子、ＲＡＣ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８２２】

ＲＡＣ１遺伝子、ＲＡＣ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＲＡＣ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＲＡＣ１阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８２３】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法であって、（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｉｉ）治療有効量のＳＯＳ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のＳＯＳ１阻害剤のいずれか）とを対象に投与することを含む、ＳＯＳ１遺伝子、ＳＯＳ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、方法が、本明細書に提供される。

【０８２４】

ＳＯＳ１遺伝子、ＳＯＳ１タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に（ｉ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｉｉ）治療有効量のＳＯＳ１阻害剤（例えば、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知のＳＯＳ１阻害剤のいずれか）を投与することとを含む、がん（例えば、本明細書で記載のがんのいずれか）を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０８２５】

「第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝的変異（例えば、第２のキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型第２のキナーゼタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含む第２のキナーゼタンパク質の発現をもたらす第２のキナーゼ遺伝子における変異、野生型第２のキナーゼタンパク質と比較して１つ以上の点変異を伴う第２のキナーゼタンパク質の発現をもたらす第２のキナーゼ遺伝子における変異、野生型第２のキナーゼタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を伴う第２のキナーゼタンパク質の発現をもたらす第２のキナーゼ遺伝子における変異、細胞中の第２のキナーゼタンパク質のレベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中の第２のキナーゼタンパク質のレベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型第２のキナーゼタンパク質と比較して第２のキナーゼタンパク質における少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有する第２のキナーゼタンパク質をもたらす第２のキナーゼｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型第２のキナーゼタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）（例えば、対照の非がん細胞と比較して）を指す。別の例として、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的活性型であるか、または変異を含まない第２のキナーゼ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増大した活性を有する第２のキナーゼタンパク質をコードする第２のキナーゼ遺伝子の変異であり得る。例えば、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含む第２のキナーゼタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、第２のキナーゼではない）の第２の部分と、を含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、第２のキナーゼ遺伝子、第２のキナーゼタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ある第２のキナーゼ遺伝子の別の第２ではない遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。本明細書で提供される方法に第１および第２のキナーゼの両方が存在するとき、第１および第２のキナーゼは異なる。いくつかの実施形態では、第２のキナーゼは、ＡＬＫ、ＡＫＴ、オーロラ、ＡＸＬ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ、ＥＧＦＲ、ＥＲＫ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３、ＨＥＲ２（ｅｒｂＢ－２とも呼ばれる）、ＨＥＲ３（ｅｒｂＢ－３とも呼ばれる）、ＨＥＲ４（ｅｒｂＢ－４とも呼ばれる）、ＩＧＦＲ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、Ｋｉｔ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＰＩ３Ｋ、ＲＡＦ、ＲＡＳ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、ｔｒｋＣ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、ＶＥＧＦＲ－３からなる群から選択される。

【０８２６】

「ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＡＬＫキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＡＬＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＡＬＫタンパク質の発現をもたらすＡＬＫ遺伝子の変異、野生型ＡＬＫタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＡＬＫタンパク質の発現をもたらすＡＬＫ遺伝子の変異、野生型ＡＬＫタンパク質

と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＡＬＫタンパク質の発現をもたらすＡＬＫ遺伝子の変異、細胞中のＡＬＫタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＡＬＫタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＡＬＫタンパク質と比較してＡＬＫタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＡＬＫタンパク質をもたらすＡＬＫ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＡＬＫタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＡＬＫ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＡＬＫタンパク質をコードするＡＬＫ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＡＬＫタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＡＬＫではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＡＬＫ遺伝子の別の非ＡＬＫ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８２７】

ＡＬＫ阻害剤の非限定的な例には、クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ）、セリチニブ（Ｚｙｋａｄｉａ）、アレクチニブ（Ａｌｅｃｅｎｓａ）、ダランテルセプト、ＡＣＥ－０４１（Ｂｒｉｇａｔｉｎｉｂ）（ＡＰ２６１１３）、エントレクチニブ（ＮＭＳ－Ｅ６２８）、ＰＦ－０６４６３９２２（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＴＳＲ－０１１（Ｔｅｓａｒｏ）、ＣＥＰ－３７４４０（Ｔｅｖａ）、ＣＥＰ－３７４４０（Ｔｅｖａ）、Ｘ－３９６（Ｘｃｏｖｅｒｙ）、およびＡＳＰ－３０２６（Ａｓｔｅｌｌａｓ）が挙げられる。ＡＬＫ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８２８】

「ＡＫＴ遺伝子、ＡＫＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＡＫＴキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＡＫＴタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＡＫＴタンパク質の発現をもたらすＡＫＴ遺伝子の変異、野生型ＡＫＴタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＡＫＴタンパク質の発現をもたらすＡＫＴ遺伝子の変異、野生型ＡＫＴタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＡＫＴタンパク質の発現をもたらすＡＫＴ遺伝子の変異、細胞中のＡＫＴタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＡＫＴタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＡＫＴタンパク質と比較してＡＫＴタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＡＫＴタンパク質をもたらすＡＫＴ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＡＫＴタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＡＫＴ遺伝子、ＡＫＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＡＫＴ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＡＫＴタンパク質をコードするＡＫＴ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＡＫＴ遺伝子、ＡＫＴタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＡＫＴタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＡＫＴではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＡＫＴ遺伝子

、ＡＫＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＡＫＴ遺伝子の別の非ＡＫＴ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８２９】

ＡＫＴ阻害剤の非限定的な例としては、２－［４－（２－アミノプロプ－２－イル）フェニル］－３－フェニルキノキサリン；３－オキソ－チルカル酸；Ａ－４４３６５４；Ａ－６７４５６３；アフレセルチブ；ＡＰＩ－１；ＡＲＱ０９２；ＡＴ１３１４８；ＡＴ７８６７；ＡＺＤ５３６３；ＢＡＹ１１２５９７６；ｂｏｃ－Ｐｈｅ－ビニルケトン；ＣＣＴ１２８９３０；ＤＣ１２０；ＤＭ－ＰＩＴ－１；エデルホシン；エルシルホスホコリン；エルフォシン；ＧＳＫ２１４１７９５；ＧＳＫ６９０６９３；Ｈ－８９；イパタセルチブ（ＧＤＣ－００６８、ＲＧ７４４０）；ラクトキノマイシン；ミルテフォシン（ＩＭＰＡＤＩＶＯ（登録商標））；ＭＫ－２２０６；Ｎ－（４－（５－（３－アセトアミドフェニル）－２－（２－アミノピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ベンジル）－３－フルオロベンズアミド；ＮＬ－７１－１０１；ＯＮＣ２０１；ＯＳＵ－Ａ９；ペリフォシン（Ｄ－２１２６６）；ｐＨ－３１６；ＰＨＴ－４２７；ＰＩＴ－１；ＳＲ１３６６８；ＴＣＮ；ＴＣＮ－Ｐ；トリシリビン（トリシリビンホスフェート一水和物）；ウプロセルチブ；およびワートマニンが挙げられる。ＡＫＴ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８３０】

「オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、オーロラキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型オーロラタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むオーロラタンパク質の発現をもたらすオーロラ遺伝子の変異、野生型オーロラタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するオーロラタンパク質の発現をもたらすオーロラ遺伝子の変異、野生型オーロラタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するオーロラタンパク質の発現をもたらすオーロラ遺伝子の変異、細胞中のオーロラタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のオーロラタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型オーロラタンパク質と比較してオーロラタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するオーロラタンパク質をもたらすオーロラ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型オーロラタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないオーロラ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するオーロラタンパク質をコードするオーロラ遺伝子の変異であり得る。例えば、オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むオーロラタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、オーロラではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、オーロラ遺伝子、オーロラタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるオーロラ遺伝子の別の非オーロラ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８３１】

オーロラ阻害剤の非限定的な例としては、４－［［９－クロロ－７－（２，６－ジフルオロフェニル）－５Ｈ－ピリミド［５，４－ｄ］［２］ベンゾアゼピン－２－イル］アミノ］－安息香酸、ＣＡＳ８６９３６３－１３－３）；アリセルチブ（ＭＬＮ８２３７）；ＡＭＧ９００；ＡＴ９２８３（Ｎ－シクロプロピル－Ｎ’－［３－［６－（４－モルホリニルメチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－

尿素）；バラセルチブ（ＡＺＤ１１５２）；セニセルチブ（Ｒ－７６３）；ＣＹＣ１１６（４－（２－アミノ－４－メチル－５－チアゾリル）－Ｎ－［４－（４－モルホリニル）フェニル］－２－ピリミジンアミン、ＣＡＳ６９３２２８－６３－６）；ダヌセルチブ（ＰＨＡ－７３９３５８）；ＪＮＪ－７７０６２１；ＭＬＮ８０５４（Ｎ－｛２－［６－（４－シクロブチルアミノ－５－トリフロロメチル－ピリミジン－２－イルアミノ）－（１Ｓ、４Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，４－エピアザノ－ナフタレン－９－イル］－２－オキソ－エチル｝－アセトアミド）（ＰＦ－０３８１４７３５）；ＰＨＡ－６８０６３２；トザセルチブ（ＶＸ６８０またはＭＫ－０４５７（ＣＡＳ６３９０８９－５４－６））；およびＺＭ４４７４３９（Ｎ－［４－［［６－メトキシ－７－［３－（４－モルホリニル）プロポキシ］－４－キナゾリニル］アミノ］フェニル］ベンズアミド、ＣＡＳ３３１７７１－２０－１）が挙げられる。オーロラ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８３２】

「ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＡＸＬキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＡＸＬタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＡＸＬタンパク質の発現をもたらすＡＸＬ遺伝子の変異、野生型ＡＸＬタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＡＸＬタンパク質の発現をもたらすＡＸＬ遺伝子の変異、野生型ＡＸＬタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＡＸＬタンパク質の発現をもたらすＡＸＬ遺伝子の変異、細胞中のＡＸＬタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＡＸＬタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＡＸＬタンパク質と比較してＡＸＬタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＡＸＬタンパク質をもたらすＡＸＬ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＡＸＬタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＡＸＬ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＡＸＬタンパク質をコードするＡＸＬ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＡＸＬタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＡＸＬではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＡＸＬ遺伝子、ＡＸＬタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＡＸＬ遺伝子の別の非ＡＸＬ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８３３】

ＡＸＬ阻害剤の非限定的な例としては、ベンセチニブ（Ｒ４２８、ＢＧＢ３２４）、アムバチニブ（ＭＰ４７０）；カボザンチニブ；ＤＣＣ－２０３６；ＤＳ－１２０５；ギルテリチニブ（ＡＳＰ２２１５）；ＮＰＳ－１０３４；ＲＸＤＸ－１０６；およびＴＰ－０９０３が挙げられる。ＡＸＬ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８３４】

「ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＢＲＡＦキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＢＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＢＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＢＲＡＦ遺伝子の変異、野生型ＢＲＡＦタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＢＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＢＲＡＦ遺伝子の変異、野生

型ＢＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＢＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＢＲＡＦ遺伝子の変異、細胞中のＢＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＢＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＢＲＡＦタンパク質と比較してＢＲＡＦタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＢＲＡＦタンパク質をもたらすＢＲＡＦ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＢＲＡＦタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＢＲＡＦ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＢＲＡＦタンパク質をコードするＢＲＡＦ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＢＲＡＦタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＢＲＡＦではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＢＲＡＦ遺伝子の別の非ＢＲＡＦ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８３５】

ＢＲＡＦ阻害剤の非限定的な例としては、（（Ｓ）－２－｛４－［３－（５－クロロ－２－フルオロ－３－メタンスルホニルアミノ－フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ピリミジン－２－イルアミノ｝－１－メチル－エチル）－カルバミン酸メチルエステル；ＢＭＳ－９０８６６２（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）；ダブラフェニブ；ＧＤＣ－０８７９；ＧＳＫ２１１８４３６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＬＧＸ８１８（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＰＬＸ３６０３（Ｈｏｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；ＰＬＸ－４７２０；ＲＡＦ２６５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＲＯ５１８５４２６（Ｈｏｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；ソラフェニブトシレート；およびベムラフェニブ（ＲＧ７２０４またはＰＬＸ４０３２とも呼ばれる）が挙げられる。ＢＲＡＦ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８３６】

「ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝的変異（例えば、ＣＤＫキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＣＤＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＣＤＫタンパク質の発現をもたらすＣＤＫ遺伝子における変異、野生型ＣＤＫタンパク質と比較して１つ以上の点変異を伴うＣＤＫタンパク質の発現をもたらすＣＤＫ遺伝子における変異、野生型ＣＤＫタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を伴うＣＤＫタンパク質の発現をもたらすＣＤＫ遺伝子における変異、細胞中のＣＤＫタンパク質のレベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＣＤＫタンパク質のレベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異、野生型ＣＤＫタンパク質と比較してＣＤＫタンパク質における少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＣＤＫタンパク質をもたらすＣＤＫ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、あるいは異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＣＤＫタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）（例えば、対照の非がん細胞と比較して）を指す。別の例として、ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的活性型であるか、または変異を含まないＣＤＫ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増大した活性を有するＣＤＫタンパク質をコードするＣＤＫ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もし

くは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＣＤＫタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＣＤＫではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＣＤＫ遺伝子、ＣＤＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＣＤＫ遺伝子の別の非ＣＤＫ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８３７】

ＣＤＫ阻害剤の非限定的な例としては、アベマシクリブ（ＬＹ２８３５２１９）；ＡＧ－０２４３２２（５－［３－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル］－Ｎ－エチル－４－メチル－３－ピリジンメタンアミン、ＣＡＳ８３７３６４－５７－５）；アロイシンＡ；アルボシジブ（２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（３Ｓ、４Ｒ）－３－ヒドロキシ－ｌ－メチル－４－ピペリジニル］－４－クロムエノン、フラボピリドール、ＨＭＲ－１２７５）；ＡＴ７５１９（４－（２，６－ジクロロベンゾイルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－３カルボン酸Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アミド、ＣＡＳ８４４４４２－３８－２）；ＡＺＤ５４３８（４－［２－メチル－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］－Ｎ－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－２－ピリミジンアミン、ＣＡＳ６０２３０６－２９－６）；ＢＡＹ１０００３９４（（２Ｒ、３Ｒ）－３－［［２－［［３－［［Ｓ（Ｒ）］－Ｓ－シクロプロピルスルホンイミドイル］－フェニル］アミノ］－５－（トリフロロメチル）－４－ピリミジニル］オキシ］－２－ブタノール）；ＢＭＳ３８７０３２（Ｎ－［５－［［（５－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾール－２－イル）メチル］チオ］チアゾール－２－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド、ＣＡＳ３４５６２７－８０－７）；ジナシクリブ（ＳＣＨ－７２７９６５）；Ｇ１Ｔ３８；インジスラム（Ｅ７０７０）；ＪＮＪ－７７０６２１；Ｐ２７６－０００（２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（２Ｒ、３Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－３－ピロリジニル］－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン、ヒドロクロリド、ＣＡＳ９２０１１３－０３－７）；パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１、６－アセチル－８－シクロペンチル－５－メチル－２－｛［５－（ｌ－ピペラジニル）－２－ピリジニル］アミノ｝ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン）；リボシクリブ（ＬＥＥ０１１、７－シクロペンチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（（５－（ピペラジン－ｌ－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド）；セリシクリブ（ロスコビチンまたはＣＹＣ２０２）；トリラシックリブ（Ｇ１Ｔ２８）；およびボルシクリブが挙げられる。ＣＤＫ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８３８】

「ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＥＧＦＲキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の変異、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の変異、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の変異、細胞中のＥＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＥＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較してＥＧＦＲタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＥＧＦＲタンパク質をもたらすＥＧＦＲ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＥＧＦＲタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＥＧＦＲ遺伝子

、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＥＧＦＲ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＥＧＦＲタンパク質をコードするＥＧＦＲ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＥＧＦＲタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＥＧＦＲではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＥＧＦＲ遺伝子の別の非ＥＧＦＲ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８３９】

ＥＧＦＲ阻害剤の非限定的な例としては、ＡＣ００１０；ＡＥＥ７８８；アファチニブ；ＡＰ２６１１３；ＡＳＰ８２７３；アビチニブ；ＡＺＤ３７５９；ＢＩＢＸ－１３８２（Ｎ８－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－Ｎ２－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，８－ジアミン）；ＢＭＳ－６９０５１４；ブリガチニブ；ブリバニブ；カネルチニブ；キャップ－７０１；ＣＧＰ５９３２６Ａ；ＣＨＭＦＬ－ＥＧＦＲ－２０２；ＣＬ－３８７７８５；ＣＵＤＣ－１０１；ダコミチニブ；ＥＡＩ０４５；ＥＧＦ８１６；エルロチニブ；ゲフィチニブ（ＺＤ１８３９）；ＧＮＳ－１４８１；ＧＮＳ－１４８６；Ｇｏ６９７６；ＧＷ－２０１６（ＧＷ－５７２０１６）；ＨＳ－１０２９６；イコチニブ；ＫＵ００４；ラパチニブ；ナザルチニブ；ネラチニブ；オルムチニブ（ＨＭ６１７１３，ＢＩ１４８２６９４）；オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）；ペリチニブ（ＥＫＢ－５６９；（Ｅ）－Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－３－シアノ－７－エトキシキノリン－６－イル］－４－（ジメチルアミノ）、ブト－２－エナミド）；ＰＤ１５６３９３；ＰＤ１８３８０５（ＣＩ１０３３、Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－７－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）キナゾリン－６－イル］プロプ－２－エナミド）；ＰＦ－０６７４７７７５；ＰＫＣ４１２；ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェノール）；（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）；ポジオチニブ（ＨＭ７８１－３６）；ピロチニブ（ＨＴＩ－１００１）；ロシレンチニブ（ＣＯ－１６８６）；サピチニブ；チロホスチンＡＧ（ＡＧ１４７８）；バンデタニブ；バリチニブ；ＸＬ６４７；ＺＭ１０５１８０（（６－アミノ－４－（３－メチルフェニル－アミノ）－キナゾリン）；７Ｃ３；ＡＢＸ－ＥＧＦ；セツキシマブ；デパツキシズマブマフォドチン（ＡＢＴ－４１４）；ＥＭＤ５５９００；ＧＡ２０１（ＲＧ７１６０）；ＩＭＣ－１１Ｆ８；ＭＡｂ２２５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ８５０８）；ＭＡｂ４５５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０７）；ＭＡｂ５２８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ８５０９）；ＭＡｂ５７９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０６）；ｍＡｂ８０６；ｍＡｂ８０６（ヒト化）；マツズマブ（ＥＭＤ７２００）；ＭＤＸ－４４７；ニモツズマブ；パニツムマブ；ペルツズマブ；再形成されたヒト２２５（Ｈ２２５）；およびザルツムマブが挙げられる。ＥＧＦＲ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８４０】

「ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＥＲＫキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＥＲＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＥＲＫタンパク質の発現をもたらすＥＲＫ遺伝子の変異、野生型ＥＲＫタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＥＲＫタンパク質の発現をもたらすＥＲＫ遺伝子の変異、野生型ＥＲＫタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＥＲＫタンパク質の発現をもたらすＥＲＫ遺伝子の変異、細胞中のＥＲＫタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＥＲＫタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモー

ターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＥＲＫタンパク質と比較してＥＲＫタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＥＲＫタンパク質をもたらすＥＲＫ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＥＲＫタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＥＲＫ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＥＲＫタンパク質をコードするＥＲＫ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＥＲＫタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＥＲＫではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＥＲＫ遺伝子、ＥＲＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＥＲＫ遺伝子の別の非ＥＲＫ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８４１】

ＥＲＫ阻害剤の非限定的な例としては、２５－ＯＨ－Ｄ３－３－ＢＥ（Ｂ３ＣＤ、ブロモアセトキシカルシジオール）；５－７－オキソゼアエノール；５－ヨードツベルシジン；ＡＥＺ－１３１（ＡＥＺＳ－１３１）；ＡＥＺＳ－１３６；ＡＲＲＹ－１４２８８６；ＡＳＮ００７；ＡＺ－１３７６７３７０；ＢＡＹ４３－９００６；ＢＬ－ＥＩ－００１；ＣＣ－９０００３；ＦＲ１４８０８３；ＦＲ－１８０２０４；ＦＲＩ－２０（ＯＮ－０１０６０）；ＧＤＣ－０９９４（ＲＧ－７４８２）；ＫＯ－９４７；ＬＴＴ－４６２；ＬＹ２９４００２；ＬＹ－３２１４９９６；ＭＫ－８３５３（ＳＣＨ９００３５３）；ＯＮＣ２０１；ＰＤ０３２５９０１；ＰＤ１８４３５２；ＰＤ９８０５９；ＳＢ２３９０６３；ＳＣＨ７７２９８４；ＳＰ６００１２５；Ｕ０１２６；ウリキセルチニブ（ＢＶＤ－５２３）；ＶＴＸ－１１ｅ；およびワートマニンが挙げられる。ＥＲＫ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８４２】

「ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＦＬＴ３キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＦＬＴ３タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＦＬＴ３タンパク質の発現をもたらすＦＬＴ３遺伝子の変異、野生型ＦＬＴ３タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＦＬＴ３タンパク質の発現をもたらすＦＬＴ３遺伝子の変異、野生型ＦＬＴ３タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＦＬＴ３タンパク質の発現をもたらすＦＬＴ３遺伝子の変異、細胞中のＦＬＴ３タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＦＬＴ３タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＦＬＴ３タンパク質と比較してＦＬＴ３タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＦＬＴ３タンパク質をもたらすＦＬＴ３　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＦＬＴ３タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＦＬＴ３遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＦＬＴ３タンパク質をコードするＦＬＴ３遺伝子の変異であり得る。例えば、ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＦＬＴ３タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、

ＦＬＴ３ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＦＬＴ３遺伝子、ＦＬＴ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＦＬＴ３遺伝子の別の非ＦＬＴ３遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８４３】

ＦＬＴ３阻害剤の非限定的な例には、ＡＣ２２０（Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ’－｛４－［７－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）イミダゾ［２，１－ｂ］［１，３］ベンゾチアゾール－２－イル］フェニル｝尿素二塩酸塩）；ＣＥＰ－７０１；クレノラニブ；ギルテリチニブ（ＡＳＰ２２１５）；ＫＷ－２４４９；レスタウルチニブ；ミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）；キザルチニブ；ＳＢ１５１８（１１－（２－ピロリジン－１－イル－エトキシ）－１４，１９－ジオキサ－５，７，２６－トリアザ－テトラシクロ［１９．３．１．１（２，６）．１（８，１２）］ヘプタコサ－１（２５），２（２６），３，５，８，１０，１２（２７），１６，２１，２３－デカエン）；ＳＢ１５７８；セマキシニブ（ＳＵ５４１６）；スニチニブ（ＳＵ１１２４８）；およびタンデュチニブ（ＭＬＮ５１８／ＣＴ５３５１８）が挙げられる。ＦＬＴ３阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８４４】

「ＨＥＲ２遺伝子、ＨＥＲ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＨＥＲ２キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＨＥＲ２タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＨＥＲ２タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ２遺伝子の変異、野生型ＨＥＲ２タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＨＥＲ２タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ２遺伝子の変異、野生型ＨＥＲ２タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＨＥＲ２タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ２遺伝子の変異、細胞中のＨＥＲ２タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＨＥＲ２タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＨＥＲ２タンパク質と比較してＨＥＲ２タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＨＥＲ２タンパク質をもたらすＨＥＲ２　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＨＥＲ２タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＨＥＲ２遺伝子、ＨＥＲ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＨＥＲ２遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＨＥＲ２タンパク質をコードするＨＥＲ２遺伝子の変異であり得る。例えば、ＨＥＲ２遺伝子、ＨＥＲ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＨＥＲ２タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＨＥＲ２ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＨＥＲ２遺伝子、ＨＥＲ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＨＥＲ２遺伝子の別の非ＨＥＲ２遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８４５】

ＨＥＲ２阻害剤の非限定的な例としては、ＡＥＥ７８８；アファチニブ（ＢＩＢＷ２９９２）；ＡＰ３２７８８（ＴＡＫ－７８８）；ＡＲＲＹ－３３４５４３（ＡＲＲＹ－５４３、ＡＳＬＡＮ００１）；ＡＳＴ１３０６；ＡＺＤ８９６１；ＢＭＳ－５９９６２６（ＡＣ４８０）；ＢＭＳ－６９０５１４；カネルチニブ（ＰＤ１８３８０５、ＣＩ１０３３、Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－７－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）キナゾリン－６－イル］プロプ－２－エナミド）；ＣＰ－６５４５７７；ＣＰ７２４７１４；ＣＵＤＣ１０１；Ｄ－６９４９１；Ｄ－７０１６６；ダコミチニブ（ＰＦ－

００２９９８０４）；ＤＳ８２０１－ａ；エモジン；エルロンチニブ；ゲフィチニブ；ＧＷ－２０１６（ＧＷ－５７２０１６）；ＨＫＩ－３５７；ＫＵ００４；ラパチニブ；ラプチニブジトシレート；ＭＭ－１１１；ムブリチニブ（ＴＡＫ－１６５）；ネラチニブ（ＨＫＩ－２５７）；ペリチニブ（ＥＫＢ－５６９、（Ｅ）－Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－３－シアノ－７－エトキシキノリン－６－イル］－４－（ジメチルアミノ）、ブト－２－エナミド）；ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－フェノール）；（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）；ポジオチニブ（ＨＭ７８１－３６）；ピロチニブ（ＨＴＩ－１００１）；サピチニブ（ＡＺＤ８９３０）；ＴＡＫ２８５；ＴＡＳ０７２８；テセバチニブ（ＫＤ０１９、ＸＬ６４７、ＰＲＩＭ－００１）；ツカチニブ（ＯＮＴ－３８０、ＡＲＲＹ－３８０）；バリチニブ（ＡＳＬＡＮ００１、ＡＲＲＹ－５４３）；７Ｃ３；抗ＨＥＲ２ＣＡＲ－Ｔ療法；セツキシマブ；ＤＸＬ７０２；Ｅ７５；ＨＥＲ２Ｂｉ－Ａｒｍｅｄ活性化Ｔ細胞；ＨＥＲ２－ＢｓＡｂ；ＨＥＲ２－ペプチド－バクジン；ハーシンツズマブ；ヘルスタチン；マルゲツキシマブ；ＭＥＤＩ４２７６；ＭＩ１３００４；ＮｅｕＶａｘ；オシデム；パイツムマブ；ペルツズマブ；ＰＸ－１０４．１；ＳＹＤ９８５；トラスツズマブ；トラスツズマブエムタンシン（ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）、Ｔ－ＤＭ１）；トラスツズマブ－ｄｋｓｔ（ＯＧＩＶＲＩ（登録商標））；ゼマブ；およびＺＷ２５が挙げられる。ＨＥＲ２阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８４６】

「ＨＥＲ３遺伝子、ＨＥＲ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＨＥＲ３キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＨＥＲ３タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＨＥＲ３タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ３遺伝子の変異、野生型ＨＥＲ３タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＨＥＲ３タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ３遺伝子の変異、野生型ＨＥＲ３タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＨＥＲ３タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ３遺伝子の変異、細胞中のＨＥＲ３タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＨＥＲ３タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＨＥＲ３タンパク質と比較してＨＥＲ３タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＨＥＲ３タンパク質をもたらすＨＥＲ３　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＨＥＲ３タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＨＥＲ３遺伝子、ＨＥＲ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＨＥＲ３遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＨＥＲ３タンパク質をコードするＨＥＲ３遺伝子の変異であり得る。例えば、ＨＥＲ３遺伝子、ＨＥＲ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＨＥＲ３タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＨＥＲ３ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＨＥＲ３遺伝子、ＨＥＲ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＨＥＲ３遺伝子の別の非ＨＥＲ３遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８４７】

ＨＥＲ３阻害剤の非限定的な例としては、ＡＳＴ１３０６；ＡＺＤ８９６１；ゲフィチニブ；ネラチニブ；ポジオチニブ（ＨＭ７８１－３６）；サピチニブ；バリチニブ（ＡＲＲＹ－３３４５４３、ＡＲＲＹ－５４３、ＡＳＬＡＮ００１）；ＡＶ－２０３；ドゥリゴツ

ズマブ；イスチラツマブ（ＭＭ－１４１）；ＬＪＭ７１６；ルムレツズマブ；パトリツマブ（Ｕ３－１２８７）；ペルツズマブ；ＲＥＧＮ１４００；セリバンツマブ（ＭＭ－１２１）；ＴＫ－Ａ３；およびＴＫ－Ａ４が挙げられる。ＨＥＲ３阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８４８】

「ＨＥＲ４遺伝子、ＨＥＲ４タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＨＥＲ４キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＨＥＲ４タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＨＥＲ４タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ４遺伝子の変異、野生型ＨＥＲ４タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＨＥＲ４タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ４遺伝子の変異、野生型ＨＥＲ４タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＨＥＲ４タンパク質の発現をもたらすＨＥＲ４遺伝子の変異、細胞中のＨＥＲ４タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＨＥＲ４タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＨＥＲ４タンパク質と比較してＨＥＲ４タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＨＥＲ４タンパク質をもたらすＨＥＲ４　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＨＥＲ４タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＨＥＲ４遺伝子、ＨＥＲ４タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＨＥＲ４遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＨＥＲ４タンパク質をコードするＨＥＲ４遺伝子の変異であり得る。例えば、ＨＥＲ４遺伝子、ＨＥＲ４タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＨＥＲ４タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＨＥＲ４ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＨＥＲ４遺伝子、ＨＥＲ４タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＨＥＲ４遺伝子の別の非ＨＥＲ４遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８４９】

ＨＥＲ４阻害剤の非限定的な例としては、ＡＳＴ１３０６；ＢＭＳ－５９９６２６（ＡＣ４８０）；ＢＭＳ－６９０５１４；カネルチニブ（ＰＤ１８３８０５、ＣＩ１０３３、Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－７－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）キナゾリン－６－イル］プロプ－２－エナミド）；およびペリチニブ（ＥＫＢ－５６９、（Ｅ）－Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－３－シアノ－７－エトキシキノリン－６－イル］－４－（ジメチルアミノ）、ブト－２－エナミド）が挙げられる。ＨＥＲ４阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８５０】

「ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＩＧＦＲキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＩＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＩＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＩＧＦＲ遺伝子の変異、野生型ＩＧＦＲタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＩＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＩＧＦＲ遺伝子の変異、野生型ＩＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＩＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＩＧＦＲ遺伝子の変異、細胞中のＩＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＩＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＩＧＦＲタンパク質と比較してＩＧＦＲタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有す

るＩＧＦＲタンパク質をもたらすＩＧＦＲ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＩＧＦＲタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＩＧＦＲ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＩＧＦＲタンパク質をコードするＩＧＦＲ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＩＧＦＲタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＩＧＦＲではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＩＧＦＲ遺伝子、ＩＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＩＧＦＲ遺伝子の別の非ＩＧＦＲ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８５１】

ＩＧＦＲ阻害剤の非限定的な例は、リシチニブ（ＯＳＩ－９０６）である。ＩＧＦＲ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８５２】

「ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＪＡＫ１キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＪＡＫ１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＪＡＫ１タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ１遺伝子の変異、野生型ＪＡＫ１タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＪＡＫ１タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ１遺伝子の変異、野生型ＪＡＫ１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＪＡＫ１タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ１遺伝子の変異、細胞中のＪＡＫ１タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＪＡＫ１タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＪＡＫ１タンパク質と比較してＪＡＫ１タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＪＡＫ１タンパク質をもたらすＪＡＫ１　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＪＡＫ１タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＪＡＫ１遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＪＡＫ１タンパク質をコードするＪＡＫ１遺伝子の変異であり得る。例えば、ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＪＡＫ１タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＪＡＫ１ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＪＡＫ１遺伝子、ＪＡＫ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＪＡＫ１遺伝子の別の非ＪＡＫ１遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８５３】

ＪＡＫ１阻害剤の非限定的な例としては、バリシチニブ（ＯＬＵＭＩＡＮＴ（登録商標）、ＬＹ－３００９１０４、ＩＮＣＢ－２８０５０）；フィルゴチニブ（Ｇ－１４６０３４、ＧＬＰＧ－０６３４）；イタシチニブ（ＩＮＣＢ０３９１１０）；モメロチニブ（ＧＳ－０３８７、ＣＹＴ－３８７）；オクラシチニブ；ペフィシチニブ（ＡＳＰ０１５Ｋ、ＪＮＪ－５４７８１５３２）；ＰＦ－０４９６５８４２（Ｎ－｛シス－３－［メチル（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロブチル｝プロパン－１－

スルホンアミド）；ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）；ソルシチニブ（ＧＳＫ２５８６１８４）；およびウパダシチニブ（ＡＢＴ－４９４）が挙げられる。ＪＡＫ１阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８５４】

追加のＪＡＫファミリー標的治療薬には、米国特許第８，６０４，０４３号、同第７，８３４，０２２号、同第８，４８６，９０２号、同第８，５３０，４８５号、同第７，５９８，２５７号、同第８，５４１，４２５号、同第８，４１０，２６５号、同第９，９８７，２７６号、および同第９，９４９，９７１号、ならびに米国特許出願公開第２０１８／００５１０３６Ａ１号、同第２０１０／０２９８３５５Ａ１号、同第２００８／０３１２２５８Ａ１号、同第２０１１／００８２１５９Ａ１号、同第２０１１／００８６８１０Ａ１号、同第２０１３／０３４５１５７Ａ１号、同第２０１４／００１８３７４Ａ１号、同第２０１４／０００５２１０Ａ１号、同第２０１１／０２２３２１０Ａ１号、同第２０１１／０２２４１５７Ａ１号、同第２００７／０１３５４６１Ａ１号、同第２０１０／００２２５２２Ａ１号、同第２０１３／０２５３１９３Ａ１号、同第２０１３／０２５３１９１Ａ１号、同第２０１３／０２５３１９０Ａ１号、同第２０１０／０１９０９８１Ａ１号、同第２０１３／０３３８１３４Ａ１、同第２００８／０３１２２５９Ａ１号、同第２０１４／００９４４７７Ａ１号、および同第２０１４／００９４４７６Ａ１号に記載されているものが含まれ、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０８５５】

「ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＪＡＫ２キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＪＡＫ２タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＪＡＫ２タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ２遺伝子の変異、野生型ＪＡＫ２タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＪＡＫ２タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ２遺伝子の変異、野生型ＪＡＫ２タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＪＡＫ２タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ２遺伝子の変異、細胞中のＪＡＫ２タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＪＡＫ２タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＪＡＫ２タンパク質と比較してＪＡＫ２タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＪＡＫ２タンパク質をもたらすＪＡＫ２　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＪＡＫ２タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＪＡＫ２遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＪＡＫ２タンパク質をコードするＪＡＫ２遺伝子の変異であり得る。例えば、ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＪＡＫ２タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＪＡＫ２ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＪＡＫ２遺伝子、ＪＡＫ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＪＡＫ２遺伝子の別の非ＪＡＫ２遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８５６】

ＪＡＫ２阻害剤の非限定的な例としては、パクリチニブ（ＳＢ１５７８）；アチプリモド；バリシチニブ（ＯＬＵＭＩＡＮＴ（登録商標）、ＬＹ－３００９１０４、ＩＮＣＢ－２８０５０）；フェドラチニブ（ＳＡＲ３０２５０３）；ガンドチニブ（ＬＹ－２７８４５４４）；レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）；モメロチニブ（ＧＳ－０３８７、ＣＹＴ－３８７）；オクラシチニブ；ペフィシチニブ（ＡＳＰ０１５Ｋ、ＪＮＪ－５４７８１５

３２）；ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）；およびＳＢ１５１８（１１－（２－ピロリジン－１－イル－エトキシ）－１４，１９－ジオキサ－５，７，２６－トリアザ－テトラシクロ［１９．３．１．１（２，６）．１（８，１２）］ヘプタコサ－１（２５），２（２６），３，５，８，１０，１２（２７），１６，２１，２３－デカエン）が挙げられる。ＪＡＫ２阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８５７】

「ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＪＡＫ３キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＪＡＫ３タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＪＡＫ３タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ３遺伝子の変異、野生型ＪＡＫ３タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＪＡＫ３タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ３遺伝子の変異、野生型ＪＡＫ３タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＪＡＫ３タンパク質の発現をもたらすＪＡＫ３遺伝子の変異、細胞中のＪＡＫ３タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＪＡＫ３タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＪＡＫ３タンパク質と比較してＪＡＫ３タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＪＡＫ３タンパク質をもたらすＪＡＫ３　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＪＡＫ３タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＪＡＫ３遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＪＡＫ３タンパク質をコードするＪＡＫ３遺伝子の変異であり得る。例えば、ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＪＡＫ３タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＪＡＫ３ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＪＡＫ３遺伝子、ＪＡＫ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＪＡＫ３遺伝子の別の非ＪＡＫ３遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８５８】

ＪＡＫ３阻害剤の非限定的な例としては、アチプリモド；ＪＡＮＥＸ－３（４－（３’－ヒドロキシフェニル）－アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン）；ペフィシチニブ（ＡＳＰ０１５Ｋ、ＪＮＪ－５４７８１５３２）；およびトファシチニブが挙げられる。ＪＡＫ３阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８５９】

「Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝的変異（例えば、Ｋｉｔキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型Ｋｉｔタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＫｉｔタンパク質の発現をもたらすＫｉｔ遺伝子における変異、野生型Ｋｉｔタンパク質と比較して１つ以上の点変異を伴うＫｉｔタンパク質の発現をもたらすＫｉｔ遺伝子における変異、野生型Ｋｉｔタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を伴うＫｉｔタンパク質の発現をもたらすＫｉｔ遺伝子における変異、細胞中のＫｉｔタンパク質のレベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＫｉｔタンパク質のレベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型Ｋｉｔタンパク質と比較してＫｉｔタンパク質における少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＫｉｔタンパク質をもたらすＫｉｔ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、あるいは異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺

乳類細胞における野生型Ｋｉｔタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）（例えば、対照の非がん細胞と比較して）を指す。別の例として、Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＫｉｔ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＫｉｔタンパク質をコードするＫｉｔ遺伝子の変異であり得る。例えば、Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＫｉｔタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、Ｋｉｔではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、Ｋｉｔ遺伝子、Ｋｉｔタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＫｉｔ遺伝子の別の非Ｋｉｔ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８６０】

Ｋｉｔ阻害剤の非限定的な例としては、ＡＭＧ７０６；アムバチニブ（ＭＰ－４７０）；ＡＰｃＫ１１０；アキシチニブ（ＡＧ－０１３７３６）；ＡＺＤ２９３２；ダサチニブ（ＢＭＳ－３５４８２５）；ドビチニブ（ＴＫＩ－２５８、ＣＨＩＲ－２５８）；ＥＸＥＬ－０８６２；イマチニブ；ＫＩ－３２８；マシチニブ（ＡＢ１０１０）；ミドスタウリン；ＭＬＮ５１８；モテサニブ；Ｎ３－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ１－（２－シクロペンチルエチル）－４－メチルイソフタルアミド；ニロチニブ；ＯＳＩ－９３０；パゾパニブ（ＧＷ７８６０３４）；ペキシダルチニブ（ＰＬＸ３３９７）；ＰＫＣ４１２；ＰＬＸ６４７；ＰＰ１；キザルチニブ（ＡＣ２２０）；レゴラフェニブ（ＢＡＹ７３－４５０６）；セマキシニブ（ＳＵ　５４１６）；シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）；ソラフェニブ；ＳＴＩ５７１；ＳＵ１１２４８；ＳＵ９５２９；スニチニブ；テラチニブ；チボザニブ（ＡＶ－９５１）；チロホスチンＡＧ１２９６；ＶＸ－３２２；およびＷＢＺ＿４が挙げられる。Ｋｉｔ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８６１】

「ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＭＥＫキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＭＥＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＭＥＫタンパク質の発現をもたらすＭＥＫ遺伝子の変異、野生型ＭＥＫタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＭＥＫタンパク質の発現をもたらすＭＥＫ遺伝子の変異、野生型ＭＥＫタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＭＥＫタンパク質の発現をもたらすＭＥＫ遺伝子の変異、細胞中のＭＥＫタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＭＥＫタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＭＥＫタンパク質と比較してＭＥＫタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＭＥＫタンパク質をもたらすＭＥＫ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＭＥＫタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＭＥＫ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＭＥＫタンパク質をコードするＭＥＫ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＭＥＫタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＭＥＫではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＭＥＫ遺伝子の別の非ＭＥＫ遺伝子との遺伝子転座の結果

であり得る。
【０８６２】
ＭＥＫ阻害剤の非限定的な例としては、ＡＳ７０３０２６（ＭＳＣ１９３５３６９）；ＡＺＤ８３３０（ＡＲＲＹ－４２４７０４）；ＡＺＤ６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８６６）；ＢＩ－８４７３２５；ビニメチニブ（ＭＥＫＴＯＶＩ（登録商標）、ＭＥＫ１６２）；ＢＩＸ０２１８８；ＢＩＸ０２１８９；ＣＨ４９８７６５５；ＣＨ５１２６７６６；ＣＩ－１０４０；コビメチニブ（ＣＯＴＥＬＬＩＣ（登録商標）、ＧＤＣ－０９７３、ＸＬ－５１８）；ＣＳ３００６；ＥＢＩ－１０５１；Ｇ－５７３；Ｇ８９３５；ＧＤＣ－０６２３；ハイポセマイシン；ミリセチン；ノビレチン；ＰＤ０３２５９０１；ＰＤ１８４１６１；ＰＤ１８４３５２（ＣＩ－１０４０）；ＰＤ３１８０８８；ＰＤ９８０５９；ＰＤ３２５９０１；ＰＤ３３４５８１；ピマセルチブ（ＡＳ－７０３０２６）；レファメチニブ（ＲＤＥＡ１１９、ＢＡＹ８６９７６６）；ＲＯ５１２６７６６；セルメチニブ（ＡＺＤ６２４４）；ＳＨＲ７３９０；ＳＬ－３２７；ＴＡＫ－７３３；トラメチニブ（ＭＥＫＩＮＩＳＴ（登録商標）、ＧＳＫ１１２０２１２）；Ｕ０１２６；およびＷＸ－５５４が挙げられる。ＭＥＫ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。
【０８６３】
「ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＭＥＴキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＭＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＭＥＴタンパク質の発現をもたらすＭＥＴ遺伝子の変異、野生型ＭＥＴタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＭＥＴタンパク質の発現をもたらすＭＥＴ遺伝子の変異、野生型ＭＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＭＥＴタンパク質の発現をもたらすＭＥＴ遺伝子の変異、細胞中のＭＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＭＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＭＥＴタンパク質と比較してＭＥＴタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＭＥＴタンパク質をもたらすＭＥＴ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＭＥＴタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＭＥＴ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＭＥＴタンパク質をコードするＭＥＴ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＭＥＴタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＭＥＴではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＭＥＴ遺伝子の別の非ＭＥＴ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。
【０８６４】
ＭＥＴ阻害剤の非限定的な例としては、（－）－オレオカンタール；ＡＢＢＶ－３９９；ＡＬ２８４６；ＡＭＧ－２０８；ＡＭＧ－３３７；ＡＭＧ－４５８；アムバチニブ（ＭＰ７４０、Ｎ－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－４－（［１］ベンゾフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボチオアミド）；ＡＰＧ－８３６１；ＡＳＬＡＮ００２；ＡＳＰ－０８００１；ＡＳＰ－０８１２６；ＢＡＹ－８５３４７４；ＢＭＳ－７５４８０７；ＢＭＳ－７７７６０７；ＢＭＳ－７９４８３３；ＢＭＳ－８１７３７８（ＢＭＳ－７９４８３３のプロドラッグ）；ＢＰＩ－９０１６Ｍ；カボザンチニブ（ＸＬ１８４、ＢＭＳ－９０７３５１）；カプマチニブ（ＩＮＣＢ２８０６

０、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－｛７－［（キノリン－６－イル）メチル］イミダゾ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアジン－２－イル｝ベンズアミド）、クリゾチニブ（ＰＦ－０２３４１０６６）；ＤＣＣ－２０３６；ＤＥ６０５；ＤＰ－３５９０；ＥＭＤ－１２０４８３１；ＥＭＤ－１２１４０６３；フォレチニブ（ＧＳＫ１３６３０８９、ＸＬ８８０）；グレサチニブ（ＭＧＣＤ２６５）；グルメチニブ（ＳＣＣ２４４）；ＧＭ－６０４；ゴルバチニブ（Ｅ７０５０）；ＨＭ－５０１６５０４；ＨＳ－１０２４１；ＩＮＣＢ０２８０６０；ＪＮＪ－３８８７７６０５（６－（ジフルオロ［６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－イル］メチル）キノリン）；ＫＲＣ－４０８；メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）；ＭＫ－２４６１；ＭＫ８０３３；ＮＫ４；ＮＰＳ－１０３４；ＮＶＰ－ＢＶＵ９７２；ＰＦ－０４２１７９０３；ＰＨＡ－６６５７５２；ＰＬＢ１００１；Ｓ４９０７６；ＳＡＲ－１２５８４４；サボリチニブ（ボリチニブ、ＡＺＤ６０９４、ＨＭＰＬ－５０４）；シトラバチニブ（ＭＧＣＤ－５１６）；ＳＧＸ－５２３；ＳＵ１１２７４；ＴＡＳ－１１５；チバチニブ（ＡＲＱ１９７、（３Ｒ、４Ｒ）－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－イル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－２，５－ピロリジンジオン）；テポチニブ（ＥＭＤ１２１４０６３、ＭＳＣ２１５６１１９Ｊ）；ＴＱ－Ｂ３１３９；ＸＬ１７４；６－［ジフルオロ（６－ピリジン－４－イル［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－イル）メチル］キノリン；（Ｅ）－２－（１－（３－（（７－フルオロキノリン－６－イル）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）エチリデン）ヒドラジンカルボキサミド；ＡＢＴ－７００；ＡＢＢＶ－３９９；ＡＲＧＸ－１１１；ＣＥ－３５５６２１；ＤＮ３０；エミベツズマブ；フィクラツズマブ（ＡＶ－２９９）；ＨＴＩ－１０６６；ＪＮＪ－６１１８６３７２；ＬＹ２８７５３５８（ＬＡ－４８０）；ＬＹ３１６４５３０；オナルツズマブ（ＭｅｔＭＡｂ）；リロツムマブ（ＡＭＧ１０２）；ＳＡＩＴ３０１；Ｓｙｍ０１５；Ｔａｋ－７０１；およびＹＹＢ１０１が挙げられる。ＭＥＴ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８６５】

「ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ｍＴＯＲキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ｍＴＯＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むｍＴＯＲタンパク質の発現をもたらすｍＴＯＲ遺伝子の変異、野生型ｍＴＯＲタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するｍＴＯＲタンパク質の発現をもたらすｍＴＯＲ遺伝子の変異、野生型ｍＴＯＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたｍＴＯＲタンパク質の発現をもたらすｍＴＯＲ遺伝子の変異、細胞中のｍＴＯＲタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のｍＴＯＲタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ｍＴＯＲタンパク質と比較してｍＴＯＲタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するｍＴＯＲタンパク質をもたらすｍＴＯＲ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ｍＴＯＲタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないｍＴＯＲ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するｍＴＯＲタンパク質をコードするｍＴＯＲ遺伝子の変異であり得る。例えば、ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むｍＴＯＲタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ｍＴＯＲではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク

質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるｍＴＯＲ遺伝子の別の非ｍＴＯＲ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８６６】

ｍＴＯＲ阻害剤の非限定的な例としては、アントラシマイシン；アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０，ＲＧ７４２２）；ＡＺＤ－８０５５；ＢＧＴ２２６（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）；ＣＣ－１１５；ＣＣ－２２３；ＣＺ４１５；ダクトリシブ（ＢＥＺ２３５，ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）；ＤＳ７４２３；エベロリムス（ＲＡＤ００１）；ＧＤＣ－００８４（ＲＧ７６６６）；ＧＤＣ－０３４９；ゲダトリシブ（ＰＦ－０５２１２３８４，ＰＫＩ－５５８７）；ＧＳＫ１０５９６１５；ＩＮＫ１２８；ＫＵ－００６３７９４；ＬＹ３０２３４１４；ＭＬＮ０１２８；オミパリシブ（ＧＳＫ２１２６４５８，ＧＳＫ４５８）；ＯＳＩ－０２７；ＯＳＵ－５３；Ｐａｌｏｍｉｄ５２９（Ｐ５２９）；ＰＦ－０４６９１５０２；ＰＩ－１０３；ＰＫＩ－５８７；ＰＰ２４２；ＰＱＲ３０９；リダファロリムス（ＡＰ－２３５７３）；サパニセルチブ（ＩＮＫ１２８，ＭＬＮ０１２８）；ＳＡＲ２４５４０９（ＸＬ７６５）；ＳＦ－１１２６；ＳＦ２５２３；シロリムス（ラパマイシン）；ＳＮ３２９７６；ＴＡＫ２２８；テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９，ＮＳＣ６８３８６４）；Ｔｏｒｉｎ１；Ｔｏｒｉｎ２；トルキニブ（ＰＰ２４２）；ウミロリムス；ビスツセルチブ（ＡＺＤ２０１４）；ボクスタリシブ（ＸＬ７６５，ＳＡＲ２４５４０９）；ＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３）；ＷＡＹ－６００；ＷＹＥ－１２５１３２（ＷＹＥ－１３２）；ＷＹＥ－３５４；ＷＹＥ－６８７；ＸＬ３８８；およびゾタロリムス（ＡＢＴ－５７８）が挙げられる。ｍＴＯＲ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８６７】

遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＰＤＧＦＲαキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＰＤＧＦＲαタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＰＤＧＦＲαタンパク質の発現をもたらすＰＤＧＦＲα遺伝子の変異、野生型ＰＤＧＦＲαタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＰＤＧＦＲαタンパク質の発現をもたらすＰＤＧＦＲα遺伝子の変異、野生型ＰＤＧＦＲαタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＰＤＧＦＲαタンパク質の発現をもたらすＰＤＧＦＲα遺伝子の変異、細胞中のＰＤＧＦＲαタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＰＤＧＦＲαタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＰＤＧＦＲαタンパク質と比較してＰＤＧＦＲαタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＰＤＧＦＲαタンパク質をもたらすＰＤＧＦＲα　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＰＤＧＦＲαタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＰＤＧＦＲα遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＰＤＧＦＲα遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＰＤＧＦＲαタンパク質をコードするＰＤＧＦＲα遺伝子の変異であり得る。例えば、ＰＤＧＦＲα遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＰＤＧＦＲαタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＰＤＧＦＲαではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＰＤＧＦＲα遺伝子、ＰＤＧＦＲαタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＰＤＧＦＲα遺伝子の別の非ＰＤＧＦＲα遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８６８】

ＰＤＧＦＲα阻害剤の非限定的な例としては、アムバチニブ（ＭＰ４７０）；アキシチニ

ブ（Ｉｎｌｙｔａ（登録商標））；イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））；マシチニブ；モテサニブ二リン酸（ＡＭＧ７０６、ＣＡＳ８５７８７６－３０－３、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（４－ピリジニルメチル）アミノ］－３－ピリジンカルボキサミド）；ニンテダニブ（ＢＩＢＦ１１２０、ＣＡＳ９２８３２６－８３－４）；パゾパニブ；キザルチニブ（ＡＣ２２０、ＣＡＳ９５０７６９－５８－１）；ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））；およびスニチニブが挙げられる。ＰＤＧＦＲα阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８６９】

遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＰＤＧＦＲβキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＰＤＧＦＲβタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＰＤＧＦＲβタンパク質の発現をもたらすＰＤＧＦＲβ遺伝子の変異、野生型ＰＤＧＦＲβタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＰＤＧＦＲβタンパク質の発現をもたらすＰＤＧＦＲβ遺伝子の変異、野生型ＰＤＧＦＲβタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたＰＤＧＦＲβタンパク質の発現をもたらすＰＤＧＦＲβ遺伝子の変異、細胞中のＰＤＧＦＲβタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＰＤＧＦＲβタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＰＤＧＦＲβタンパク質と比較してＰＤＧＦＲβタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＰＤＧＦＲβタンパク質をもたらすＰＤＧＦＲβ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＰＤＧＦＲβタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＰＤＧＦＲβ遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＰＤＧＦＲβ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＰＤＧＦＲβタンパク質をコードするＰＤＧＦＲβ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＰＤＧＦＲβ遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＰＤＧＦＲβタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＰＤＧＦＲβではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＰＤＧＦＲβ遺伝子、ＰＤＧＦＲβタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＰＤＧＦＲβ遺伝子の別の非ＰＤＧＦＲβ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８７０】

ＰＤＧＦＲβ阻害剤の非限定的な例としては、アムバチニブ（ＭＰ４７０）；アキシチニブ（Ｉｎｌｙｔａ（登録商標））；イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））；マシチニブ；モテサニブ二リン酸（ＡＭＧ７０６、ＣＡＳ８５７８７６－３０－３、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（４－ピリジニルメチル）アミノ］－３－ピリジンカルボキサミド）；ニンテダニブ（ＢＩＢＦ１１２０、ＣＡＳ９２８３２６－８３－４）；パゾパニブ；キザルチニブ（ＡＣ２２０、ＣＡＳ９５０７６９－５８－１）；ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））；スニチニブ；テラチニブ（ＢＡＹ５７－９３５２、ＣＡＳ３３２０１２－４０－５）；およびバタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＣＡＳ２１２１４１－５１－０）が挙げられる。ＰＤＧＦＲβ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８７１】

「ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＰＩ３Ｋキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生

型ＰＩ３Ｋタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＰＩ３Ｋタンパク質の発現をもたらすＰＩ３Ｋ遺伝子の変異、野生型ＰＩ３Ｋタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＰＩ３Ｋタンパク質の発現をもたらすＰＩ３Ｋ遺伝子の変異、野生型ＰＩ３Ｋタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＰＩ３Ｋタンパク質の発現をもたらすＰＩ３Ｋ遺伝子の変異、細胞中のＰＩ３Ｋタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＰＩ３Ｋタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＰＩ３Ｋタンパク質と比較してＰＩ３Ｋタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＰＩ３Ｋタンパク質をもたらすＰＩ３Ｋ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＰＩ３Ｋタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＰＩ３Ｋ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＰＩ３Ｋタンパク質をコードするＰＩ３Ｋ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＰＩ３Ｋタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＰＩ３Ｋではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＰＩ３Ｋ遺伝子、ＰＩ３Ｋタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＰＩ３Ｋ遺伝子の別の非ＰＩ３Ｋ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８７２】

ＰＩ３Ｋ阻害剤の非限定的な例としては、３－メチルアデニン；Ａ６６；アルペリシブ（ＢＹＬ７１９）；ＡＭＧ３１９；ＡＭＧ５１１；アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）；ＡＳ－２５２４２４；ＡＳ－６０４８５０；ＡＳ－６０５２４０；ＡＳＮ００３；ＡＺＤ６４８２（ＫＩＮ－１９３）；ＡＺＤ８１８６；ＡＺＤ８８３５；ＢＧＴ２２６（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）；ブパルリシブ（ＢＫＭ１２０）；ＣＡＹ１０５０５；ＣＨ５１３２７９９；コパンリシブ（ＢＡＹ　８０－６９４６）；ＣＵＤＣ－９０７；ＣＺＣ２４８３２；ダクトリシブ（ＢＥＺ２３５、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）；ＤＳ７４２３；デュベリシブ（ＩＰＩ－１４５、ＩＮＫ１１９７）；ＧＤＣ－００３２；ＧＤＣ－００７７；ＧＤＣ－００８４（ＲＧ７６６６）；ＧＤＣ－０３２６；ゲダトリシブ（ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５５８７）；ＧＭ－６０４；ＧＮＥ－３１７；ＧＳ－９８２０；ＧＳＫ１０５９６１５；ＧＳＫ２２９２７６７；ＧＳＫ２６３６７７１；ＨＳ－１７３；ＩＣ－８７１１４；イデラリシブ（ＣＡＬ－１０１、ＧＳ－１１０１）；ＩＰＩ－１４５；ＩＰＩ－３０６３；ＩＰＩ－５４９；ＬＹ２９４００２；ＬＹ３０２３４１４；ネミラリシブ（ＧＳＫ２２６９５５７）；オミパリシブ（ＧＳＫ２１２６４５８、ＧＳＫ４５８）；ＰＦ－０４６９１５０２；ＰＦ－４９８９２１６；ＰＩ－１０３；ＰＩ－３０６５；ピクチリシブ（ＧＤＣ－０９４１）；ＰＩＫ－２９３；ＰＩＫ－２９４；ＰＩＫ－７５；ＰＩＫ－９０；ＰＩＫ－９３；ＰＩＫ－ＩＩＩ；ピララリシブ（ＸＬ１４７、ＳＡＲ２４５４０８）；ＰＫＩ－４０２；ＰＫＩ－５８７；ＰＰ－１１０；ＰＱＲ３０９；ＰＷ－１２；ＰＸ－８６６；ケルセチン；リゴセルチブ；Ｓ１４１６１；ＳＡＲ２４５４０９（ＸＬ７６５）；ＳＡＲ２６０３０１；ＳＡＲ４０５；セラベリシブ（ＩＮＫ－１１１７、ＭＬＮ－１１１７、ＴＡＫ－１１１７）；ＳＦ－１１２６；ＳＦ－２５２３；ＳＮ３２９７６；ソノリシブ（ＰＸ－８６６）；タセリシブ（ＧＤＣ－００３２）；ＴＢ１０１１１０；ＴＧ１００－１１５；ＴＧ１００－７１３；ＴＧＲ－１２０２；ＴＧＸ－２２１；ウムブラリシブ（ＴＧＲ－１２０２）；ボクスタリシブ（ＸＬ７６５、ＳＡＲ２４５４０９）；ＶＰＳ３４－ＩＮ１；ＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３）；ＷＪＤ００８；ＷＸ－０３７；ワートマニン；およびＺＳＴＫ４７４が挙げられる。ＰＩ３Ｋ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８７３】
「ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＲＡＦキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＲＡＦ遺伝子の変異、野生型ＲＡＦタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＲＡＦ遺伝子の変異、野生型ＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＲＡＦ遺伝子の変異、細胞中のＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＲＡＦタンパク質と比較してＲＡＦタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＡＦタンパク質をもたらすＲＡＦ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＲＡＦタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＲＡＦ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＡＦタンパク質をコードするＲＡＦ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＡＦタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＲＡＦではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＡＦ遺伝子の別の非ＲＡＦ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。
【０８７４】
ＲＡＦ阻害剤の非限定的な例としては、（（Ｓ）－２－｛４－［３－（５－クロロ－２－フルオロ－３－メタンスルホニルアミノ－フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－ピリミジン－２－イルアミノ｝－１－メチル－エチル）－カルバミン酸メチルエステル；ＡＳＮ００３；ＢＭＳ－９０８６６２（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ、ＸＬ２８１）；ダブラフェニブ；ＧＤＣ－０８７９；ＧＳＫ２１１８４３６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＬＧＸ８１８（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＰＬＸ３６０３（Ｈｏｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；ＰＬＸ－４７２０；ＲＡＦ２６５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＲＯ４９８７６５５；ＲＯ５１２６７６６（ＣＨ５１２７５６６）；ＲＯ５１８５４２６（Ｈｏｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））；およびベムラフェニブ（ＲＧ７２０４、ＰＬＸ４０３２）が挙げられる。ＲＡＦ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。
【０８７５】
「ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＲＡＳキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＡＳタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＡＳタンパク質の発現をもたらすＲＡＳ遺伝子の変異、野生型ＲＡＳタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＲＡＳタンパク質の発現をもたらすＲＡＳ遺伝子の変異、野生型ＲＡＳタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＲＡＳタンパク質の発現をもたらすＲＡＳ遺伝子の変異、細胞中のＲＡＳタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＡＳタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＲＡＳタンパク質と比較してＲＡＳタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＡＳタンパク質をもたらすＲＡ

ＳｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＲＡＳタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＲＡＳ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＡＳタンパク質をコードするＲＡＳ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＡＳタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＲＡＳではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＡＳ遺伝子の別の非ＲＡＳ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８７６】

ＲＡＳ阻害剤の非限定的な例としては、０３７５－０６０４、共有キナゾリンベースのスイッチＩＩポケット（ＳＩＩＰ）化合物；ＡＲＳ－１６２０；ＡＺＤ４７８５；Ｋｏｂｅ００６５；Ｋｏｂｅ２６０２；およびＬＰ１が挙げられる。ＲＡＳ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８７７】

「ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＲＥＴキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子の変異、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子の変異、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子の変異、細胞中のＲＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＲＥＴタンパク質と比較してＲＥＴタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＥＴタンパク質をもたらすＲＥＴ ＭＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＲＥＴタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＲＥＴ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＥＴタンパク質をコードするＲＥＴ遺伝子の変異であり得る。例えば、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＥＴタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＲＡＦではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＥＴ遺伝子の別の非ＲＥＴ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８７８】

ＲＥＴ阻害剤の非限定的な例としては、アレクチニブ（９－エチル－６，６－ジメチル－８－［４－（モルホリン－４－イル）ピペリジン－１－イル］－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）、アムバチニブ（ＭＰ４７０、ＨＰＫ５６）（Ｎ－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－４

－（［１］ベンゾフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボチオアミド）、アパチニブ（ＹＮ９６８Ｄ１）（Ｎ－［４－（１－シアノシクロペンチル）フェニル－２－（４－ピコリル）アミノ－３－ニコチンアミドメタンスルホネート）、カボザンチニブ（コメトリクＸＬ－１８４）（Ｎ－（４－（（６，７－ジメトキシキノリン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８、ＧＦＫＩ－２５８、ＣＨＩＲ－２５８）（（３Ｚ）－４－アミノ－５－フルオロ－３－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３－ジヒドロベンズイミダゾール－２－イリデン］キノリン－２－オン）、ファミチニブ（５－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－３－メチル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン）、フェドラチニブ（ＳＡＲ３０２５０３、ＴＧ１０１３４８）（Ｎ－（２－メチル－２－プロパニル）－３－｛［５－メチル－２－（｛４－［２－（１－ピロリジニル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－４－ピリミジニル］アミン｝ベンゼンスルホンアミド）、フォレチニブ（ＸＬ８８０、ＥＸＥＬ－２８８０、ＧＳＫ１３６３０８９、ＧＳＫ０８９）（Ｎ１’－［３－フルオロ－４－［［６－メトキシ－７－（３－モルホリノプロポキシ）－４－キノリル］オキシ］フェニル］－Ｎ１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）、ホスタマンチニブ（Ｒ７８８）（２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オン、６－［［５－フルオロ－２－［（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ］－４－ピリミジニル］アミノ］－２，２－ジメチル－４－［（ホスホノオキシ）メチル］－、ナトリウム塩（１：２））、イロラセチブ（ＡＢＴ－３４８）（１－（４－（４－アミノ－７－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素）、レンバチニブ（Ｅ７０８０、レンビマ）（４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド）、モテサニブ（ＡＭＧ７０６）（Ｎ－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド）、ニネタニブ（３－Ｚ－［１－（４－（Ｎ－（（４－メチル－ピペラジン－１－イル）メチルカルボニル）－Ｎ－メチル－アミノ）－アニリノ）－１－フェニル－メチレン］－６－メトキシカルボニル－２－インドリノン）、ポナチニブ（ＡＰ２４５３４）（３－（２－イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イルエチニル）－４－メチル－Ｎ－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ベンズアミド）、ＰＰ２４２（ａＴＯＲＫｉｎｉｂ）（２－［４－アミノ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－５－オール）、キザルチニブ（１－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソキサゾール－３－イル）－３－（４－（７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾ［ｄ］イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－イル）フェニル）尿素）、レゴラフェニブ（ＢＡＹ７３－４５０６、スチバーガ）（４－［４－（｛［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝アミノ）－３－フルオロフェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド水和物）、ＲＸＤＸ－１０５（ＣＥＰ－３２４９６、アゲラフェニブ）（１－（３－（（６，７－ジメトキシキナゾリン－４－イル）オキシ）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）尿素）、セマキサニブ（ＳＵ５４１６）（（３Ｚ）－３－［（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチリデン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン）、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６、ＭＧ５１６）（Ｎ－（３－フルオロ－４－｛［２－（５－｛［（２－メトキシエチル）アミノ］メチル｝－２－ピリジニル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イル］オキシ｝フェニル）－Ｎ？－（４－フルオロフェニル）－１，１－シクロプロパンジカルボキサミド）、ソラフェニブ（ＢＡＹ４３－９００６）（４－［４－［［［［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］アミノ］カルボニル］アミノ］フェノキシ］－Ｎ－メチル－２－ピリジンカルボキ

サミド）、バンデタニブ（Ｎ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－６－メトキシ－７－［（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ］キナゾリン－４－アミン）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＰＴＫ／ＺＫ、ＺＫ２２２５８４）（Ｎ－（４－クロロフェニル）－４－（ピリジン－４－イルメチル）フタラジン－１－アミン）、ＡＤ－５７（Ｎ－［４－［４－アミノ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル］フェニル］－Ｎ’－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］－尿素）、ＡＤ－８０（１－［４－（４－アミノ－１－プロパン－２－イルピラゾーロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル）フェニル］－３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］尿素）、ＡＤ－８１（１－（４－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル）フェニル）－３－（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素）、ＡＬＷ－ＩＩ－４１－２７（Ｎ－（５－（（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）カルバモイル）－２－メチルフェニル）－５－（チオフェン－２－イル）ニコチンアミド）、ＢＰＲ１Ｋ８７１（１－（３－クロロフェニル）－３－（５－（２－（（７－（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）チアゾール－２－イル）尿素）、ＣＬＭ３（１－フェネチル－Ｎ－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）、ＥＢＩ－９０７（Ｎ－（２－クロロ－３－（１－シクロプロピル－８－メトキシ－３Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］イソキノリン－７－イル）－４－フルオロフェニル）－３－フルオロプロパン－１－スルホンアミド）、ＮＶＰ－ＡＳＴ－４８７（Ｎ－［４－［（４－エチル－１－ピペラジニル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ’－［４－［［６－（メチルアミノ）－４－ピリミジニル］オキシ］フェニル］－尿素）、ＮＶＰ－ＢＢＴ５９４（ＢＢＴ５９４）（５－（（６－アセトアミドピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）インドリン－１－カルボキサミド）、ＰＤ１７３９５５（６－（２，６－ジクロロフェニル）－８－メチル－２－（３－メチルスルファニルアニリノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン）、ＰＰ２（４－アミノ－５－（４－クロロフェニル）－７－（ジメチルエチル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン）、ＰＺ－１（Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソキサゾール－３－イル）－２－（４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトアミド）、ＲＰＩ－１（１，３－ジヒドロ－５，６－ジメトキシ－３－［（４－ヒドロキシフェニル）メチレン］－Ｈ－インドール－２－オン、（３Ｅ）－３－［（４－ヒドロキシフェニル）メチリデン］－５，６－ジメトキシ－１Ｈ－インドール－２－オン）、ＳＧＩ－７０７９（３－［２－［［３－フルオロ－４－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル］アミノ］－５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－ベンゼンアセトニトリル）、ＳＰＰ８６（１－イソプロピル－３－（フェニルエチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）、ＳＵ４９８４（４－［４－［（Ｅ）－（２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］フェニル］ピペラジン－１－カルバルデヒド）、スニチニブ（ＳＵ１１２４８）（Ｎ－（２－ジエチルアミノエチル）－５－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）、ＴＧ１０１２０９（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド）、ウィタフェリンＡ（（４β，５β，６β，２２Ｒ）－４，２７－ジヒドロキシ－５，６：２２，２６－ジエポキシエルゴスタ－２，２４－ジエン－１，２６－ジオン）、ＸＬ－９９９（（Ｚ）－５－（（１－エチルピペリジン－４－イル）アミノ）－３－（（３－フルオロフェニル）（５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチレン）インドリン－２－オン）、ＢＰＲ１Ｊ３７３（５－フェニルチアゾール－２－イルアミン－ピリミジド誘導体）、ＣＧ－８０６（ＣＧ’８０６）、ＤＣＣ－２１５７、ＧＴＸ－１８６、ＨＧ－６－６３－０１（（Ｅ）－３－（２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）

ビニル）－Ｎ－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチルベンズアミド）、ＳＷ－０１（塩酸シクロベンザプリン）、ＸＭＤ１５－４４（Ｎ－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチル－３－（ピリジン－３－イルエチニル）ベンズアミド（構造から生成））、Ｙ０７８－ＤＭ１（細胞傷害剤メイタンシンの誘導体に結合したＲＥＴ抗体（Ｙ０７８）からなる抗体薬物コンジュゲート）、Ｙ０７８－ＤＭ４（細胞傷害剤メイタンシンの誘導体に結合したＲＥＴ抗体（Ｙ０７８）からなる抗体薬物コンジュゲート）、ＩＴＲＩ－３０５（ＤＯＮ５ＴＢ、ＤＩＢ００３５９９）、ＢＬＵ－６６７、（（（１Ｓ、４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、ＮＭＳ－Ｅ６６８、およびＴＰＸ００４６が挙げられる。ＲＥＴ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８７９】

「ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＲＯＳ１キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＲＯＳ１遺伝子の変異、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＲＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＲＯＳ１遺伝子の変異、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＲＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＲＯＳ１遺伝子の変異、細胞中のＲＯＳ１タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＯＳ１タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較してＲＯＳ１タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＯＳ１タンパク質をもたらすＲＯＳ１　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＲＯＳ１タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＲＯＳ１遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＯＳ１タンパク質をコードするＲＯＳ１遺伝子の変異であり得る。例えば、ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＯＳ１タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＲＯＳ１ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＯＳ１遺伝子の別の非ＲＯＳ１遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８８０】

ＲＯＳ１阻害剤の非限定的な例としては、カボザンチニブ；セリチニブ；クリゾチニブ；ＤＳ－６０５；エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）；ロルラチニブ（ＰＦ－０６４６３９２２）；ａｎＴＰＸ－０００５が挙げられる。ＲＯＳ１阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８８１】

遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ｔｒｋＡキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ｔｒｋＡタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むｔｒｋＡタンパク質の発現

をもたらすｔｒｋＡ遺伝子の変異、野生型ｔｒｋＡタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するｔｒｋＡタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＡ遺伝子の変異、野生型ｔｒｋＡタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたｔｒｋＡタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＡ遺伝子の変異、細胞中のｔｒｋＡタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のｔｒｋＡタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ｔｒｋＡタンパク質と比較してｔｒｋＡタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するｔｒｋＡタンパク質をもたらすｔｒｋＡ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ｔｒｋＡタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ｔｒｋＡ遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないｔｒｋＡ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するｔｒｋＡタンパク質をコードするｔｒｋＡ遺伝子の変異であり得る。例えば、ｔｒｋＡ遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むｔｒｋＡタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ｔｒｋＡではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ｔｒｋＡ遺伝子、ｔｒｋＡタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるｔｒｋＡ遺伝子の別の非ｔｒｋＡ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８８２】

「ｔｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ｔｒｋＢキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ｔｒｋＢタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むｔｒｋＢタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＢ遺伝子の変異、野生型ｔｒｋＢタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するｔｒｋＢタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＢ遺伝子の変異、野生型ｔｒｋＢタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するｔｒｋＢタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＢ遺伝子の変異、細胞中のｔｒｋＢタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のｔｒｋＢタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ｔｒｋＢタンパク質と比較してｔｒｋＢタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するｔｒｋＢタンパク質をもたらすｔｒｋＢ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ｔｒｋＢタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ｔｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないｔｒｋＢ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するｔｒｋＢタンパク質をコードするｔｒｋＢ遺伝子の変異であり得る。例えば、ｔｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むｔｒｋＢタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ｔｒｋＢではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ｔｒｋＢ遺伝子、ｔｒｋＢタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるｔｒｋＢ遺伝子の別の非ｔｒｋＢ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８８３】

遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ｔｒｋＣキナーゼドメインお

よび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ｔｒｋＣタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むｔｒｋＣタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＣ遺伝子の変異、野生型ｔｒｋＣタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するｔｒｋＣタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＣ遺伝子の変異、野生型ｔｒｋＣタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸が挿入されたｔｒｋＣタンパク質の発現をもたらすｔｒｋＣ遺伝子の変異、細胞中のｔｒｋＣタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のｔｒｋＣタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ｔｒｋＣタンパク質と比較してｔｒｋＣタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するｔｒｋＣタンパク質をもたらすｔｒｋＣ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ｔｒｋＣタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ｔｒｋＣ遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないｔｒｋＣ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するｔｒｋＣタンパク質をコードするｔｒｋＣ遺伝子の変異であり得る。例えば、ｔｒｋＣ遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むｔｒｋＣタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ｔｒｋＣではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ｔｒｋＣ遺伝子、ｔｒｋＣタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるｔｒｋＣ遺伝子の別の非ｔｒｋＣ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８８４】

Ｔｒｋ（例えば、ｔｒｋＡ、ｔｒｋＢ、またはｔｒｋＣ）阻害剤の非限定的な例としては、１－（（３Ｓ、４Ｒ）－４－（３－フルオロフェニル）－ｌ－（２－メトキシエチル）ピロリジン－３－イル）－３－（４－メチル－３－（２－メチルピリミジン－５－イル）－ｌ－フェニル－ｌＨ－ピラゾール－５－イル）尿素；４－アミノピラゾリルピリミジン、例えば、ＡＺ－２３（（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン））；アファチニブ；　ＡＧ－８７９（（２Ｅ）－３－［３，５－ビス（１，１－ジメチルエチル）－４－ヒドロキシフェニル］２－シアノ－２－プロペンチオアミド）；アルチラチニブ（Ｎ－（４－（（２－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリジン－４－イル）オキシ）－２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキシアミド）；ＡＲ－２５６；ＡＲ－６１８；ＡＲ－７７２；ＡＲ－７８６；ＡＺ－２３（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン）；ＡＺ６２３；ＡＺ６４；ＡＺＤ６９１８；カボザンチニブ（Ｎ－（４－（（６，７－ジメトキシキノリン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキシアミド）；クリゾチニブ；ダブラフェニブ；ダヌセルチブ（ＰＨＡ－７３９３５８）；ドビチニブ（４－アミノ－５－フルオロ－３－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］キノリン－２（１Ｈ）－オンモノ２－ヒドロキシプロパノアート水和物）；ＤＳ－６０５１；エヌトレクチニブ；エルロチニブ；ゲフィチニブ；ＧＮＦ－５８３７；ＧＮＦ－８６２５（（Ｒ）－１－（６－（６－（２－（３－フルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－［２，４’－ビピリジン］－２’－イル）ピペリジン－４－オール）；Ｇｏ６９７６（５，６，７，１３－テトラヒドロ－１３－メチル－５－オキソ－１２Ｈ－インドロ［２，３－ａ］ピロロ［３，４－ｃ］カルバゾール－１２－プロパンニトリル）；ＧＴｘ－１８６；ＧＷ４４１７５６（（３Ｚ）－３－［（１－メチルインドール－３－イル）メチ

リデン］－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン）；イマチニブ；Ｋ２５２ａ（（９Ｓ－（９α、１０β、１２α））－２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－ヒドロキシ－１０－（メトキシカルボニル）－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン）；ラパチニブ；レスタウルチニブ（（５Ｓ、６Ｓ、８Ｒ）－６－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－７，８，１４，１５－テトラヒドロ－５Ｈ－１６－オキサ－４ｂ，８ａ，１４－トリアザ－５，８－メタノジベンゾ［ｂ，ｈ］シクロオクタ［ｊｋｌ］シクロペンタ［ｅ］－ａｓ－インダセン－１３（６Ｈ）－オン）；ＬＯＸＯ－１０１；ＭＧＣＤ５１６；ミルシクリブ（ＰＨＡ－８４８１２５ＡＣ）；ニロチニブ；ＯＮＯ－５３９０５５６；パゾパニブ；ＰＬＸ７４８６；レゴラフェニブ（４－［４－（｛［４－クロロ－３－（トリフロロメチル）フェニル］カルバモイル｝アミノ）－３－フルオロフェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド水和物）；ＲＸＤＸ１０１；シトラバチニブ（Ｎ－（３－フルオロ－４－（（２－（５－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキシアミド）；スニチニブ；ＴＰＸ－０００５；トラスツズマブ；ＴＳＲ－０１１；およびＶＭ－９０２Ａが挙げられる。Ｔｒｋ阻害剤の他の例は、当該技術分野で既知である。

【０８８５】

「ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＶＥＧＦＲ－１キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＶＥＧＦＲ－１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＶＥＧＦＲ－１タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－１遺伝子の変異、野生型ＶＥＧＦＲ－１タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＶＥＧＦＲ－１タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－１遺伝子の変異、野生型ＶＥＧＦＲ－１タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＶＥＧＦＲ－１タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－１遺伝子の変異、細胞中のＶＥＧＦＲ－１タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＶＥＧＦＲ－１タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＶＥＧＦＲ－１タンパク質と比較してＶＥＧＦＲ－１タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＶＥＧＦＲ－１タンパク質をもたらすＶＥＧＦＲ－１　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＶＥＧＦＲ－１タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＶＥＧＦＲ－１遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＶＥＧＦＲ－１タンパク質をコードするＶＥＧＦＲ－１遺伝子の変異であり得る。例えば、ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＶＥＧＦＲ－１タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＶＥＧＦＲ－１ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＶＥＧＦＲ－１遺伝子、ＶＥＧＦＲ－１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＶＥＧＦＲ－１遺伝子の別の非ＶＥＧＦＲ－１遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８８６】

ＶＥＧＦＲ－１阻害剤の非限定的な例としては、ＢＭＳ６９０５１４（（３Ｒ、４Ｒ）－４－アミノ－１－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［

１，２，４］トリアジン－５－イル）メチル）ピペリジン－３－オール）；アキシチニブ；モテサニブ（ＡＭＧ７０６、ＣＡＳ８５７８７６－３０－３、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（４－ピリジニルメチル）アミノ］－３－ピリジンカルボキサミド）；ニンテダニブ（ＢＩＢＦ１１２０、ＣＡＳ９２８３２６－８３－４）；パゾパニブ；およびバタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＣＡＳ２１２１４１－５１－０）が挙げられる。ＶＥＧＦＲ－１阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８８７】

「ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＶＥＧＦＲ－２キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＶＥＧＦＲ－２タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＶＥＧＦＲ－２タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－２遺伝子の変異、野生型ＶＥＧＦＲ－２タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＶＥＧＦＲ－２タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－２遺伝子の変異、野生型ＶＥＧＦＲ－２タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＶＥＧＦＲ－２タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－２遺伝子の変異、細胞中のＶＥＧＦＲ－２タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＶＥＧＦＲ－２タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＶＥＧＦＲ－２タンパク質と比較してＶＥＧＦＲ－２タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＶＥＧＦＲ－２タンパク質をもたらすＶＥＧＦＲ－２　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＶＥＧＦＲ－２タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＶＥＧＦＲ－２遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＶＥＧＦＲ－２タンパク質をコードするＶＥＧＦＲ－２遺伝子の変異であり得る。例えば、ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＶＥＧＦＲ－２タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＶＥＧＦＲ－２ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＶＥＧＦＲ－２遺伝子、ＶＥＧＦＲ－２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＶＥＧＦＲ－２遺伝子の別の非ＶＥＧＦＲ－２遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８８８】

ＶＥＧＦＲ－２阻害剤の非限定的な例としては、ＢＭＳ６９０５１４（（３Ｒ、４Ｒ）－４－アミノ－１－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－５－イル）メチル）ピペリジン－３－オール）；ハイポセマイシン；グレサチニブ（ＭＧＣＤ２６５）；シトラバチニブ（ＭＧＣＤ－５１６）；アキシチニブ；テラチニブ（ＢＡＹ５７－９３５２、ＣＡＳ３３２０１２－４０－５）；モテサニブ（ＡＭＧ７０６、ＣＡＳ８５７８７６－３０－３、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（４－ピリジニルメチル）アミノ］－３－ピリジンカルボキサミド）；ニンテダニブ（ＢＩＢＦ１１２０、ＣＡＳ９２８３２６－８３－４）；パゾパニブ；ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））；およびバタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＣＡＳ２１２１４１－５１－０）が挙げられる。ＶＥＧＦＲ－２阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８８９】

「ＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの

発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、ＶＥＧＦＲ－３キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＶＥＧＦＲ－３タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＶＥＧＦＲ－３タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－３遺伝子の変異、野生型ＶＥＧＦＲ－３タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＶＥＧＦＲ－３タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－３遺伝子の変異、野生型ＶＥＧＦＲ－３タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＶＥＧＦＲ－３タンパク質の発現をもたらすＶＥＧＦＲ－３遺伝子の変異、細胞中のＶＥＧＦＲ－３タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＶＥＧＦＲ－３タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＶＥＧＦＲ－３タンパク質と比較してＶＥＧＦＲ－３タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＶＥＧＦＲ－３タンパク質をもたらすＶＥＧＦＲ－３　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＶＥＧＦＲ－３タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＶＥＧＦＲ－３遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＶＥＧＦＲ－３タンパク質をコードするＶＥＧＦＲ－３遺伝子の変異であり得る。例えば、ＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＶＥＧＦＲ－３タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＶＥＧＦＲ－３ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＶＥＧＦＲ－３遺伝子、ＶＥＧＦＲ－３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＶＥＧＦＲ－３遺伝子の別の非ＶＥＧＦＲ－３遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０８９０】

ＶＥＧＦＲ－３阻害剤の非限定的な例としては、ＢＭＳ６９０５１４（（３Ｒ、４Ｒ）－４－アミノ－１－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－５－イル）メチル）ピペリジン－３－オール）；シトラバチニブ（ＭＧＣＤ－５１６）；アキシチニブ；テラチニブ（ＢＡＹ５７－９３５２、ＣＡＳ３３２０１２－４０－５）；モテサニブ（ＡＭＧ７０６、ＣＡＳ８５７８７６－３０－３、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（４－ピリジニルメチル）アミノ］－３－ピリジンカルボキサミド）；ニンテダニブ（ＢＩＢＦ１１２０、ＣＡＳ９２８３２６－８３－４）；パゾパニブ；およびバタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＣＡＳ２１２１４１－５１－０）が挙げられる。ＶＥＧＦＲ－３阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８９１】

ＶＥＧＦＲの非限定的な例（例えば、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、またはＶＥＧＦＲ－３）としてはアパチニブ（ＹＮ９６８Ｄ１、ＣＡＳ８１１８０３－０５－１）；アフリベルセプト（Ｅｙｌｅａ（登録商標））；アキシチニブ；ベバシズマブ；ＢＨＧ７１２（４－メチル－３－［［１－メチル－６－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－Ｎ－［３－（トリフロロメチル）フェニル］－ベンズアミド、ＣＡＳ　９４０３１０－８５－０）；ＢＭＳ３８７０３（Ｎ－［５－［［［５－（１，１－ジメチルエチル）－２－オキサゾリル］メチル］チオ］－２－チアゾリル］－４－ピペリジンカルボキサミド、ＣＡＳ　３４５６２７－８０－７）；ＢＭＳ６９０５１４（（３Ｒ、４Ｒ）－４－アミノ－１－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－５－イル）メチル）ピペリジン－３－オール）；ブリバニブ（ＢＭＳ－５４０２１５、ＣＡＳ　６４９７３５－４６－６）

；カボザンチニブ（ＸＬ１８４、ＣＡＳ　８４９２１７－６８－１）；セジラニブ（ＡＺＤ２１７１、ＣＡＳ　２８８３８３－２０－１）；フォレチニブ（ＧＳＫ１３６３０８９）；フォビチニブ二乳酸（ＴＫＩ２５８、ＣＡＳ　８５２４３３－８４－２）；グレサチニブ（ＭＧＣＤ２６５）；ハイポセマイシン；イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））；レンバチニブ；レスタウルチニブ（ＣＡＳ　１１１３５８－８８－４）；リンファニブ（ＡＢＴ８６９、ＣＡＳ　７９６９６７－１６－３）；リニファニブ（ＡＢＴ－８６９）；モテサニブ（ＡＭＧ７０６、ＣＡＳ　８５７８７６－３０－３、Ｎ－（２，３－ジヒドロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（４－ピリジニルメチル）アミノ］－３－ピリジンカルボキサミド）；ニンテダニブ（ＢＩＢＦ１１２０、ＣＡＳ　９２８３２６－８３－４）；パゾパニブ；ポナチニブ（ＡＰ２４５３４、ＣＡＳ　９４３３１９－７０－８）；レゴラフェニブ（ＢＡＹ７３－４５０６、ＣＡＳ　７５５０３７－０３－７）；セマキシニブ（ＳＵ５４１６）；シトラバチニブ（ＭＧＣＤ－５１６）；ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））；スニチニブ；テラチニブ（ＢＡＹ５７－９３５２、ＣＡＳ　３３２０１２－４０－５）；テセバチニブ（Ｎ－（３，４－ジクロロ－２－フルオロフェニル）－６－メトキシ－７－［［（３ａα、５β、６ａα）－オクタヒドロ－２－メチルシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］メトキシ］－４－キナゾリンアミン、ＸＬ６４７、ＣＡＳ　７８１６１３－２３－８）；チボザニブ（ＡＶ９５１、ＣＡＳ　４７５１０８－１８－０）；バンデタニブ；およびバタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＣＡＳ　２１２１４１－５１－０）が挙げられる。ＶＥＧＦＲ阻害剤の他の例は、当該技術分野で既知である。

【０８９２】

「アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、野生型アロマターゼタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子の変異、野生型アロマターゼタンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子の変異、野生型アロマターゼタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子の変異、細胞中のアロマターゼタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のアロマターゼタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型アロマターゼタンパク質と比較してアロマターゼタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するアロマターゼタンパク質をもたらすアロマターゼｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、レベルの増加）（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型アロマターゼの発現の増加を指す。別の例として、アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないアロマターゼ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するアロマターゼタンパク質をコードするアロマターゼ遺伝子の変異であり得る。

【０８９３】

アロマターゼ阻害剤の非限定的な例としては、アミノグルテチミド、アリミデックス（アナストロゾール）、アロマシン（エキセメスタン）、フェマーラ（レトロゾール）、テスラック（試験ラクトン）、ホルメスタン、およびボロゾールが挙げられる。アロマターゼ阻害剤の追加の例は、当該技術分野で既知である。

【０８９４】

「ＥＨＭＴ２遺伝子、ＥＨＭＴ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、野生型ＥＨＭＴ２タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＥＨＭＴ２タンパク質の発現をもたらすＥＨＭＴ２遺伝子の変異、野生型ＥＨＭＴ２タンパク質と比較して１つ

以上の点変異を有するＥＨＭＴ２タンパク質の発現をもたらすＥＨＭＴ２遺伝子の変異、野生型ＥＨＭＴ２タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＥＨＭＴ２タンパク質の発現をもたらすＥＨＭＴ２遺伝子の変異、細胞中のＥＨＭＴ２タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＥＨＭＴ２タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＥＨＭＴ２タンパク質と比較してＥＨＭＴ２タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＥＨＭＴ２タンパク質をもたらすＥＨＭＴ２　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、レベルの増加）（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＥＨＭＴ２の発現の増加を指す。別の例として、ＥＨＭＴ２遺伝子、ＥＨＭＴ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＥＨＭＴ２遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＥＨＭＴ２タンパク質をコードするＥＨＭＴ２遺伝子の変異であり得る。

【０８９５】

ＥＨＭＴ２阻害剤の非限定的な例としては、２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－６－メトキシ－７－（３－（ピロリジン－１－イル）プロポキシ）キナゾリン－４－アミン、２－（４－イソプロピル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－Ｎ－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－６－メトキシ－７－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）キナゾリン－４－アミン、Ａ－３６６、ＢＩＸ－０１２９４（ＢＩＸ）、ＢＩＸ－０１３３８、ＢＲＤ４７７０、ＤＣＧ０６６、ＥＺＭ８２６６、Ｎ－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－６－メトキシ－２－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－７－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）キナゾリン－４－アミン、ＵＮＣ０２２４、ＵＮＣ０３２１、ＵＮＣ０６３１、ＵＮＣ０６３８（２－シクロヘキシル－６－メトキシ－Ｎ－［１－（１－メチルエチル）－４－ピペリジニル］－７－［３－（１－ピロリジニル）プロポキシ］　－４－キナゾリンアミン）、ＵＮＣ０６４２（２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジニル）－６－メトキシ－Ｎ－［１－（１－メチルエチル）－４－ピペリジニル］－７－［３－（１－ピロリジニル）プロポキシ］－４－キナゾリナミン）、およびＵＮＣ０６４６が挙げられる。ＥＨＭＴ２阻害剤のさらなる例は、当該技術分野で既知である。

【０８９６】

「ＲＡＣ１遺伝子、ＲＡＣ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、野生型ＲＡＣ１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＡＣ１タンパク質の発現をもたらすＲＡＣ１遺伝子の変異、野生型ＲＡＣ１タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＲＡＣ１タンパク質の発現をもたらすＲＡＣ１遺伝子の変異、野生型ＲＡＣ１タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＲＡＣ１タンパク質の発現をもたらすＲＡＣ１遺伝子の変異、細胞中のＲＡＣ１タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＡＣ１タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＲＡＣ１タンパク質と比較してＲＡＣ１タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＡＣ１タンパク質をもたらすＲＡＣ１　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、レベルの増加）（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＲＡＣ１の発現の増加を指す。別の例として、ＲＡＣ１遺伝子、ＲＡＣ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＲＡＣ１遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＡＣ１タンパク質をコードするＲＡＣ１遺伝子の変異であり得る。

【０８９７】

ＲＡＣ１阻害剤の非限定的な例としては、アザチオプリン；ＥＨｏｐ－０１６；ＥＨＴ１８６４；およびＮＳＣ２３７６６が挙げられる。ＲＡＣ１阻害剤のさらなる例は、当該技術分野で既知である。

【０８９８】

「ＳＯＳ１遺伝子、ＳＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、野生型ＳＯＳ１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＳＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＳＯＳ１遺伝子の変異、野生型ＳＯＳ１タンパク質と比較して１つ以上の点変異を有するＳＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＳＯＳ１遺伝子の変異、野生型ＳＯＳ１タンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＳＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＳＯＳ１遺伝子の変異、細胞中のＳＯＳ１タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＳＯＳ１タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の変異）、野生型ＳＯＳ１タンパク質と比較してＳＯＳ１タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＳＯＳ１タンパク質をもたらすＳＯＳ１　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または（例えば、レベルの増加）（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または自己分泌／傍分泌シグナル伝達の調節不全による哺乳類細胞における野生型ＳＯＳ１の発現の増加を指す。別の例として、ＳＯＳ１遺伝子、ＳＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＳＯＳ１遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＳＯＳ１タンパク質をコードするＳＯＳ１遺伝子の変異であり得る。

【０８９９】

ＳＯＳ１阻害剤の非限定的な例は、参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ公開第２０１８／１１５３８０号に記載されている。ＳＯＳ１阻害剤のさらなる例は、当該技術分野で既知である。

【０９００】

マルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）の非限定的な例には、ダサチニブおよびスニチニブが挙げられる。

【０９０１】

いくつかの実施形態では、治療期間は、少なくとも約７日（例えば、少なくともまたは約８日、少なくともまたは約９日、少なくともまたは約１０日、少なくともまたは約１１日、少なくともまたは約１２日、少なくともまたは約１３日、少なくともまたは約１４日、少なくともまたは約１５日、少なくともまたは約１６日、少なくともまたは約１７日、少なくともまたは約１８日、少なくともまたは約１９日、少なくともまたは約２０日、少なくともまたは約２１日、少なくともまたは約２２日、少なくともまたは約２３日、少なくともまたは約２４日、少なくともまたは約２５日、少なくともまたは約２６日、少なくともまたは約２７日、少なくともまたは約２８日、少なくともまたは約２９日、少なくともまたは約３０日）であり、ＦＧＦＲ阻害剤は、ＪＮＪ－４２７５６４９３であり、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１日用量の約６ｍｇ～約１２ｍｇ（例えば、約６ｍｇ～約１１ｍｇ、約１０ｍｇ、約９ｍｇ、約８ｍｇまたは約７ｍｇ；約７ｍｇ～約１２ｍｇ、約１１ｍｇ、約１０ｍｇ、約９ｍｇまたは約８ｍｇ；約８ｍｇ～約１２ｍｇ、約１１ｍｇ、約１０ｍｇまたは約９ｍｇ；約９ｍｇ～約１２ｍｇ、約１１ｍｇまたは約１０ｍｇ；約１０ｍｇ～約１２ｍｇまたは約１１ｍｇ；または約１１ｍｇ～約１２ｍｇ）が、治療期間にわたって患者に投与される。

【０９０２】

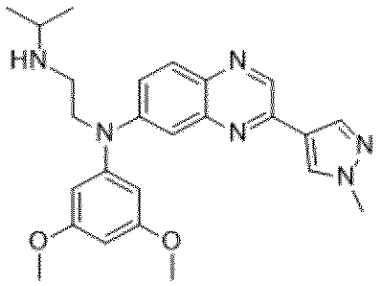
いくつかの実施形態では、治療期間は、少なくとも約２１日（例えば、少なくともまたは約２２日、少なくともまたは約２３日、少なくともまたは約２４日、少なくともまたは約２５日、少なくともまたは約２６日、少なくともまたは約２７日、少なくともまたは約２８日、少なくともまたは約２９日、少なくともまたは約３０日、少なくともまたは約３１

日、少なくともまたは約３２日、少なくともまたは約３３日、少なくともまたは約３４日、少なくともまたは約３５日、少なくともまたは約３６日、少なくともまたは約３７日、少なくともまたは約３８日、少なくともまたは約３９日、または少なくともまたは約４０日）であり、第１のＦＧＦＲは、ＢＧＪ３９８であり、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１日用量の約５０ｍｇ～約１２５ｍｇ（例えば、約５０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ、約８５ｍｇ、約８０ｍｇ、約７５ｍｇ、約７０ｍｇ、約６５ｍｇまたは約５５ｍｇ；約５５ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ、約８５ｍｇ、約８０ｍｇ、約７５ｍｇ、約７０ｍｇ、約６５ｍｇまたは約６０ｍｇ；約６０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ、約８５ｍｇ、約８０ｍｇ、約７５ｍｇ、約７０ｍｇまたは約６５ｍｇ；約６５ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ、約８５ｍｇ、約８０ｍｇ、約７５ｍｇまたは約７０ｍｇ；約７０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ、約８５ｍｇまたは約７５ｍｇ；約７５ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ、約８５ｍｇまたは約８０ｍｇ；約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇまたは約８５ｍｇ；約８５ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇまたは約９０ｍｇ；約９０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇまたは約９５ｍｇ；約９５ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇまたは約１００ｍｇ；約１００ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇまたは約１０５ｍｇ；約１０５ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇまたは約１１０ｍｇ；約１１０ｍｇ～約１２０ｍｇまたは約１１５ｍｇ；または約１１５ｍｇ～約１２０ｍｇ）が、治療期間にわたって患者に投与される。

【０９０３】

（ａ）ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された患者に、治療期間にわたって第１のＦＧＦＲ阻害剤を１回以上投与することと、（ｂ）治療期間後に患者から得られた血液、血清、または血漿を含む生体試料中のリン酸塩のレベルを決定することと、（ｃ）参照レベルのリン酸塩と比較して、生体試料中のリン酸塩の高いレベルを有する患者を選択することと、（ｄ）選択された患者への、第１のＦＧＦＲ阻害剤の投与を中止し、治療有効量の本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらを含む薬学的組成物の投与を開始することとを含む、対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法も提供される。特定の実施形態では、治療期間は少なくとも７日である。他の実施形態では、治療期間は少なくとも２１日である。特定の実施形態では、第１のＦＧＦＲ阻害剤は、ＪＮＪ－４２７５６４９３またはＢＧＪ３９８である。例として、第１のＦＧＦＲ阻害剤は、ＪＮＪ－４２７５６４９３であり得、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１日用量の６ｍｇ～１２ｍｇが、治療期間（例えば、７日間）にわたって患者に投与される。別の例として、第１のＦＧＦＲ阻害剤は、ＢＧＪ３９８であり得、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１日用量の５０ｍｇ～１２５ｍｇが、治療期間（例えば、２１日間）にわたって患者に投与される。特定の実施形態では、患者は、治療期間にわたって治療有効量のリン結合剤を投与される。特定の実施形態では、ステップ（ｄ）は、選択された患者へのリン結合剤の投与を中止することをさらに含む。特定の実施形態では、ステップ（ｄ）は、治療期間にわたって患者に投与されるリン結合剤の用量と比較して、選択された患者に減少した用量のリン結合剤を投与することをさらに含む。ＪＮＪ－４２７５６４９３（エルダフィチニブ）は、ＪＮＪ－４９３としても知られており、以下の系統名、Ｎ１－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ２－イソプロピル－Ｎ１－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）エタン－１，２－ジアミンおよび以下の構造：

【化８５】

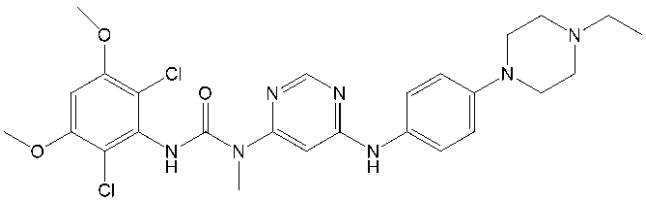


を有する。

【０９０４】

ＢＧＪ３９８（インフィグラチニブ）は、以下の系統名、３－（２，６－ジクロロ－３，５－ジメトキシフェニル）－１－（６－（（４－（４－エチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－メチル尿素および以下の構造：

【化８６】



を有する。

【０９０５】

（ａ）ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有するとして患者を選択、特定、または診断することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することとを含む、患者におけるＦＧＦＲ関連がんの寛解時間を増加させる方法も提供される。治療有効量の式Ｉの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有する患者に投与することを含む、患者におけるＦＧＦＲ関連がんの寛解時間を増加させる方法も提供される。

【０９０６】

患者におけるＦＧＦＲ関連がんの寛解時間を増加させる方法のいずれかのいくつかの例では、寛解時間の増加は、対照患者（例えば、同じまたは同様のタイプのＦＧＦＲ関連がんを有する患者または患者の集団）と比較される。いくつかの例では、患者はまだ寛解していない。他の例では、患者はすでに寛解している。いくつかの例では、寛解の増加は統計的に有意な増加である。いくつかの例では、寛解時間の増加は、約１日～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月、約６ヶ月、約４ヶ月、約２ヶ月、約１ヶ月または約２週；約２週～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月、約６ヶ月、約４ヶ月、約２ヶ月または約１ヶ月；約１ヶ月～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月、約６ヶ月、約４ヶ月または約２ヶ月；約２ヶ月～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年

、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月、約６ヶ月または約４ヶ月；約４ヶ月～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月または約８ヶ月；約８ヶ月～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年または約１０ヶ月；約１０ヶ月～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年または約１年；約１年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年または約１．５年；約１．５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年；約２年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年または約２．５年；約２．５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年または約３年；約３年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年または約３．５年；約３．５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年または約４年；約４年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年または約４．５年；約４．５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年または約５年；約５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年または約５．５年；約５．５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年または約６年；約６年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年または約６．５年；約６．５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年または約７年；約７年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年または約７．５年；約７．５年～約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年または約８年；約８年～約１０年、約９．５年、約９年または約８．５年；約８．５年～約１０年、約９．５年または約９年；約９年～約１０年または約９．５年；あるいは約９．５年～約１０年である（例えば、参照患者（例えば、同じまたは同様のタイプのＦＧＦＲ関連がんを有する患者または患者の集団）と比較して）。

【０９０７】

患者におけるＦＧＦＲ関連がんの寛解時間を増加させるのに使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。患者におけるＦＧＦＲ関連がんの寛解時間を増加させるための薬品の製造における、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。

【０９０８】

患者が寛解しているかどうかを決定するための方法は、当業者に知られている。例えば、患者の体のＰＥＴスキャン、ＭＲＩ、ＣＴスキャン、超音波、およびＸ線を取得することができ、そのようなデータを使用して、患者が寛解しているかどうかを決定することができる。いくつかの例では、診断テストを患者からの試料（例えば、血液試料または生検）に対して実行されて、患者がまだ寛解状態にあるかどうかを決定することができる。

【０９０９】

ＦＧＦＲ関連がんを有するとして患者を選択、診断、または特定することと、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして患者を選択、診断、または特定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することとを含む、ＦＧＦＲ関連がんを有する患者の生存期間を延長する方法も提供される。ＦＧＦＲ関連がんを有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、ＦＧＦＲ関連がんを有する患者の生存期間を延長する方法も提供される。ＦＧＦＲ関連がんを有する対象の生存期間を延長する方法のいずれかのいくつかの実施形態では、生存期間の延長は、対照患者（例えば、同じまたは同様のタイプのＦＧＦＲ関連がんを有する患者または患者の集団）と比較される。いくつかの例では、患者は、ＦＧＦＲ関連がんの初期ステージ（例えば、ステージ１または２）を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は、ＦＧＦＲ関連がんの後期ステージ（例えば、ステージ３または４）を有し得る。いくつかの例では、生存期間の延長は、統計的に有意な延長である。いくつかの例では、生存期間の延長は、約１日～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月、約６ヶ月、約４ヶ月、約２ヶ月または約２週、約２週～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月、約６ヶ月、約４ヶ月、約２ヶ月または約１ヶ月；約１ヶ月～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月、約６ヶ月、約４ヶ月または約２ヶ月、約２ヶ月～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月または約４ヶ月；約４ヶ月～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年、約１０ヶ月、約８ヶ月または約６ヶ月、約６ヶ月～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年、約１年または約１０ヶ月、約１０ヶ月～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年

、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年、約２年、約１．５年または約１年；約４０年までの約１年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年または約１．５年、約１．５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年、約３年、約２．５年または約２年、約２年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年、約３．５年または約３年；約３年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年、約４年または約３．５年、約３．５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年、約４．５年または約４年、約４年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年、約５．５年、約５年または約４．５年、約４．５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年または約５．５年、約５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年、約６．５年、約６年または約６年、約６年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、約７年または約６．５年、約６．５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年、約７．５年、または、７年、約７年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年、約８．５年、約８年または約７．５年、約７．５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約

１０年、約９．５年、約９年、約８．５年または約８年；約８年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年、約９年または約８．５年；約８．５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年、約１０年、約９．５年または約９年；約９年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年または約９．５年；約９．５年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年、約１２年または約１０年、約１０年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年、約１４年または約１２年、約１２年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年、約１６年または約１４年、約１４年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年、約１８年または約１６年、約１６年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年、約２０年または約１８年、約１８年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年、約２２年または約２０年、約２０年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年、約２６年、約２４年または約２２年、約２２年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年、約２８年または約２６年、約２６年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年、約３０年または約２８年、約２８年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年、約３２年または約３０年、約３０年～約４０年、約３８年、約３６年、約３４年または約３２年、約３２年～約４０年、約３８年、約３６年または約３４年、約３４年～約４０年、約３８年または約３６年、約３６年～約４０年または約３８年、あるいは約３８年～約４０年である（例えば、参照患者（例えば、同じまたは同様のタイプのＦＧＦＲ関連がんを有する患者または患者の集団）と比較して）。

【０９１０】

ＦＧＦＲ関連がんを有する患者の生存期間を延長するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。ＦＧＦＲ関連がんを有する患者の生存期間を延長するための薬品の製造のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。

【０９１１】

耐性がん細胞（例えば、耐性ＦＧＦＲ関連がん細胞（表ＢＥに列挙される１つ以上の点変異を有するとして特定されたがん細胞））を有するとして患者を選択、特定、または診断することと、選択、特定、または診断された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することとを含む、抗がん剤に対する耐性がん細胞の感受性を増加させる方法も提供される。抗がん剤に対する耐性がん細胞を有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、抗がん剤に対する耐性がん細胞の感受性を増加させる方法も提供される。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態は、患者への抗がん剤の投与をさらに含む。そのような例では、抗がん剤は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と共に投与され得る。いくつかの例では、抗がん剤は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と同時に実質的に投与することができる。いくつかの例では、式Ｉの化合物の第１の用量は、抗がん化合物の第１の用量の前に投与される。いくつかの例では、抗がん化合物の第１の用量は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の第１の用量の前に投与される。いくつか

の例では、抗がん剤に対する耐性がん細胞の感受性の増加は、抗がん剤のみと接触した場合の耐性がん細胞の成長および／または増殖の速度と比較して、抗がん剤および本明細書に記載の少なくとも１つの化合物と接触した場合の耐性がん細胞において、約１％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％、約２％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％、約３％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％、約５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％または１０％、約１０％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％、約５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％または１５％、約１５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％、約５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％または２０％、約２０％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％または２０％、約２５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％または２５％、約２５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％または３０％、約３０％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％または３５％、約３５％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％または４０％、約４０％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％または４５％、約４５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％または５０％、約５０％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％または５５％、約５５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％または６０％、約６０％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％または６５％、約６５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または７０％、約７０％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％または７５％、約７５％～約１００％、９５％、９０％、８５％または８０％、約８０％～約１００％、９５％、９０％または８５％、約８５％～約１００％、９５％または９０％、約９０％～約１００％または９５％、あるいは約９５％～約１００％の間の成長および／または増殖の速度の減少をもたらし得る。

【０９１２】

治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、抗がん剤に対する獲得耐性を発症または有する危険性のある患者に投与することを含む、抗がん剤に対する獲得耐性を逆転または予防するための方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、患者は、ある用量の抗がん剤を投与される（例えば、ある用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が患者に投与されるのと実質的に同時に）。

【０９１３】

個体における抗がん剤に対するがん耐性の発症を遅延させるおよび／または予防するための方法であって、個体に、（ａ）有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｂ）有効量の抗がん剤を同時に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【０９１４】

抗がん剤に対する耐性を発症する可能性が高いがんを有する対象を治療する方法であって、個体に、（ａ）有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および（ｂ）有効量の抗がん剤を同時に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【０９１５】

いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤（例えば、式ＩではないＦＧＦＲ阻害剤）による治療は、対象において血清リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）を引き起こし得る。理論に拘束されることなく、ＦＧＦＲ１の阻害は、ＦＧＦ２３シグナル伝達を遮断することにより、血清リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）を引き起こすと考えられている（例えば、Ｏｒｎｉｔｚ ａｎｄ Ｉｔｏｈ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｄｉｓｃｉｐ Ｒｅｖ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ，４（３）：２１５－２６６，２０１５；Ｅｒｂｅｎ ａｎｄ Ａｎｄｒｕｋｈｏｖａ，Ｂｏｎｅ，１００：６２－６２，２０１７を参照のこと）。上昇したリン酸塩レベルは、例えば第１のＦＧＦＲ１阻害剤の第１の用量の投与前の、より早い時点と比較して決定することができる。上昇したリン酸塩レベルは、第１のＦＧＦＲ１阻害剤の１回以上の用量の投与後、例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量の投与後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日に決定することができる。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＦＧＦＲ２活性、ＦＧＦＲ３活性、またはＦＧＦＲ４活性のうちの少なくとも１つＦＧＦＲ１活性を有するＦＧＦＲ阻害剤である。例えば、第１のＦＧＦＲ阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有することができる。上昇したリン酸塩レベルはまた、例えば、上昇したリン酸塩レベルが少なくともまたは約５．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約６．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約６．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約７．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約７．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約８．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約８．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約９．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約９．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１０．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１１ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１１．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１２ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１２．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１３ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１３．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１４ｍｇ／ｄＬ、あるいは少なくともまたは約１５ｍｇ／ｄＬであり得る参照値と比較して決定することができる。

【０９１６】

いくつかの実施形態では、対象（例えば、対象）における上昇した血清リン酸塩レベル（

例えば、高リン血症）の存在は、特定の治療期間（例えば、本明細書に記載の治療期間のいずれか）の後に対象から得られた血液、血清、または血漿（例えば、末梢血）を含む生体試料中のリン酸塩のレベルを測定することによって決定され得る。末梢血中のリン酸塩レベルの決定は、当該技術分野で知られている従来の方法を使用して達成することができる（例えば、ロシュリン試薬を利用するＭａｙｏ　Ｃｌｉｎｉｃ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓによって提供される血清リン酸塩試験（Ｒｏｃｈｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．；試験は、リン酸塩とモリブデン酸アンモニウムとの反応に基づいて、リンモリブデン酸アンモニウムを形成する（還元なし））を参照のこと）。

【０９１７】

特定の実施形態では、対象（例えば、第１のＦＧＦＲ１阻害剤で治療された対象）によって示される血清リン酸塩レベルは、少なくともまたは約５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約５．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約６．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約６．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約７．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約７．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約８．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約８．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約９．０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約９．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１０ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１０．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１１ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１１．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１２ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１２．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１３ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１３．５ｍｇ／ｄＬ、少なくともまたは約１４ｍｇ／ｄＬ、あるいは少なくともまたは約１５ｍｇ／ｄＬであり得る。いくつかの実施形態では、リン酸塩の参照レベルは、健康な対象におけるレベルまたは健康な対象の集団における平均レベル（例えば、約２．０ｍｇ／ｄＬ～約５．０ｍｇ／ｄＬ、例えば約２．５ｍｇ／ｄＬ～約４．５ｍｇ／ｄＬの血清リン酸塩レベルを有する対象のような、血清リン酸塩レベル（例えば、高リン血症）が上昇していない対象またはリン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）を発症する危険性がない対象）であり得る。

【０９１８】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法を使用してリン酸塩レベルが上昇した対象（例えば、第１のＦＧＦＲ１阻害剤で治療された対象）はまた、（ｉ）生体試料中の少なくともまたは約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}（例えば、少なくともまたは約５２ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約５４ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約５６ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約５８ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約６０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約６２ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約６４ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約６６ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約６８ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約７０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約７２ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約７４ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約７６ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約７８ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約８０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約８２ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約８４ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約８６ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約８８ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくとも約９０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約９２ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約９４ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくともまたは約９６ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、少なくとも約９８ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}、あるいは少なくとも約１００ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}）のリン酸カルシウム生成物（ｍｇ／ｄＬの血清カルシウム×ｍｇ／ｄＬの血清リン酸塩）、および（ｉｉ）生体試料中のグレード１以上（例えば、グレード２、グレード３）の血清クレアチニンレベルの一方または両方を示すことができる。血液、血清、または血漿を含む生体試料のカルシウムレベルを決定するための例示的なアッセイは、ＢｉｏＶｉｓｉｏｎ　Ｉｎｃ．（Ｍｉｌｐｉｔａｓ，ＣＡ）およびＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）から市販されている。血液、血清、または血漿を含む生体試料のクレアチニンレベルを決定するための例示的なアッセイは、ＢｉｏＶｉｓｉｏｎ　Ｉｎｃ．（Ｍｉｌｐｉｔａｓ，ＣＡ）およびＤｉａｚｙｍｅ（Ｐｏｗａｙ，ＣＡ）から市販されている。いくつかの実施形態では、対象は、約７．０ｍｇ／ｄＬを超える血清リン酸塩レベル（例えば、リン酸塩低下療法にも関わらず、７日を超え

て持続する７ｍｇ／ｄＬを超える血清リン酸塩レベル）を示すことができる。いくつかの実施形態では、対象は、約９．０ｍｇ／ｄＬを超える血清リン酸塩レベル（例えば、リン酸塩低下療法にも関わらず、任意の期間約９．０ｍｇ／ｄＬを超える血清リン酸塩レベル）を示す。さらに他の実施形態では、対象は、約１０．０ｍｇ／ｄＬを超える血清リン酸塩レベル（例えば、任意の期間約１０．０ｍｇ／ｄＬを超える血清リン酸塩レベル）を示す。

【０９１９】

これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、リン結合剤（例えば、本明細書に記載されているか、または当該技術分野で既知である例示的なリン結合剤のいずれか）を投与することができる。これらの方法のいくつかの実施形態では、リン結合剤は、セベラマー塩酸塩である。これらの方法のいくつかの実施形態では、リン結合剤（例えば、セベラマー塩酸塩）の投与は、約０．１ｇ～約２．０ｇ（例えば、約０．１ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇ、約１．１ｇ、約１．０ｇ、約０．９ｇ、約０．８ｇ、約０．７ｇ、約０．６ｇ、約０．５ｇまたは約０．４ｇ；約０．４ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇ、約１．１ｇ、約１．０ｇ、約０．９ｇ、約０．８ｇ、約０．７ｇ、約０．６ｇまたは約０．５ｇ；約０．５ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇ、約１．１ｇ、約１．０ｇ、約０．９ｇ、約０．８ｇまたは約０．７ｇ；約０．６ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇ、約１．１ｇ、約１．０ｇ、約０．９ｇ、約０．８ｇまたは約０．７ｇ；約０．７ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇ、約１．１ｇ、約１．０ｇ、約０．９ｇまたは約０．８ｇ；約０．８ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇ、約１．１ｇ、約１．０ｇまたは約０．９ｇ；約０．９ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇ、約１．１ｇまたは約１．０ｇ；約１．０ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇ、約１．２ｇまたは約１．１ｇ、約１．１ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇ、約１．３ｇまたは約１．２ｇ；約１．２ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇ、約１．４ｇまたは約１．３ｇ、約１．３ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇ、約１．５ｇまたは約１．４ｇ、約１．４ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇ、約１．６ｇまたは約１．５ｇ、約１．５ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．約１．７ｇまたは約１．６ｇ、約１．６ｇ～約１．９ｇ、約１．８ｇ．または約１．７ｇ；約１．７ｇ～約２．０ｇ、約１．９ｇまたは約１．８ｇ、約１．８ｇ～約２．０ｇまたは約１．９ｇ；あるいは約１．９ｇ～約２．０ｇ）のリン結合剤の総日投与であり得る。

【０９２０】

いくつかの実施形態では、対象は、参照レベルのリン酸塩（例えば、本明細書に記載のリン酸塩の参照レベルのいずれか）と比較して、治療薬（例えば、リン結合剤、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むまたは含まない第１のＦＧＦＲ１阻害剤）の投与開始後１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日（１週）、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日（２週）、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、

２８日、２９日、３０日、３１日、３２日、３３日、３４日、３５日、３６日、３７日、３８日、３９日、４０日、４１日、４２日、４３日、４４日、４５日、４６日、４７日、４８日、４９日、５０日、５１日、５２日、５３日、５４日、５５日、５６日、５７日、５８日、５９日、６０日、６１日、６２日、６３日、６４日、６５日、６６日、６７日、６８日、６９日、７０日、７１日、７２日、７３日、７４日、７５日、７６日、７７日、７８日、７９日、８０日、８１日、８２日、８３日、８４日、８５日、８６日、８７日、８８日、８９日、９０日、９１日、９２日、９３日、９４日、９５日、９６日、９７日、９８日、９９日または１００日で、対象から得られた血液、血清、または血漿を含む１つ以上（例えば、２、３、４、５、または６）の試料において、ほぼ同じまたは減少したレベルのリン酸塩を有すると決定される。

【０９２１】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のリン結合剤を投与される。リン結合剤の非限定的な例としては、アルミニウム塩（例えば、ＡｌｕｃａｐｓおよびＢａｓａｌｊｅｌ）、炭酸カルシウム（例えば、ＣａｌｃｉｃｈｅｗおよびＴｉｔｒａｌａｃ）、酢酸カルシウム（例えば、Ｌｅｎａｌ　ＡｃｅおよびＰｈｏｓＬｏ）、セベラマー塩酸塩（例えば、ＲｅｎｅｇｅｌまたはＲｅｎｖｅｌａ）、および炭酸ランタン（例えば、ホスレノール）が挙げられる。リン結合剤は、約２．０ｇ～約５．０ｇ（例えば、約２．０ｇ～約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇ、約４．０ｇ、約３．８ｇ、約３．６ｇ、約３．４ｇ、約３．２ｇ、約３．０ｇ、約２．８ｇ、約２．６ｇまたは約２．２ｇ；約２．２ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇ、約４．０ｇ、約３．８ｇ、約３．６ｇ、約３．４ｇ、約３．２、約３．０ｇ、約２．８ｇまたは約２．６ｇ、約２．６ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇ、約４．０ｇ、約３．８ｇ、約３．６ｇ、約３．４ｇ、約３．２、約３．０ｇまたは約２．８ｇ、約２．８ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇ、約４．０ｇ、約３．８ｇ、約３．６ｇ、約３．４ｇ、約３．２または約３．０ｇ；約３．０ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇ、約４．０ｇ、約３．８ｇ、約３．６ｇ、約３．４ｇまたは約３．２ｇ、約３．２ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇ、約４．０ｇ、約３．８ｇ、約３．６ｇまたは約３．４ｇ、約３．４ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇ、約４．０ｇまたは約３．８ｇ、約３．６ｇ、約３．６ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇ、約４．２ｇまたは約４．０ｇ、約４．０ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇ、約４．４ｇまたは約４．２ｇ、約４．２ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇ、約４．６ｇまたは約４．４ｇ、約４．４ｇ～約５．０ｇ、約４．８ｇまたは約４．６ｇ、約４．６ｇ～約５．０ｇまたは約４．８ｇ、あるいは約４．８ｇ～約５．０ｇ）の総１日用量で投与され得る。本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、この方法は、リン結合剤を対象に投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、この方法は、対象へのリン結合剤の投与を中止すること、または対象にリン結合剤の投与を中止するように指示することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、この方法は、対象に以前に投与されたリン結合剤の用量と比較して、対象に減少した用量のリン結合剤を投与することをさらに含む。

【０９２２】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、リン結合剤を投与されない。

【０９２３】

対象が上昇した血中リン酸塩レベルを有する場合に有用な方法を以下に記載する。例えば、リン酸塩レベルの上昇およびＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載または当該技

術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）示す対象を特定することと、特定された対象に、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、がんを有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、特定ステップは、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す対象を特定することを含む。式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、リン酸塩レベルの上昇およびＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載または当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有すると特定された対象を治療する方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、特定された対象はまた、（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す。いくつかの実施形態では、リン酸塩レベルの上昇の実証は、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量の投与後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約１日～約１２日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９２４】

例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくと

も約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９２５】

例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、お

よび１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中

）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９２６】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．

０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９２７】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、Ａ

ＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９２８】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン

酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ３に対して少なくとも約３倍選択的である。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、ＦＧＦＲ１よりもＦＧＦＲ２に対して少なくとも約３倍選択的である。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２）日に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液

試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９２９】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５

ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３０】

例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８

、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３１】

例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、または対象からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許

容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎ

Ｍ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３２】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約

１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２）日に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３３】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを

決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約

２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３４】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約

９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３５】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、また

は追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^2／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物を投与することを含む場合、方法は、（ｆ）対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^2／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ

、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３６】

例えば、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載または当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有し、上昇したリン酸塩レベルを以前に示した対象を特定することと、特定された対象に、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、がんを有する対象を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物の投与後、方法は、対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、リン酸塩レベルの上昇の実証は、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量の投与後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約１日～約１２日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３７】

１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を以前に投与され、上昇したリン酸塩レベルを以前に示した対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物の投与後、方法は、対象からの試料が、対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、

デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リン酸塩レベルの上昇の実証は、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量の投与後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約１日～約１２日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３８】

１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を以前に投与され、上昇したリン酸塩レベルを以前に示した対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて、対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の化合物の投与後、方法は、対象からの試料が、対象からの試料が上昇したリン酸塩レベルを示さないことをさらに決定する。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リン酸塩レベルの上昇の実証は、第１のＦＧＦＲ阻害剤の１回以上の用量の投与後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約１日～約１２日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日

～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。

【０９３９】

例えば、リン酸塩レベルの上昇およびＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載または当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を示す対象を特定することと、特定された対象に、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、がんを有する対象を治療する方法が本明細書に提供され、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後、対象は、リン酸塩レベルの上昇を示さない。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。いくつかの実施形態では、特定ステップは、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す対象を特定することを含む。式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、リン酸塩レベルの上昇およびＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載または当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有すると特定された対象を治療する方法も本明細書に提供され、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後、対象は、リン酸塩レベルの上昇を示さない。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤は、ＦＧＦＲ１阻害剤ではない。いくつかの実施形態では、特定された対象はまた、（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す。いくつかの実施形態では、リン酸塩レベルの上昇の実証は、第１のＦＧＦＲ１阻害剤の１回以上の用量の投与後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約１日～約１２日、約２日

～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベルの実証は、式Ｉの化合物の１回以上の用量の投与後約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間に行われる。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４０】

例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）対象からの試料中のＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８

７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^2／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４１】

例えば、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、ａ）対象からの試料中のＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^2／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^2／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４

８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４２】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いく

つかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ２／ｄＬ２のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４３】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中において、１つ以上の表ＢＡの融合タンパク質および／または１つ以上の表ＢＣのＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は

、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビ

トロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４４】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは

１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４５】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連がんの治療を必要とする患者においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３を検出することと、（ｂ）治療有効量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すかどうかを決定すること、一定期間後に、（ｄ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示す場合、実施例１～１３５、１３７～１４６、および１４８～１９６から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単独療法として、または追加の療法もしくは治療剤と併せて、対象に投与すること、または（ｅ）対象から得られた試料が、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示さない場合、追加用量のステップ（ｂ）の第１のＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）のＦＧＦＲ１阻害剤は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）の試料は、血液試料である。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ステップ（ｂ）は、対象にリン結合剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）は、ステップ（ｂ）の後約１日～約１２日（例えば、約１日～約２日、約１日～約３日、約１日～約４日、約１日～約５日、約１日～約６日、約１日～約７日、約１日～約８日、約１日～約９日、約１日～約１０日、約１日～約１１日、約２日～約１２日、約３日～約１２日、約４日～約１２日、約５日～約１２日、約６日～約１２日、約７日～約１２日、約８日～約１２日、約９日～約１２日、約１０日～約１２日、約１１日～約１２日、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日または約１２日）に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ｃ）とステップ（ｄ）との間の期間は、約１日、約１．５日、約２

日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、約１．５年、約２年、約３年、約４年、約５年、約６年、約７年、約８年、約９年、約１０年、約１２年、約１４年、約１６年、約１８年、約２０年、約２２年、約２４年、約２６年、約２８年、約３０年、約３５年、約４０年または約５０年である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、少なくとも約５ｍｇ／ｄＬ（例えば、少なくとも約５．５ｍｇ／ｄＬ、６．０ｍｇ／ｄＬ、６．５ｍｇ／ｄＬ、７．０ｍｇ／ｄＬ、７．５ｍｇ／ｄＬ、８．０ｍｇ／ｄＬ、８．５ｍｇ／ｄＬ、９．０ｍｇ／ｄＬ、９．５ｍｇ／ｄＬまたは１０．０ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）である。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルの実証は、上昇したリン酸塩レベルならびに（ｉ）少なくとも約５０ｍｇ^{2}／ｄＬ^{2}のリン酸カルシウム生成物および（ｉｉ）グレード１以上の血清クレアチニンレベルのうちの少なくとも１つを示すことを含む。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルは、同じ対象からの初期の試料（例えば、１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ１阻害剤の投与前）と比較して示されている。いくつかの実施形態では、第１のＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて約５００ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４６】

対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与後、対象からの試料が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物の投与後にＦＧＦＲ関連がんを有する第２の対象からの試料のリン酸塩レベルよりも低いリン酸塩レベルを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物の化合物ではない化合物は、ＦＧＦＲ１阻害剤である。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、対象からの試料および第２の対象からの試料は、血液試料である。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、式Ｉの化合物の１回以上の用量を対象に投与した後、約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週または約４週で採取される。いくつかの実施形態では、第２の対象からの試料は、式Ｉの化合物ではない化合物の１回以上の用量を対象に投与した後、約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週または約４週で採取される。いくつかの実施形態では、対象からの試料および第２の対象からの試料は、それぞれ、式Ｉの化合物また式Ｉの化合物ではない化合物の１回以上の用量を対象に投与した後、ほぼ同じ時間に採取される。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルを示す。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あ

るいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルを示す。いくつかの実施形態では、この方法は、対象に投与されるＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減すること、対象へのＦＧＦＲ１の投与を中止すること、または対象にＦＧＦＲ１阻害剤を投与しないことをさらに含む。

【０９４７】

対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供され、式Ｉの化合物の投与後、対象からの試料は、上昇した血清リン酸塩レベルを示さない。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、血液試料である。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、式Ｉの化合物の１回以上の用量を対象に投与した後、約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週間、約３週間、または約４週間で採取される。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、上昇したリン酸塩レベルではないリン酸塩レベル（例えば、血液試料中）は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルである。いくつかの実施形態では、この方法は、対象に投与されるＦＧＦＲ１阻害剤の用量を減らすこと、対象へのＦＧＦＲ１の投与を中止すること、または対象にＦＧＦＲ１阻害剤を投与しないことをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９４８】

ＦＧＦＲ関連がんを有する対象における血清リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）の危険性を低減する方法も提供され、この方法は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、対象に投与されるＦＧＦＲ１阻害剤の用量を減らすこと、対象へのＦＧＦＲ１の投与を中止すること、または対象にＦＧＦＲ１阻害剤を投与しないことをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。

【０９４９】

ＦＧＦＲ１阻害剤で治療されているＦＧＦＲ関連がんを有する対象における上昇した血清リン酸塩レベル（例えば、高リン血症）を逆転させる方法であって、（ａ）ＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減するか、または投与を中止することと、（ｂ）式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む、方法も本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２００からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイ

において５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。対象におけるＦＧＦＲ関連がんを治療する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与後、対象からの試料が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物の投与後にＦＧＦＲ関連がんを有する第２の対象からの試料のリン酸塩レベルよりも低いリン酸塩レベルを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物の化合物ではない化合物は、ＦＧＦＲ１阻害剤である。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物は、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、Ｂ－７０１、ＢＡＹ１１７９４７０、ＢＡＹ１１８７９８２、ＢＧＪ３９８、ブリバニブ、デビオ１３４７、ドビチニブ、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ、ＦＰＡ１４４、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ３０７６２２６、ＭＡＸ－４０２７９、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、ロガラチニブ、スルファチニブ、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない化合物は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。いくつかの実施形態では、対象からの試料および第２の対象からの試料は、血液試料である。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、式Ｉの化合物の１回以上の用量を対象に投与した後、約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週または約４週で採取される。いくつかの実施形態では、第２の対象からの試料は、式Ｉの化合物ではない化合物の１回以上の用量を対象に投与した後、約６時間、約１２時間、約１８時間、約１日、約１．５日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約２週、約３週または約４週で採取される。いくつかの実施形態では、対象からの試料および第２の対象からの試料は、それぞれ、式Ｉの化合物また式Ｉの化合物ではない化合物の１回以上の用量を対象に投与した後、ほぼ同じ時間に採取される。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、約２．５～約４．５ｍｇ／ｄＬ（例えば、約２．５～約３．０ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約３．５ｍｇ／ｄＬ、約２．５～約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ、約３．５～約４．５ｍｇ／ｄＬまたは約４．０～約４．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルを示す。いくつかの実施形態では、対象からの試料は、約５ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、約４．５ｍｇ／ｄＬ、約４．０ｍｇ／ｄＬ、約３．５ｍｇ／ｄＬ、または約３．０ｍｇ／ｄＬ未満、あるいは約２．５ｍｇ／ｄＬ）のリン酸塩レベルを示す。いくつかの実施形態では、この方法は、対象に投与されるＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減すること、対象へのＦＧＦＲ１の投与を中止すること、または対象にＦＧＦＲ１阻害剤を投与しないことをさらに含む。

【０９５０】

対象におけるＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を治療する方法であって、治療有効用量の式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物を、少なくとも８日間の治療期間にわたって、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に投与することを含む方法も本明細書に提供され、対象は、リン酸塩の参照レベル（例えば、本明細書に記載のリン酸塩の参照レベルのいずれか）と比較して、治療期間にわたって、対象から得られた血液、血清、または血漿を含む１つ以上の試料において、ほぼ同一または上昇したリン酸塩のレベルを有すると決定される。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断される。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態は、本明細書に記載のまたは当該技術分野の既知の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして対象を特定または診断することをさらに含み得る。いくつかの実施

形態では、少なくとも８日の治療期間は、本明細書に記載の例示的な治療期間（または治療期間の範囲）のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、１日用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物（例えば、本明細書に記載の薬学的組成物のいずれか）を、治療期間にわたって投与される。

【０９５１】

治療有効用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に投与することを含む、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を治療する方法も提供され、対象は、リン結合剤（例えば、本明細書で記載のまたは当該技術分野で既知のリン結合剤のいずれか）を投与されない。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断される。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態は、本明細書に記載のまたは当該技術分野の既知の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして対象を特定または診断することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、対象は、１日用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される。

【０９５２】

治療有効用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に投与することを含む、対象におけるＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の任意のＦＧＦＲ関連がん）を治療する方法も本明細書に提供され、対象は、リン結合剤（例えば、本明細書で記載のリン結合剤のいずれか、例えば、塩酸セベラマー）をさらに投与される。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態は、本明細書に記載のまたは当該技術分野の既知の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして対象を特定または診断することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、対象は、１日用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される。

【０９５３】

（ａ）ＦＧＦＲ関連疾患（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有すると特定または診断された対象に、治療期間にわたって１回以上の用量の第１のＦＧＦＲ阻害剤を投与することと、（ｂ）治療期間後に対象から得られた血液、血清、または血漿を含む試料中のリン酸塩のレベルを決定することと、（ｃ）参照レベルのリン酸塩と比較して、生体試料中のリン酸塩の高いレベルを有する対象を選択することと、（ｄ）選択された対象への、第１のＦＧＦＲ阻害剤の投与を中止し（または選択された対象に投与を中止するように指示し）、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬品または組成物（例えば、本明細書に記載の医薬品または組成物のいずれか）の投与を開始することとを含む、対象におけるＦＧＦＲ関連疾患（例えば、ＦＧＦＲ関連がん、例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を治療する方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連疾患（例えば、ＦＧＦＲ関連がん）を有するとして対象を特定または診断することをさらに含み得る。

【０９５４】

対象への第１のＦＧＦＲ阻害剤の投与は、有害作用を引き起こし得る。いくつかの実施形態では、有害作用としては、食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎のうちの１つ以上を挙げることができる。したがって、本明細書で提供されるのは、第１のＦＧＦＲ阻害剤が有害作用を引き起こす場合に有用な方法である。

【０９５５】

治療有効用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、ＦＧＦＲ関連がんを有すると特定または診断された対象に投与することを含む、ＦＧＦＲ関連がん（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＦＧＦＲ関連がんのいずれか）を有する対象を治療する方法が提供され、対象は、治療期間にわたって、または治療期間後に、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５）の食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎を経験していないか、または経験する可能性が低い（例えば、同じＦＧＦＲ関連がんを有し、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない治療有効用量のＦＧＦＲ阻害剤を投与した対象または対象の集団と比較して）。これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態は、本明細書に記載のまたは当該技術分野の既知の方法のいずれかを使用して、ＦＧＦＲ関連がんを有するとして対象を特定または診断することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、対象は、１日用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される。

【０９５６】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、対象は、式Ｉの化合物を投与され、リン結合剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のリン結合剤のいずれか）を投与されない。そのような方法では、対象は、例えば、治療期間にわたって、または治療期間後に、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５）の食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎を経験する可能性が低い可能性がある（例えば、同じＦＧＦＲ関連がんを有し、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない治療有効用量のＦＧＦＲ阻害剤を投与し、リン結合剤を投与しない対象または対象の集団と比較して）。

【０９５７】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、対象は、リン結合剤（例えば、本明細書に記載のリン結合剤のいずれか、例えば、セベラマー塩酸塩）を投与される。そのような方法では、対象は、例えば、治療期間にわたって、または治療期間後に、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５）の食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎を経験する可能性が低い可能性がある（例えば、同じＦＧＦＲ関連がんを有し、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物ではない治療有効用量のＦＧＦＲ阻害剤を投与し、同じリン結合剤を投与される対象または対象の集団と比較して）。

【０９５８】

いくつかの実施形態では、対象は、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５）の食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎を経験する可能性が低い可能性がある（例えば、同じＦＧＦＲ関連がんを有し、式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物ではない治療有効用量のＦＧＦＲ阻害剤を投与し、同じリン結合剤を投与される対象または対象の集団と比較して）。

【０９５９】

軟部組織の石灰化のレベルは、例えば、超音波、ラジオグラフィー、コンピュータ断層撮影、および磁気共鳴画像法を使用して、医療専門家によって対象において検出／決定することができる。対象における口内炎、口渇、爪の変化、疲労、無力症、食欲不振、倦怠感、および筋痛のレベルは、対象の身体検査および／または対象への問診を通じて（例えば

、調査を使用）医療専門家によって決定することができる。
【０９６０】
ＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療の有害作用を変化させる方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、対象に投与されたＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減することと、ＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与しないことと、あるいはＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することを止めることとを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有害作用としては、食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎のうちの１つ以上を挙げることができる。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。
【０９６１】
ＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療の有害作用の数を減少させる方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、対象に投与されたＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減することと、ＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与しないことと、あるいはＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することを止めることとを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有害作用としては、食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎のうちの１つ以上を挙げることができる。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。
【０９６２】
ＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療の有害作用の重症度を減少させる方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、対象に投与されたＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減することと、ＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与しないことと、あるいはＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することを止めることとを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有害作用としては、食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎のうちの１つ以上を挙げることができる。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。
【０９６３】
ＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療の１つ以上の有害作用を予防する方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、対象に投与されたＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減することと、ＦＧＦＲ１阻害剤を対象

に投与しないことと、あるいはＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することを止めることとを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有害作用としては、食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎のうちの１つ以上を挙げることができる。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９６４】

ＦＧＦＲ関連がんを有する対象の治療の有害作用を治療する方法であって、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、対象に投与されたＦＧＦＲ１阻害剤の用量を低減することと、ＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与しないことと、あるいはＦＧＦＲ１阻害剤を対象に投与することを止めることとを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ブリバニブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ペミガチニブ、ポナチニブ、ロガラチニブ、スルファチニブ、ＡＲＱ－０８７、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、デビオ１３４７、Ｅ７０９０、ＨＭＰＬ－４５３、ＩＮＣＢ０５４８２８、ＭＡＸ－４０２７９、ＰＲＮ１３７１、およびＴＡＳ－１２０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有害作用としては、食欲不振、無力症、便秘、食欲減退、下痢、口渇、リン酸塩レベルの上昇（例えば、高リン血症）、疲労、肝酵素異常、倦怠感、筋痛、爪の変化、悪心、軟部組織の石灰化、および口内炎のうちの１つ以上を挙げることができる。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、インビトロＦＧＦＲ１キナーゼアッセイにおいて５０ｎＭ未満のＦＧＦＲ１活性を有する。

【０９６５】

細胞を式Ｉの化合物と接触させることを含む、細胞におけるＦＧＦＲキナーゼ活性を阻害するための方法も提供される。いくつかの実施形態では、接触はインビトロである。いくつかの実施形態では、接触は、インビボである。いくつかの実施形態では、接触はインビボであり、方法は、ＦＧＦＲキナーゼ活性を有する細胞を有する対象に、有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。いくつかの実施形態では、がん細胞は、本明細書に記載の任意のがんである。いくつかの実施形態では、がん細胞は、ＦＧＦＲ関連がん細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、膀胱がん細胞である。

【０９６６】

ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ２、および／またはＦＧＦＲ４の阻害に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。

【０９６７】

ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４の活性を阻害するための薬剤の製造における、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。

【０９６８】

細胞を式Ｉの化合物と接触させることを含む、哺乳類細胞におけるＦＧＦＲキナーゼ活性を阻害するための方法も提供される。いくつかの実施形態では、接触はインビトロである。いくつかの実施形態では、接触は、インビボである。いくつかの実施形態では、接触はインビボであり、方法は、ＦＧＦＲキナーゼ活性を有する細胞を有する哺乳類に、有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、哺乳類細胞は、哺乳類がん細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳類がん細胞は、本明細書に記載の任意のがんである。いくつかの実施形態で

は、哺乳類がん細胞は、ＦＧＦＲ関連がん細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳類細胞は、膀胱がん細胞である。

【０９６９】

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系で指示された部分を一緒にすることを指す。例えば、ＦＧＦＲキナーゼを本明細書に提供される化合物と「接触させる」ことは、ＦＧＦＲキナーゼを有するヒトなどの個体または対象に、本明細書で提供される化合物を投与することと、例えば、本明細書で提供される化合物を、ＦＧＦＲキナーゼを含有する細胞または精製された調製物を含有する試料中に導入することとを含む。

【０９７０】

細胞増殖をインビトロまたはインビボで阻害する方法であって、細胞を、本明細書で定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその薬学的組成物の有効量と接触させることを含む、方法も本明細書に提供される。

【０９７１】

「有効量」という語句は、かかる治療を必要とする対象に投与された場合、（ｉ）ＦＧＦＲキナーゼ関連疾患もしくは障害を治療する、（ｉｉ）特定の疾患、状態、もしくは障害の１つ以上の症状を減弱、改善もしくは除去する、または（ｉｉｉ）本明細書に記載の特定の疾患、状態、もしくは障害の１つ以上の症状の発症を遅延させるのに十分である化合物の量を意味する。そのような量に対応する化合物（例えば、式Ｉの化合物）の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、治療を必要とする対象の独自性（例えば、体重）などの要因に応じて変動するが、それでもなお当業者によって慣習的に決定され得る。

【０９７２】

ＦＧＦＲ関連疾患および障害には、がんではない疾患および障害が含まれ得る。したがって、対象を治療する方法であって、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。

【０９７３】

ＦＧＦ／ＦＧＦＲシグナル伝達は、器官形成、骨格発達、神経細胞発達などの発達において重要な役割を果たす。例えば、Ｋｅｌｌｅｈｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ ３４（２）：２１９８－２２０５，２０１３；Ｓｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｏｎｅ Ｒｅｓ．２：１４００３，２０１４；ＭｃＤｏｎｎｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ，２４（Ｒ１）：Ｒ６０－６，２０１５；およびＯｒｎｉｔｚ ａｎｄ Ｉｔｏｈ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｄｉｓｃｉｐ Ｒｅｖ Ｄｅｖ Ｂｉｏ ４（３）：２１５－２６６，２０１５を参照されたい。

ＦＧＦＲ関連疾患および障害の非限定的な例としては、黒色表皮腫、軟骨無形成症、アペール症候群、ベアスティーブンソン症候群（ＢＳＳ）、屈指症、高身長、および難聴症候群（ＣＡＴＳＨＬ）症候群、口唇口蓋裂、先天性心疾患（例えば、外性器異常に関連する）、頭蓋骨癒合症、クルーゾン症候群、欠指症、脳頭蓋皮膚脂肪腫症、ハーツフィールド症候群、軟骨低形成症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（例えば、無嗅覚症を伴うまたは伴わない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症２、カルマン症候群）、尋常性魚鱗癬および／またはアトピー性皮膚炎、ジャクソン－ワイス症候群、致死性肺細葉異形成症、小眼球症、ムエンケ冠状頭蓋骨癒合症、骨グロブリン異形成症、ファイファー症候群、脂漏性角化症、合指症、タナトフォリック骨異形成症（例えば、Ｉ型またはＩＩ型）、三角頭蓋症１（前頭蓋骨癒合症とも呼ばれる）、および腫瘍性骨軟化症が挙げられる。ＦＧＦＲ１関連疾患および障害の非限定的な例としては、先天性心疾患（例えば、外性器異常に関連する）、頭蓋骨癒合症、脳頭蓋皮膚脂肪腫症、ハーツフィールド症候群、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（例えば、無嗅覚症を伴うまたは伴わない性腺機能低下性性腺機能低下症２、カルマン症候群）、尋常性魚鱗癬および／またはアトピー性皮膚炎、ジャクソン－ワイス症候群、骨グロブリン異形成症、ファイファー症候群、三角頭蓋症１（前頭蓋

骨癒合症とも呼ばれる）、および腫瘍性骨軟化症が挙げられる。ＦＧＦＲ２関連疾患および障害の非限定的な例としては、アペール症候群、ベアスティーブンソン症候群（ＢＳＳ）、クルーゾン症候群、欠指症、ジャクソン－ワイス症候群、致死性肺細葉異形成症、ファイファー症候群、および合指症が挙げられる。ＦＧＦＲ３関連疾患および障害の非限定的な例としては、黒色表皮腫、軟骨無形成症、屈指、高身長、および難聴症候群（ＣＡＴＳＨＬ）症候群、口唇口蓋裂、頭蓋骨癒合症、軟骨低形成症、小眼球症、ムエンケ冠状頭蓋骨癒合症、脂漏性角化症、およびタナトフォリック骨異形成症（例えば、Ｉ型またはＩＩ型）が挙げられる。ＦＧＦＲ関連の疾患および障害の他の非限定的な例は、例えば、表ＢＤに見出すことができる。

【０９７４】

したがって、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかと診断された（または有するとして特定された）対象を治療するための方法が本明細書に提供される。治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを有するとして特定または診断された対象を治療するための方法も本明細書に提供される。例えば、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含む、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかであり得る。

【０９７５】

ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、がんではないＦＧＦＲ関連疾患または障害）の治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連疾患または障害を治療するための方法であって、（ａ）対象における表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む、方法も提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、免疫療法、グアニリルシクラーゼＢ活性化因子、成長ホルモン、またはナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｃ（ＣＮＰ）アゴニスト）を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、以前に第１のＦＧＦＲ阻害剤で治療されたか、または以前に別の療法または治療剤で治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料において、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するために、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイの使用によってか、あるいは本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを有すると決定されている。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。例えば、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、１つ以上のＦＧＦＲ変異を含む、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかであり得る。

【０９７６】

対象が、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために、対象から得られた試料でアッセイを実施し、次に、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するとして決定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与（具体的または選択的に投与）することを含む、対象を治療する方法も提供される。これらの方法のいくつかの実

施形態は、追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、免疫療法、グアニリルシクラーゼＢ活性化因子、成長ホルモン、またはナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｃ（ＣＮＰ）アゴニスト）を対象に投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に第１のＦＧＦＲ阻害剤で治療されたか、または以前に別の療法または治療剤で治療された。いくつかの実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ関連疾患または障害を有する疑いのある対象、ＦＧＦＲ関連疾患または障害の１つ以上の症状を示している対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認アッセイ、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイは、本明細書に記載されている。追加のアッセイも当該技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲ変異（例えば、表ＢＤの変異のいずれか）を含む。

【０９７７】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、がんではないＦＧＦＲ関連疾患または障害）の治療を必要とする対象においてＦＧＦＲ関連がんを治療するための方法であって、ａ）対象からの試料中のＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を含む。ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表ＢＤに記載される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応する点変異／挿入／欠失からなる群から選択される。

【０９７８】

ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在が、対象がＦＧＦＲ関連疾患または障害を有すると特定する場合、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために、対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を実施するステップを通じて、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを有すると特定または診断された対象における表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかの治療に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在が、対象がＦＧＦＲ関連疾患または障害を有すると特定する場合、対象がＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために、対象から得られた試料に対してアッセイを実施するステップを通じて、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを有すると特定または診断された対象における表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを治療するための薬剤の製造のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態は、対象が、アッセイの実施を介して、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不

全を有すると決定されること、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される必要があることを、対象の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録することをさらに含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認アッセイ、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【０９７９】

表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかの治療に使用するための、それを必要とする対象またはＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、がんではないＦＧＦＲ関連疾患または障害）を有すると特定または診断された対象における、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。ＦＧＦＲ関連疾患または障害を有すると特定または診断された対象において表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを治療するための薬品の製造ための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ関連疾患または障害は、例えば、１つ以上のＦＧＦＲ変異（例えば、表ＢＤの変異のいずれか）を有する表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかである。いくつかの実施形態では、対象は、対象またはその試料からの生検試料における、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を特定するための、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡ承認された、キットを使用して表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかを有すると特定または診断されている。本明細書に提供されるように、表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患または障害（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかには、本明細書に記載されるもの、および当該技術分野で知られているものが含まれる。

【０９８０】

ＦＧＦ／ＦＧＦＲシグナル伝達も血管新生に関与している。例えば、Ｃａｒｍｅｌｉｅｔ ａｎｄ Ｊａｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ ４７３（７３４７）：２９８－３０７，２０１１；Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．，１６（２）：１５９－１７８，２００５；およびＣｒｏｓｓ ａｎｄ Ｃｌａｅｓｓｏｎ－Ｗｅｌｓｈ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐａｒｍａｃｏｌ Ｓｃｉ．，２２（４）：２０１－２０７，２００１を参照されたい。異常な血管新生は、がん、または眼の疾患もしくは状態（例えば、黄斑変性症（例えば、滲出性黄斑変性症）、糖尿病性網膜症（例えば、増殖性糖尿病性網膜症））または炎症性疾患もしくは状態（例えば、関節リウマチ）などの他の疾患または状態に存在し得る。いくつかの実施形態では、血管新生関連障害は、黄斑変性症、糖尿病性網膜症、虚血性網膜症、未熟児網膜症、血管新生緑内障、ルベオーシス虹彩炎、角膜血管新生、毛様体炎、鎌状赤血球網膜症、翼状片、および関節リウマチからなる群から選択される。

【０９８１】

したがって、対象に治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、血管新生関連障害と診断された（またはそれを有すると特定された）対象を治療するための方法が本明細書に提供される。血管新生関連障害を有すると特定または診断された対象を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料において、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイの使用によってか、あるいは本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、血管新生関連障害を有するとして特定または診断されている。いくつかの実施

形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。例えば、血管新生関連障害は、１つ以上のＦＧＦＲ阻害剤耐性変異を含むＦＧＦＲ関連疾患または障害であり得る。

【０９８２】

血管新生関連障害の治療を必要とする対象において血管新生関連障害を治療するための方法も提供され、方法は、（ａ）対象における血管新生関連障害を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することとを含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を対象に投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に追加の療法または治療剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、以前に第１のＦＧＦＲ阻害剤で治療されたか、または以前に別の療法または治療療法で治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料において、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイの使用によってか、あるいは本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、血管新生関連障害を有すると決定されている。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。例えば、血管新生関連障害は、１つ以上のＦＧＦＲ変異を含むＦＧＦＲ関連疾患または障害であり得る。

【０９８３】

対象が、血管新生関連障害を有するかを決定するために、対象から得られた試料でアッセイを実施し、次に、血管新生関連障害を有するとして決定された対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与（具体的または選択的に投与）することを含む、対象を治療する方法も提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の療法または治療剤（例えば、第２のＦＧＦＲ阻害剤、式Ｉの第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を対象に投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に第１のＦＧＦＲ阻害剤で治療されたか、または以前に別の療法または治療剤で治療された。いくつかの実施形態では、対象は、血管新生関連障害を有する疑いのある対象、血管新生関連障害の１つ以上の症状を示している対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認アッセイ、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイは、本明細書に記載されている。追加のアッセイも当該技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、血管新生関連障害は、１つ以上のＦＧＦＲ変異（例えば、表ＢＣまたは表ＢＤの変異のいずれか）を含む。

【０９８４】

いくつかの実施形態では、血管新生関連障害の治療を必要とする対象における血管新生関連障害を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の血管新生関連障害を検出することと、（ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、血管新生関連障害は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全であり、１つ以上のＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を含む。ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表ＢＣおよび表ＢＤに記載される。いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、配列番号１のＶ５６１Ｍ、配列番号３のＶ５６４ＩもしくはＶ５６４Ｆ、または配列番号５のＶ５５５Ｍに対応する点変異／挿入／欠失からなる群から選択される。

【０９８５】

本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物で治療することは、血管の直径の減少および／または血管の数の減少を必要とする組織内の血管の

数の減少をもたらし得る（例えば、治療前の血管の直径および／または患者の組織内の血管の数と比較して）。いくつかの例では、方法は、例えば、約１％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％；約２％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％；約３％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％；約５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％または１０％；約１０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％または１５％；約１５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％または２０％；約２０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％または２５％；約２５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％または３０％；約３０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％または３５％；約３５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％または４０％；約４０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％または４５％；約４５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％または５０％；約５０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％または５５％；約５５％～約８０％、７５％、７０％、６５％または６０％；約６０％～約８０％、７５％、７０％または６５％；約６５％～約８０％、７５％または７０％；約７０％～約８０％または７５％；あるいは約７５％～約８０％の血管の直径の減少をもたらし得る（例えば、治療前の患者の血管の直径と比較して）。いくつかの例では、方法は、例えば、血管の数において約５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％または１０％；約１０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％または１５％；約１５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％または２０％；約２０％または約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％または２５％；約２５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％または３０％；約３０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％または３５％；約３５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％または４０％；約４０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％または４５％；約４５％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％または５０％；約５０％～約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％または５５％；約５５％～約８０％、７５％、７０％、６５％または６０％；約６０％～約８０％、７５％、７０％または６５％；約６５％～約８０％、７５％または７０％；約７０％～約８０％または７５％；あるいは約７５％～約８０％の減少を必要とする組織内の血管の数の減少をもたらし得る（例えば、治療前の血管の直径および／または患者の組織内の血管の数と比較して）。これらの方法はまた、血管新生関連障害を有する患者において、組織における新しい血管の形成速度の低下を必要とする組織におけるそれをもたらす可能性がある（例えば、治療前の患者の組織における新しい血管の形成速度、あるいは同じまたは同様の血管新生関連障害を有する患者または患者の集団における新しい血管の形成速度と比較して）。血管新生関連障害を有する患者において、新しい血管の形成速度の低下を必要とする組織における新しい血管の形成速度の低下は、約１％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％；約５％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％または１０％；約１０

％～約１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％または１５％；約１５％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％または２０％；約２０％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％または２５％；約２５％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％または３０％；約３０％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％または３５％；約３５％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％または４０％；約４０％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％または４５％；約４５％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％または５０％；約５０％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％または５５％；約５５％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％または６０％；約６０％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％または６５％；約６５％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または７０％；約７０％～１００％、９５％、９０％、８５％、８０％または７５％；約７５％～１００％、９５％、９０％、８５％または８０％；約８０％～１００％、９５％、９０％または８５％；約８５％～１００％、９５％または９０％；約９０％～約１００％または９５％；あるいは約９５％～約１００％であり得る（例えば、治療前の患者の組織における新しい血管の形成速度、または同じもしくは同様の血管新生関連障害を有する患者もしくは患者の集団における新しい血管の形成速度と比較して）。

【０９８６】

患者の血管新生関連障害を治療するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒の使用も提供される。患者の血管新生関連障害を治療するための薬品の製造における、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒の使用も提供される。

【０９８７】

対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を実施するステップを通じて血管新生関連障害を有すると特定または診断された対象における血管新生関連障害の治療に使用するための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態は、対象が、血管新生関連障害を有すると決定されること、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される必要があることを、対象の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録することをさらに含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関承認アッセイ、例えば、ＦＤＡ承認キットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。いくつかの実施形態では、血管新生関連障害は、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全であり、１つ以上のＦＧＦＲ変異（例えば、表ＢＣまたはＢＤの変異のいずれか）を含む。

【０９８８】

また、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必要とする対象または血管新生関連障害を有するとして特定もしくは診断された対象の血管新生関連障害の治療に使用するための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。また、血管新生関連障害を有するとして特定または診断された対象の血管新生関連障害を治療するための薬品の製造のための、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。いくつかの実施形態では、血

管新生関連障害は、例えば、１つ以上のＦＧＦＲ変異（例えば、表ＢＣまたは表ＢＤの変異のいずれか）を有する血管新生関連障害である。いくつかの実施形態では、対象は、対象またはその試料からの生検試料における、ＦＧＦＲ遺伝子、ＦＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を特定するための、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡ承認された、キットを使用して血管新生関連障害を有すると特定または診断されている。本明細書に提供されるように、血管新生関連障害には、本明細書に記載されるもの、および当該技術分野で知られているものが含まれる。

【０９８９】

血管新生および／または新血管新生を伴う疾患を治療するための方法も本明細書に提供され、それを必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む。

【０９９０】

腫瘍を式Ｉの化合物と接触させることを含む、腫瘍における血管新生を阻害するための方法も本明細書に提供される。

【０９９１】

医薬として使用される場合、式Ｉの化合物は、薬学的組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、製薬技術分野で周知の方法で調製することができ、局所または全身治療が望ましいかどうかに応じて、および治療する領域に応じて、様々な経路で投与することができる。投与は、局所的（経皮、表皮、眼内、ならびに鼻腔内、膣および直腸送達を含む粘膜適用を含む）、肺内（例えば、ネブライザーによる、気管内もしくは鼻腔内を含む、粉末またはエアロゾルの吸入または吹入）、経口または非経口であり得る。経口投与には、１日１回または１日２回（ＢＩＤ）投与用に製剤化された剤形が含まれ得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内筋肉内または注射もしくは注入；または頭蓋内、例えば、くも膜下腔内もしくは脳室内への投与が含まれる。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であり得るか、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与用の薬学的組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体および粉末が含まれ得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、および増粘剤等が必要であるか、または望ましい場合がある。

【０９９２】

本明細書では、有効成分として式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、１つ以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて含有する薬学的組成物も提供される。いくつかの実施形態では、本組成物は、局所的投与に好適である。本明細書に提供される組成物を作製する際、活性成分が、典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、例えば、カプセル剤、サシェ、紙、または他の容器の形態でかかる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、この賦形剤は、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、本組成物は、錠剤、丸剤、粉末、トローチ剤、サシェ、カシェ、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中のもの）、軟膏（例えば、最大１０重量％の活性化合物を含む）、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。いくつかの実施形態では、本組成物は、経口投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、本組成物は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。

【０９９３】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物は、各投薬量が約５～約１，０００ｍｇ（１ｇ）、より通常は約１００ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含有する単位剤形に製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の対象のための単位投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と共に、所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性材料（すなわち、本明細書に提供される式Ｉの化合物）を含む。

【０９９４】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約５ｍｇ～約５０ｍｇの活性成分を含む。当業者であれば、これが、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約１０ｍｇ～約１５ｍｇ、約１５ｍｇ～約２０ｍｇ、約２０ｍｇ～約２５ｍｇ、約２５ｍｇ～約３０ｍｇ、約３０ｍｇ～約３５ｍｇ、約３５ｍｇ～約４０ｍｇ、約４０ｍｇ～約４５ｍｇ、または約４５ｍｇ～約５０ｍｇの活性成分を含む化合物または組成物を具体化していることを理解するであろう。

【０９９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約５０ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含む。当業者であれば、これが、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５０ｍｇ、約２５０ｍｇ～約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇ、または約４５０ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含む化合物または組成物を具体化していることを理解するであろう。

【０９９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約５００ｍｇ～約１，０００ｍｇの活性成分を含む。当業者であれば、これが、約５００ｍｇ～約５５０ｍｇ、約５５０ｍｇ～約６００ｍｇ、約６００ｍｇ～約６５０ｍｇ、約６５０ｍｇ～約７００ｍｇ、約７００ｍｇ～約７５０ｍｇ、約７５０ｍｇ～約８００ｍｇ、約８００ｍｇ～約８５０ｍｇ、約８５０ｍｇ～約９００ｍｇ、約９００ｍｇ～約９５０ｍｇ、または約９５０ｍｇ～約１，０００ｍｇの活性成分を含む化合物または組成物を具体化していることを理解するであろう。

【０９９７】

活性化合物は、広範囲の投薬量にわたって有効であり得、一般に、薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の対象の年齢、体重、および応答、対象の症状の重症度などを含む関連する状況に従って、医師によって決定されることが理解されよう。

【０９９８】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇの範囲の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、または約４０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、または約１００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、かかる投与は、１日１回または１日２回（ＢＩＤ）の投与であり得る。

【０９９９】

治療有効量の本明細書に提供される化合物を含む薬学的組成物を含有する１つ以上に容器を含む、例えば、がんまたは表ＢＤのＦＧＦＲ関連疾患（例えば、軟骨無形成症、軟骨低形成症、またはタナトフォリック骨異形成症）のいずれかなどのＦＧＦＲ関連疾患または障害の治療において有用な薬学的キットが本明細書で提供される。かかるキットは、当業者に容易に理解されるように、任意で、例えば、１つ以上の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などの、１つ以上の様々な従来の薬学的キット成分をさらに含むことができる。投与される成分の量、投与のためのガイドライン、および／または成分を混合するためのガイドラインを示す指示書も添付文書またはラベルのいずれかとしてキットに含まれ得る。

【１０００】

当業者は、適切な既知のおよび一般に容認されている細胞および／または動物モデルを使

用するインビボおよびインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療または予防する試験化合物の能力を予測することを認識するであろう。

【１００１】

当業者はさらに、健康な対象および／または所定の障害を患っている対象における、ヒトにおける初回投与を含むヒト臨床試験、用量範囲および有効性試験が、臨床および医学分野において周知の方法によって成し遂げられ得ることを認識するだろう。

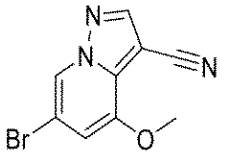
【実施例】

【１００２】

以下の実施例は、本発明を説明するものである。合成実施例

中間体Ｐ１

【化８７】



６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：（Ｅ）－６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシムの調製。ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中の６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（０．７６ｇ、３．０ｍｍｏｌ）および塩酸ヒドロキシルアミン（０．３１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、水（２０ｍＬ）を添加し、反応物を５０℃で４時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空内で濃縮した。残渣を水に懸濁し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で処理し、真空濾過した。固体をH_2O（２５ｍＬ）およびＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で連続的にすすぎ、表題化合物を得た（０．６８ｇ、収率８４％）。ＭＳ（ａｐｃｉ） ｍ／ｚ＝２７１．９（Ｍ＋Ｈ）．

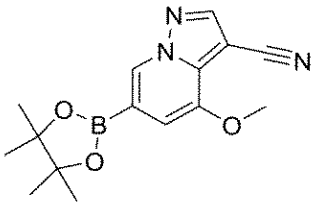
【１００３】

ステップ２：６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。無水酢酸（７０７ｍＬ、７．４９ｍｏｌ）中の（Ｅ）－６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシム（１７．１５ｇ、６３．５０ｍｍｏｌ）の溶液を、１２０℃で一晩加熱した。続いて蒸留して無水酢酸を除去した後、残った残渣を真空乾燥して、表題化合物を得た（１５．９２ｇ、収率９９．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）δ８．３２（ｍ，１Ｈ）、８．１２（ｓ，１Ｈ）、６．７４（ｍ，１Ｈ）、４．０３（ｓ，３Ｈ）。

【１００４】

中間体Ｐ２

【化８８】



４－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

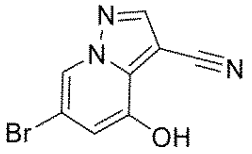
ジオキサン（２６５ｍＬ）中の６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；１０．０ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）の溶液をビス（ピナコラト）ジボロン（１０．６ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（１．６２ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ溶液（１１．７ｇ、１１９

ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物に、反応容器を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。次に混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、追加のビス（ピナコラト）ジボロン（１．０１ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１．６２ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を導入し、混合物にＡｒ（ｇ）を散布した。次に容器を密封し、混合物を８０℃でさらに２４時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次に水（２倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－アセトン、次に５～９５％ヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって２回精製して、表題化合物をきれいに得た（９．８７ｇ、収率８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ^6－ＤＭＳＯ）δ８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．４６（ｓ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、３．９９（ｓ，１Ｈ）、１．３０（ｓ，１２Ｈ）。

【１００５】

中間体Ｐ３

【化８９】



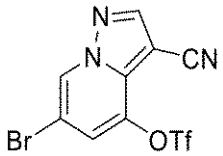
６－ブロモ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

不活性雰囲気（Ｎ$_2$（ｇ））下で、ＤＭＡ（２４９４ｍＬ）中の６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；２００ｇ、８７３ｍｍｏｌ）の溶液を４０℃で撹拌し、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（１０５ｍＬ、１７４６ｍｍｏｌ）、続いて水（５ｍＬ；添加漏斗をすすぐため）で滴下処理した（３滴／秒）。ドデシルメルカプタン（４１８ｍＬ、１７４６ｍｍｏｌ）を滴下した（３滴／秒）。得られた反応混合物を４０℃で２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を冷（約１０℃）水（８Ｌ）に注ぎ、クエン酸の１０％水溶液を加えてｐＨを約５に調整した。クエンチした反応混合物を周囲温度で４時間撹拌し、次に周囲温度で１２時間静置して、より多くの沈殿物を形成させた。次に、混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、真空濾過し、水（１．５Ｌ）ですすいだ。フィルターケーキを２時間真空乾燥し、次にヘプタン（２Ｌ）で粉砕し、濾過し、真空乾燥させ、表題化合物（１８１ｇ、収率８７％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ^6－ＤＭＳＯ）δ１１．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、８．８２（ｄ，１Ｈ）、８．５５（ｓ，１Ｈ）、６．８７（ｄ，１Ｈ）。

【１００６】

中間体Ｐ４

【化９０】



６－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート

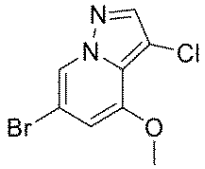
ＤＭＡ（２７９ｍＬ）中の６－ブロモ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３；１３．３ｇ、５５．９ｍｍｏｌ）の冷（０°Ｃ）溶液をＰｈＮ（Ｔｆ）$_2$（２２．０ｇ、６１．５ｍｍｏｌ）、次にＤＩＥＡ（１９．９ｍＬ、１１２ｍｍｏｌ）でゆっくりと処理した。得られた混合物を０℃で３０分間、次に周囲

温度で２時間撹拌した。その後、反応物を水（５００ｍＬ）中の氷（約５００ｇ）に注いだ。０．５時間撹拌した後、得られた懸濁液をゆっくりと濾過した。得られた固体を水（約１００ｍＬ）で洗浄し、次に真空中で一晩乾燥させた。粗物質をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として１０～５０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサンを使用する）によって精製して、表題化合物（１３．４ｇ、収率６５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６７．９、３６９．９（Ｍ－Ｈ）。

【１００７】

中間体Ｐ６

【化９１】



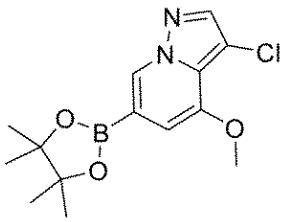
６－ブロモ－３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン

ＤＣＭ（１７６ｍＬ、４４．０ｍｍｏｌ）中の６－ブロモ－４－メトキシ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１０ｇ、４４．０ｍｍｏｌ）の溶液をＰＰＴＳ（１．１１ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）およびＮＣＳ（６．１７ｇ、４６．２ｍｍｏｌ）で逐次処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を２．０Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（２倍）で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１１．４ｇ、収率９９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２６２．９（Ｍ＋Ｈ）。

【１００８】

中間体Ｐ７

【化９２】



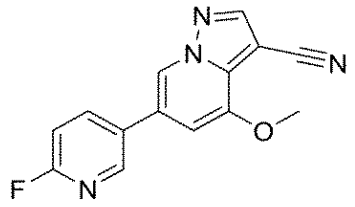
３－クロロ－４－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン

ジオキサン（１１．５ｍＬ）中の６－ブロモ－３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ６；５９８．５ｍｇ、２．２８９ｍｍｏｌ）の溶液を、ビス（ピナコラト）ジボロン（６３９．３１０ｍｇ、２．５１７５６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（１８６．９ｍｇ、０．２２８９ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ溶液（６７３．９ｍｇ、６．８６７ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物に、反応容器を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。次に混合物を８０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次に水（２倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ヘキサン－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（６８２．７ｍｇ、収率９７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３０９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１００９】

中間体Ｐ８

【化９３】



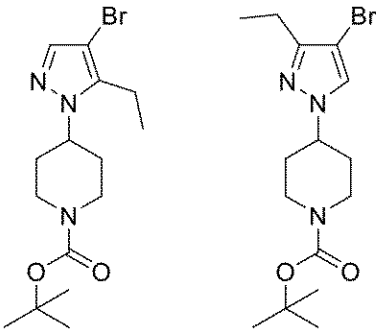
６－（６－フルオロピリジン－３－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

４：１ジオキサン：水（１９８．３６ｍＬ）中の６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；５．００ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）の溶液を、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］－ジオキサボロラン－２－イル）－ピリジン（４．６４６ｇ、２０．８３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3溶液（８．２２４ｇ、５９．５１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（１．１４６ｇ、０．９９１８ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物に、反応容器を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。次に混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２倍）およびブライン（２倍）で逐次洗浄し、次に、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をＭＴＢＥで粉砕した（３０分間撹拌した）。固体を濾過し、真空で乾燥させ、表題化合物（４．０３９ｇ、収率７６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２６９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１０】

中間体Ｐ９および中間体Ｐ１０

【化９４】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－３－エチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ９）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１０）

４－ブロモ－３－エチル－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、５．７１３ｍｍｏｌ）とＤＭＡ（２８．５７ｍＬ）の混合物を、ＮａＨ（６０重量％鉱油分散液；４５７．０ｍｇ、１１．４３ｍｍｏｌ）および４－メタンスルホニルオキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．３９４ｇ、８．５７０ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に７０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、次に、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた油をシリカクロマトグラフィー（溶出液としてＤＣＭ中のアイソクラティック１０％ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物を別々に得た。

【１０１１】

中間体Ｐ９　ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－３－エチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートが、より極性の高い生成物として得られた（１

．０７４ｇ、収率５２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５８．１（Ｍ＋Ｈ）。

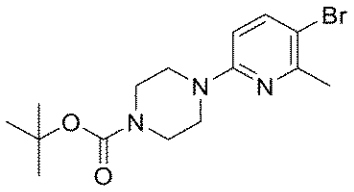
【１０１２】

中間体Ｐ１０　ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートが、より極性の低い生成物として得られた（３６６ｍｇ、収率１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ^{6}－ＤＭＳＯ）δ７．４６（ｓ，１Ｈ）、４．３８（ｍ，１Ｈ）、４．０１（ｍ，２Ｈ）、２．８８（ｍ，２Ｈ）、２．６６（ｍ，２Ｈ）、１．７５（ｍ，４Ｈ）、１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【１０１３】

中間体Ｐ１１

【化９５】



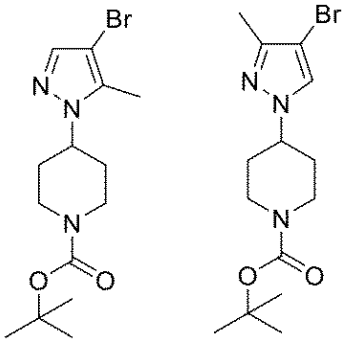
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－６－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ＤＭＳＯ（４．０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロ－６－メチルピリジン（８１２．０ｍｇ、３．９３３ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル１－ピペラジンカルボキシレート（１４６５ｍｇ、７．８６６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１３７０μＬ、７．８６６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を密閉管内で９０℃１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、次に、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７０％のヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（８０．１ｍｇ、収率６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１４】

中間体Ｐ１２および中間体Ｐ１３

【化９６】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１２）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１３）

ＤＭＡ（４６．６ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチルピラゾール（１．５ｇ、９．３２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＨ（６０重量％鉱油分散液；０．７４５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）および４－メタンスルホニルオキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．９０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）で逐次処理した。反応物を７０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３倍）で抽出した。合

わせた有機抽出物を水（２倍）およびブライン（１倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた油をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物を別々に得た。

【１０１５】

中間体のＰ１２　４－（４－ブロモ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートが、より極性の高い生成物として得られた（１．７ｇ、収率５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^6－ＤＭＳＯ）δ７．８９（ｓ，１Ｈ）、４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．９６（ｍ，２Ｈ）、２．８２（ｍ，２Ｈ）、２．０７（ｓ，３Ｈ）、１．９０（ｍ，２Ｈ）、１．６８（ｍ，２Ｈ）、１．３７（ｓ，９Ｈ）。

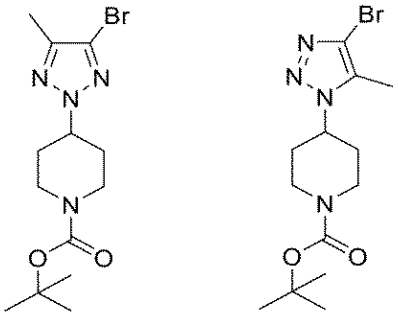
【１０１６】

中間体Ｐ１３　ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートが、より極性の低い生成物として得られた（８６０ｍｇ、収率２７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^6－ＤＭＳＯ）δ７．４５（ｓ，１Ｈ）、４．３５（ｍ，１Ｈ）、４．０１（ｍ，２Ｈ）、２．８６（ｍ，２Ｈ）、２．２３（ｓ，３Ｈ）、１．７５（ｍ，４Ｈ）、１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【１０１７】

中間体Ｐ１４および中間体Ｐ１５

【化９７】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１４）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１５）

ＤＭＦ（２４ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（９６１．７ｍｇ、５．９３７ｍｍｏｌ）の溶液を、４－メタンスルホニルオキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２４８８ｍｇ、８．９０５ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（６０重量％鉱物油分散液；４７４．９ｍｇ、１１．８７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を一晩７０℃で一晩撹拌し、その後それを周囲温度に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～６０％ヘキサン－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物を別々に得た。

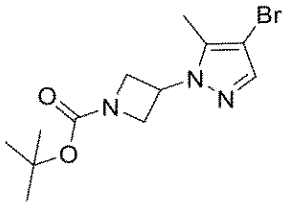
【１０１８】

中間体Ｐ１４　ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートが、最初に外れるピークとして得られた（１．６５ｇ、収率８１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４７（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１９】

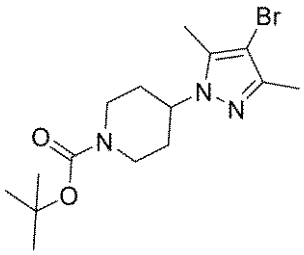
中間体Ｐ１５　ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートが、３番目に最初に外れるピークとして得られた（２８０．３ｍｇ、収率１４％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４５（

Ｍ＋Ｈ）。
【１０２０】
中間体Ｐ１６
【化９８】



ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

ＤＭＦ（６８ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチルピラゾール（２．７３ｇ、１６．９６ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（メチルスルホニル）オキシ］－１－アゼタンカルボキシレート（４．４７４ｇ、１７．８０ｍｍｏｌ）、続いてＮａＨ（６０重量％鉱油分散液；１．０１７ｇ、２５．４３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を７０℃で４時間撹拌し、その後それを周囲温度に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、次に、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ヘキサン－ＭＴＢＥを使用する）によって精製して、表題化合物をその異性体との約１：１の混合物として得た。この混合物をシリカクロマトグラフィー（溶出液としてイソクラチック１９：１ＤＣＭ－ＭＴＢＥを使用する）によってさらに精製し、表題化合物（９５４．０ｍｇ、１８％）をきれいに得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^6－ＤＭＳＯ）δ７．６０（ｓ，１Ｈ）、５．１７（ｍ，１Ｈ）、４．２１（ｍ，２Ｈ）、４．０８（ｍ，２Ｈ）、２．１７（ｓ，３Ｈ）、１．３６（ｓ，９Ｈ）。
【１０２１】
中間体Ｐ１７
【化９９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

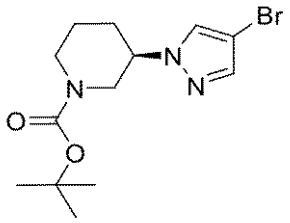
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－３，５－ジメチルピラゾール（３．００ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）の溶液を、４－メタンスルホニルオキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．７５ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（６０重量％鉱油分散液；１．０３ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）で逐次処理した。反応混合物を７０℃で一晩１６時間撹拌した後、追加のＮａＨ（６０重量％鉱油分散液；１．０３ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルオキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．３９ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）を逐次導入した。得られた混合物を７０℃でさらに２４時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で処理し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、次に、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた

残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として１０～５０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサンを使用する）によって精製して、表題化合物（５．７２ｇ、収率９３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２２】

中間体Ｐ１８

【化１００】



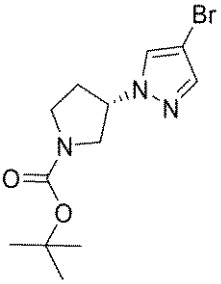
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（４．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液を、４－ブロモピラゾール（３．０６７ｇ、２０．８７ｍｍｏｌ）およびＰＰｈ３（７．８１９ｇ、２９．８１ｍｍｏｌ）で処理し、次に０°Ｃに冷却した。次に、得られた混合物をＤＩＡＤ（５．８７０ｍＬ、２９．８１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮し、得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７０％ヘキサン－ＥＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（２．４２ｇ、収率３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ^{6}－ＤＭＳＯ）δ８．０２（ｓ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．７２（ｍ，１Ｈ）、２．８６（ｍ，１Ｈ）、２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．９４（ｍ，１Ｈ）、１．６９（ｍ，１Ｈ）、１．４５（ｍ，１Ｈ）、１．３６（ｓ，９Ｈ）、１．１８（ｍ，２Ｈ）。

【１０２３】

中間体Ｐ１９

【化１０１】

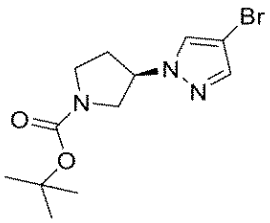


ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

ＴＨＦ（２７５ｍＬ）中のＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－（Ｒ）－（－）－３－ピロリジノール（５．１ｇ、２７ｍｍｏｌ）の溶液を、４－ブロモピラゾール（４．４ｇ、３０ｍｍｏｌ）およびＰＰｈ３（１１ｇ、４１ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に０°Ｃに冷却した。得られた混合物をＤＩＡＤ（８．０ｍＬ、４１ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ、次に５～９５％ヘキサン－アセトンを使用する）によって２回精製し、表題化合物（８．６１ｇ、定量的収率と仮定）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２４】

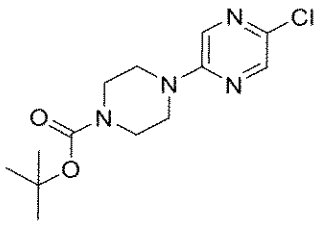
中間体Ｐ２０
【化１０２】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－（Ｓ）－（－）－３－ピロリジノール（５．６ｇ、３０ｍｍｏｌ）の溶液を、４－ブロモピラゾール（４．８ｇ、３３ｍｍｏｌ）およびＰＰｈ３（１２ｇ、４５ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に０°Ｃに冷却した。得られた混合物をＤＩＡＤ（８．８ｍＬ、４５ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ、次に５～９５％ヘキサン－アセトンを使用する）によって２回精製し、表題化合物（９．４５ｇ、定量的収率と仮定）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２５】
中間体Ｐ２１
【化１０３】



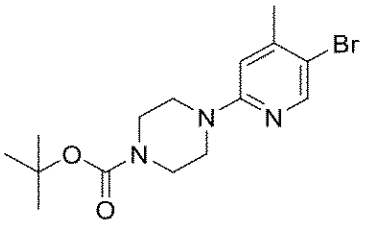
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２，５－ジクロロピラジン（１．０３ｇ、６．９１４ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｋ２ＣＯ３溶液（２．８６７ｇ、２０．７４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２８８ｇ、６．９１４ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物を７５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を濃縮し、表題化合物（１．９２８ｇ、収率９３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝１９９．１（Ｍ－Ｂｏｃ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）δ

８．０７（ｍ，１Ｈ）、７．８６（ｍ，１Ｈ）、３．５６（ｓ，８Ｈ）、１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【１０２６】
中間体Ｐ２２

【化１０４】



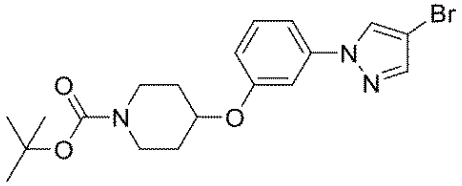
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ＤＭＳＯ（４．８ｍＬ、１．０Ｍ）中の５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチルピリジン（９１０．３ｍｇ、４．７９１ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル１－ピペラジンカルボキシレート（１７８５ｍｇ、９．５８１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１６６９μＬ、９．５８１ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を密閉管内で９０℃１６時間撹拌した。その後、混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７０％ヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（１．０９ｇ、６４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５８（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２７】

中間体Ｐ２３

【化１０５】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

ステップ１：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェノールの調製。ＤＣＭ（１４０ｍＬ、０．１Ｍ）中の４－ブロモピラゾール（２．０９ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）の溶液を、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（２．１６ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）、$Cu(OAc)_2$（５．１７ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）およびピリジン（２．３０ｍＬ、２８．４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を、大気に開放した室温で６０時間撹拌し、その後、それをＧＦ／Ｆ紙に通して濾過し、ＤＣＭですすいだ。濾液を収集し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７０％ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（２．４６ｇ、収率７２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２３９（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２８】

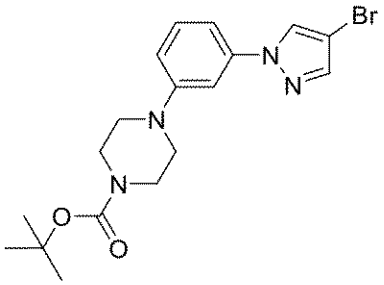
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。ＴＨＦ（５２ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェノール（２．４６ｇ、１０．２９ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２．４８５ｇ、１２．３５ｍｍｏｌ）およびPPh_3（４．０４８ｇ、１５．４３ｍｍｏｌ）で処理し、次に０℃に冷却した。得られた混合物をＤＩＡＤ（３．０３９ｍＬ、１５．４３ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で１６時間撹拌した。次に、反応混合物を真空内で濃縮し、得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７０％ヘキ

サン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（２．０２ｇ、収率４６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２２（Ｍ－Ｂｏｃ）。

【１０２９】

中間体Ｐ２４

【化１０６】



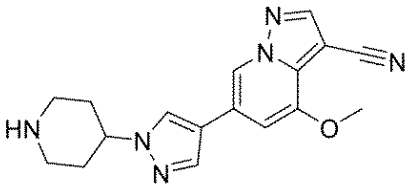
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ＤＣＭ（７０ｍＬ、０．１Ｍ）中の４－ブロモピラゾール（６９．４ｍＬ、６．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、（３－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル］フェニル）ボロン酸（２．５５ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（２．５２ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）、およびピリジン（１．１２ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、大気に開放した周辺温度で１６時間撹拌し、その後、それをＧＦ／Ｆ紙に通して濾過し、ＤＣＭですすいだ。濾液を収集し、真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（２．３８ｇ、収率８４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０７（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３０】

中間体Ｐ２５

【化１０７】



４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。４：１ジオキサン：水（２００ｍＬ）中の６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；５．００ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７．８６ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．１５ｇ、０．９９２ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$溶液（８．２２ｇ、５９．５ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物に、反応容器を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。次に混合物を９０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次に水（２倍）およびブライン（１倍）で逐次洗浄した。その後、有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物をきれいに得て、これをステップ２（約８．５ｇ、定量的収率と仮定）

に直接持ち込んだ。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３１】

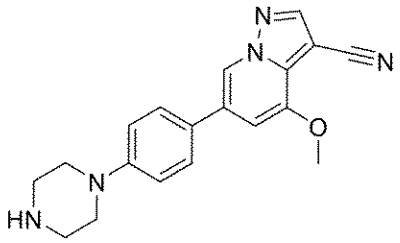
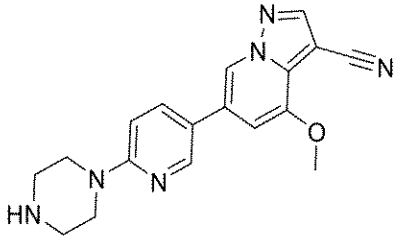
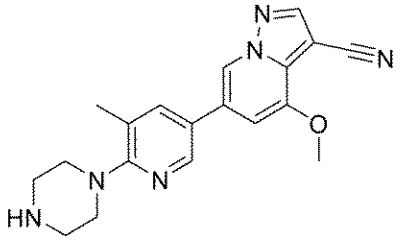
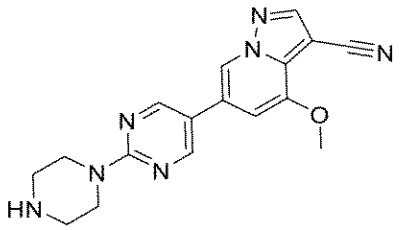
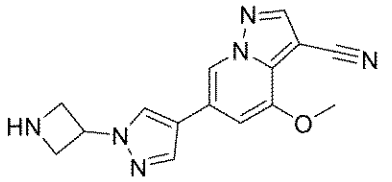
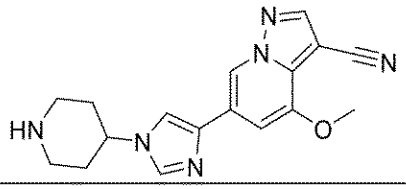
ステップ２：４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１の残渣；約８．５ｇ、２０．２３ｍｍｏｌ）を１：１ＤＣＭ：ＴＦＡ（５０ｍＬ）に溶解し、周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに懸濁し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄した。その後、有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで粉砕した。次に、懸濁液を濾過し、固体をＤＣＭですすいだ。濾過からの固体を真空乾燥させ、一方、濾液を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として２％ＮＨ４ＯＨを含む１～３０％ＤＣＭ－ＭｅＯＨを使用する）によって精製した。クロマトグラフィーからの純粋な画分を真空内で濃縮し、濾過からの固体と組み合わせて、表題化合物の最大収率（５．９５ｇ、収率９３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３２】

表ＣＡ１の化合物は、４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５）の合成に記載されたものと同様の２ステップ法を使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、１．５～３当量の塩基（Ｋ２ＣＯ３溶液またはＮａ２ＣＯ３溶液）、０．０５～０．１当量のＰｄ（ＰＰｈ３）４、０．１～０．２８Ｍの濃度の溶媒（４：１ジオキサン：水）、１．０当量の６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１）を使用して、反応が８０～９０℃で行われ、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートを、表ＣＡ１ｉから１．０～１．１当量の適切なボロン酸エステル（または酸）でそれぞれ置き換えることと、ステップ２では、ＤＣＭ：ＴＦＡ比１：１～２：１を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１）を、各々においてステップ１からの適切なＢｏｃ保護カップリング生成物で置き換えることとを利用した。ＬＣＭＳによって全ての反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物（ステップ１および／またはステップ２）を、適切な勾配溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィー精製または適切な勾配溶出液を使用する逆相クロマトグラフィー精製とそれに続く塩基性水性洗浄によって単離した。

【表６】

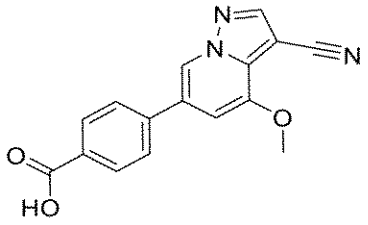
表ＣＡ[1]

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P26		4-メトキシ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	334.1 (M+H)
P27		4-メトキシ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	335.1 (M+H)
P28		4-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	349.1 (M+H)
P29		4-メトキシ-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	336.2 (M+H)
P30		6-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	295.1(M+H)
P31		4-メトキシ-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	323.1(M+H)

【１０３３】

中間体Ｐ３２

【化１０８】



メチル４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）安息香酸

ステップ１：メチル４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）安息香酸の調製。６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（１．０５５ｇ、４．１８５ｍｍｏｌ）、（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（０．８２８５ｇ、４．６０４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（０．２４１８ｇ、０．２０９３ｍｍｏｌ）およびＮａ２ＣＯ３溶液（０．６６５４ｇ、６．２７８ｍｍｏｌ）の混合物を４：１ジオキサン／水（１６ｍＬ）に懸濁した。反応混合物をＡｒ（ｇ）でパージし、Ａｒ（ｇ）のバルーン下に置いた。反応混合物を９０℃で１２時間、次に周囲温度で５日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、周囲温度で３０分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、収集した固体を真空乾燥して、表題化合物（１．０１８ｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ^{6}－ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｓ，１Ｈ）、８．６１（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｍ，４Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、４．１０（ｓ，３Ｈ）、３．８６（ｓ，３Ｈ）。

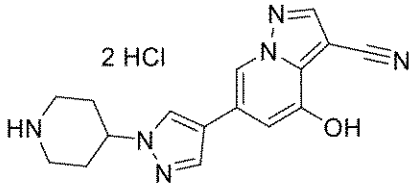
【１０３４】

ステップ２：４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）安息香酸の調製。ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）安息香酸（ステップ１；１．０１８ｇ、３．３１３ｍｍｏｌ）の懸濁液を２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（３．３１３ｍＬ、６．６２５ｍｍｏｌ）で処理し、次に、還流下で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を真空内で濃縮した。残渣を水に懸濁し、酢酸を加えてｐＨ約５に酸性化した。得られた懸濁液を濾過し、収集した固体を水で洗浄し、真空乾燥して、表題化合物（９７０ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２９２．１（Ｍ－Ｈ）。

【１０３５】

中間体Ｐ３３

【化１０９】



４－ヒドロキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルジヒドロクロリド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。４：１ジオキサン：水（２５０ｍＬ）中の６－ブロモ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３；５．５２ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（９．１９ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１．３４ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、およびＫ２ＣＯ３溶液（９．６１ｇ、６９．６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物に、反応容器を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。次に

反応混合物を８０℃で一晩１６時間撹拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水で希釈し、１０％クエン酸水溶液を使用してｐＨ約５に酸性化し、次に４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（２３．２ｍｍｏｌ、定量的収率と仮定）を得た。

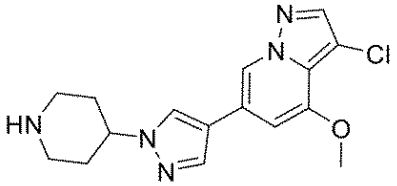
【１０３６】

ステップ２：４－ヒドロキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルジヒドロクロリドの調製。ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２３．２ｍｍｏｌ）を　１：１ＤＣＭ：ＴＦＡ（５０ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。次に、得られた混合物を真空内で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）で希釈した。次に、メタノール溶液を、ｉＰｒＯＨ（９２．８ｍＬ、４６４ｍｍｏｌ）中の５～６Ｎ　ＨＣｌ溶液でゆっくりと処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。次に、得られた懸濁液を濾過し、収集した固体を１：１のＭＴＢＥ：ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）ですすいだ。収集した固体を、真空乾燥して、表題化合物（５．２７ｇ、収率６０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３０９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３７】

中間体Ｐ３４

【化１１０】



３－クロロ－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。４：１ジオキサン：水（７６．５ｍＬ）中の６－ブロモ－３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ６；２ｇ、７．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．０３ｇ、８．０３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3溶液（３．１７ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）、次にＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．４４２ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物に、反応容器を密閉する前に、５分間N_2（ｇ）を散布した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２倍）およびブライン（２倍）で連続して洗浄し、次に、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（３．３ｇ、収率１００％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３８】

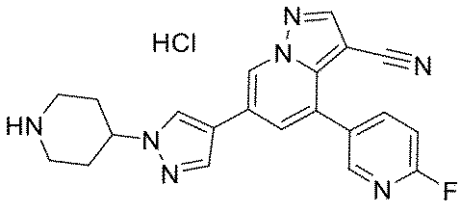
ステップ２：３－クロロ－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジンの調製。ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．３ｇ、７．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ：ＴＦＡの１：１混合物（１５．２ｍＬ）に加えた。反応物を周囲温度で３

時間撹拌した。得られた混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄し、次に無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２．４ｇ、収率９５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３９】

中間体Ｐ３５

【化１１１】



４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。ジオキサン（１５．８ｍＬ、３．１５ｍｍｏｌ）中の６－ブロモ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５；１．００ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１９ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（０．０９１１ｇ、０．０７８８ｍｍｏｌ）、２Ｍ　Ｋ２ＣＯ３溶液（５．５２ｍＬ、１１．０ｍｍｏｌ）の混合物。得られた混合物に、反応容器を密閉する前に、５分間Ｎ２（ｇ）を散布した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、次に混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＥｔＯＡｃ－ヘキサンを使用する）によって精製し、表題化合物（１．５ｇ、収率９８％）をきれいに得た。

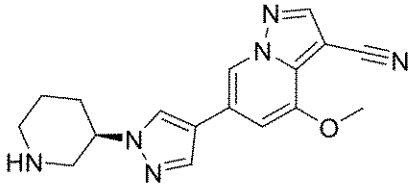
【１０４０】

ステップ２：４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリドの調製。１：１　ＤＣＭ／ＴＦＡ（１６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１日間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣を、ｉＰｒＯＨ（２ｍＬ）中の５～６Ｎ　ＨＣｌで逐次処理し、１分間超音波処理し、次に真空内で濃縮した（３倍）。得られた固体を一晩真空乾燥させて、表題化合物（１．３ｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８８．１（Ｍ＋）。

【１０４１】

中間体Ｐ３６

【化１１２】



（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。４：１ジオキサン：水（７２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１８；２．４２ｇ、７．３３ｍｍｏｌ）の溶液を、４－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２；２．４１ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８４７ｍｇ、０．７３３ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$溶液（３．０４ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物に、反応容器を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、水（２倍）で洗浄した。その後、有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７５％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物をきれいに得て、これをステップ２（定量的収率と仮定）に直接持ち込んだ。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０４２】

ステップ２：（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１からの残渣、約７．３３ｍｍｏｌ）を１：１　ＤＣＭ：ＴＦＡ（５０ｍＬ）に溶解し、周囲温度で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに懸濁し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１．２０ｇ、収率５１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２３．１（Ｍ＋Ｈ）。

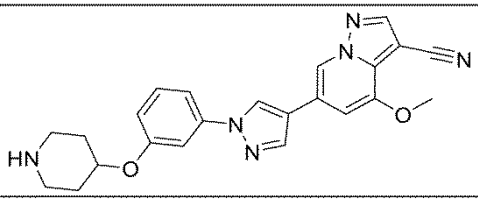
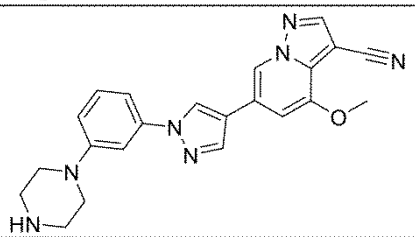
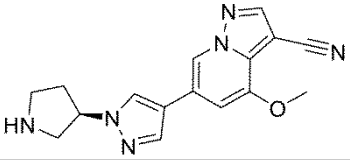
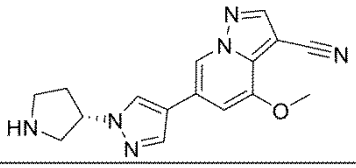
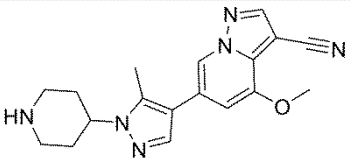
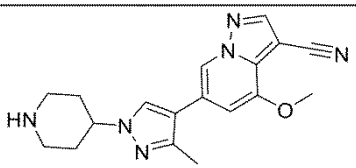
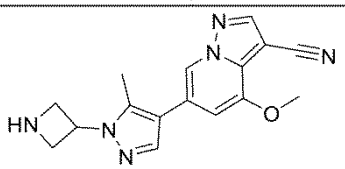
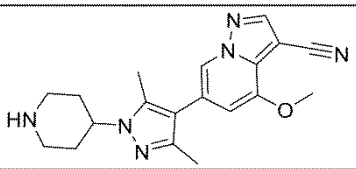
【１０４３】

表ＣＡ^{2}の化合物は、（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３６）の合成に記載されたものと同様の２ステップ法を使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、１．５～３当量の塩基（Ｋ$_2$ＣＯ$_3$溶液）、０．０５～０．１当量のＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、０．１～０．２Ｍの濃度の溶媒（４：１ジオキサン：水）を使用して、反応が８０～９０℃で行われ、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１８）および４－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２）の両方を、表ＣＡ^{2}ｉから１．０～２．１当量の適切な臭化アリールおよび１．０～１．１当量の適切なボロン酸エステルまたは酸（メモ＊ボロン酸エステルと臭化アリールの添加を逆にする）でそれぞれ置き換えることと、ステップ２では、ＤＣＭ：ＴＦＡの体積比１：１～２：１（１～１００当量のＴＦＡ）を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラ

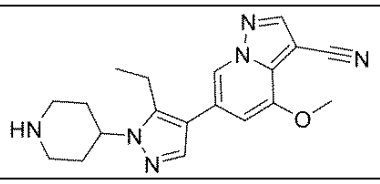
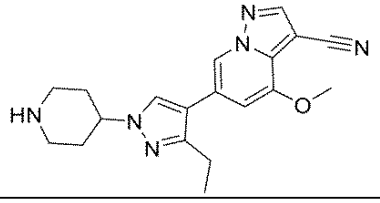
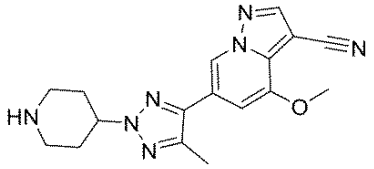
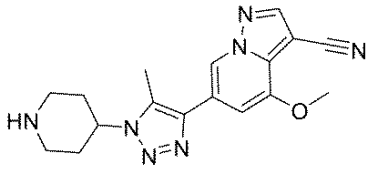
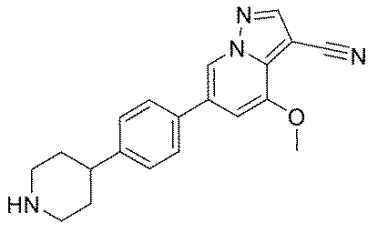
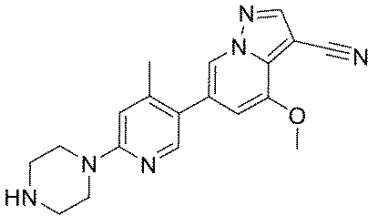
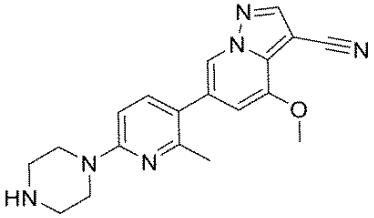
ゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１）を、各々においてステップ１からの適切なＢｏｃ保護カップリング生成物で置き換えることとを利用した。ＬＣＭＳによって全ての反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物（ステップ１および／またはステップ２）を、適切な勾配溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィー精製または適切な勾配溶出液を使用する逆相クロマトグラフィー精製とそれに続く塩基性水性洗浄によって単離した。

【表７－１】

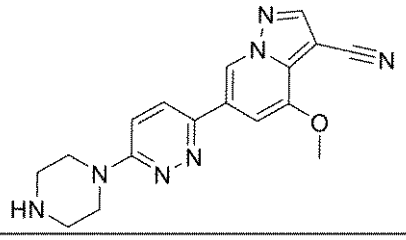
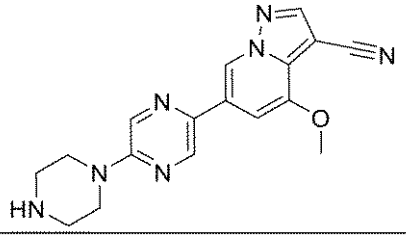
表ＣＡ[2]

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P37*		4-メトキシ-6-(1-(3-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	415.1(M+H)
P38*		4-メトキシ-6-(1-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	400.1(M+H)
P39		(R)-4-メトキシ-6-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	309.2(M+H)
P40*		(S)-4-メトキシ-6-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	309.2(M+H)
P41		4-メトキシ-6-(5-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	337.2(M+H)
P42		4-メトキシ-6-(3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	337.2(M+H)
P43		6-(1-(アゼチジン-3-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	309.1(M+H)
P44		6-(3,5-ジメチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	351.1(M+H)

【表７－２】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P45		6-(5-エチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	351.2(M+H)
P46		6-(3-エチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	351.2(M+H)
P47*		4-メトキシ-6-(5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-2H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	338.1(M+H)
P48*		4-メトキシ-6-(5-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	338.2(M+H)
P49		4-メトキシ-6-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	333.1 (M+H)
P50*		4-メトキシ-6-(4-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	349.1 (M+H)
P51*		4-メトキシ-6-(2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	349.2(M+H)

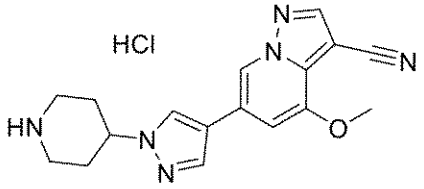
【表７－３】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P52*		4-メトキシ-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	336.1 (M+H)
P53*		4-メトキシ-6-(5-(ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	336.1 (M+H)

【１０４４】

中間体Ｐ５４

【化１１３】



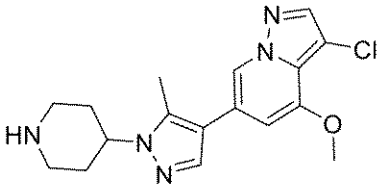
４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド

ＤＣＭ（３７９μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１、中間体Ｐ２５；４０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（３６５μＬ、４．７ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１日間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣を、ｉＰｒＯＨ（２ｍＬ）中の６Ｎ　ＨＣｌで逐次懸濁し、１分間超音波処理し、真空内で濃縮した（３倍）。得られた固体を高真空下で一晩乾燥させて、表題化合物（３４ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２２．２（Ｍ＋）。

【１０４５】

中間体Ｐ５５

【化１１４】



３－クロロ－４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

【１０４６】

４：１ジオキサン：水（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１３）（７６１．６ｍｇ、２．２１２ｍｍｏｌ）の溶液を、３－クロロ－４－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ７）（６８２．７ｍｇ、２．２１２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3溶液（６１１．５ｍｇ、４．４２５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（１２７．８ｍｇ、０．１１０６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物にＡｒ（ｇ）を１０分間散布した。次に、得られた混合物を、Ａｒ（ｇ）の雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２倍）およびブライン（２倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液としてヘキサン中１０～８０％ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（５６６ｍｇ、収率５７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０４７】

ステップ２：３－クロロ－４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジンの調製。

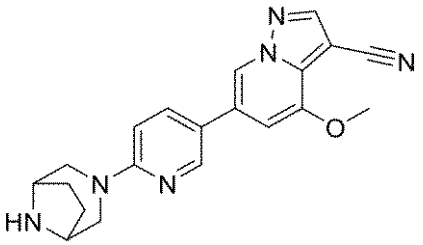
【１０４８】

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５６６ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１５分間撹拌した。次に、混合物を真空内で濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液と４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨとの間で分配した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（３９０ｍｇ、収率８９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０４９】

中間体Ｐ５６

【化１１５】



６－（６－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートの調製ＤＭＳＯ（２．８ｍＬ）中の６－（６－フルオロピリジン－３－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ８；１５１．９ｍｇ、０．５６６３ｍｍｏｌ）の溶液を、８－Ｂｏｃ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン（２４０．４ｍｇ、１．１３３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４９３．２μＬ、２．８３１ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に１３０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３倍）で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で逐次洗浄し、次に、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７５％ＤＣＭ－アセトンを使用する

）によって精製し、表題化合物（定量的収率と仮定）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５０】

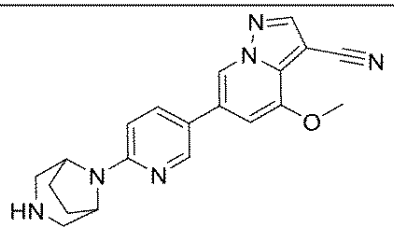
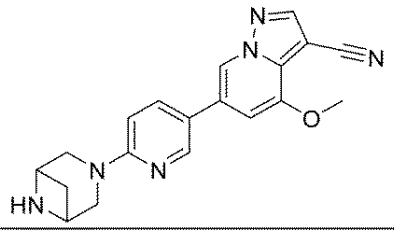
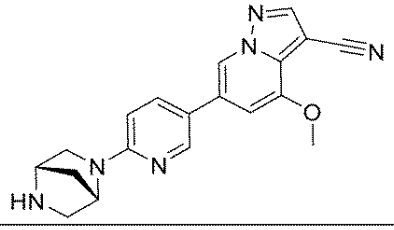
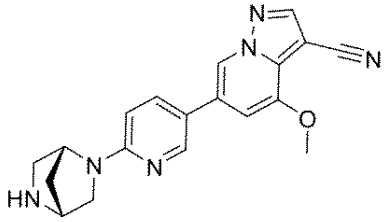
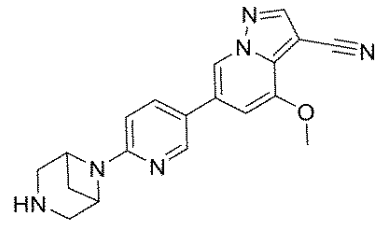
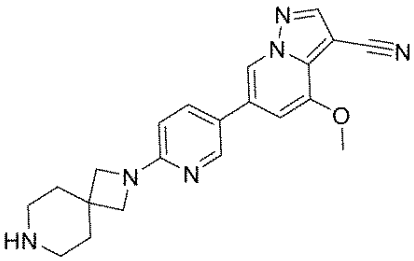
ステップ２：６－（６－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１ＤＣＭ：ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（ステップ１、０．５６６３ｍｍｏｌと仮定）の溶液を、周囲温度で１５分間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（１倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１０７．６ｍｇ、収率５３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５１】

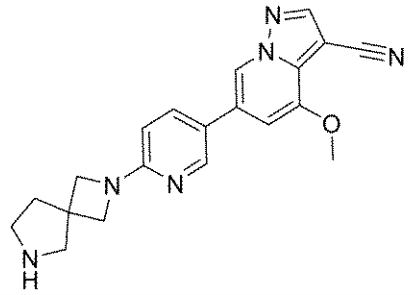
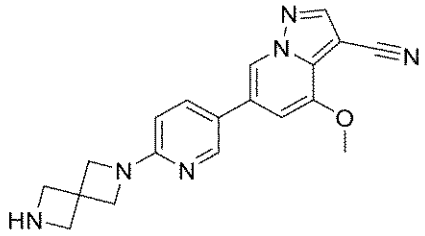
表ＣＢの化合物は、６－（６－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５６）の合成に記載されたものと同様の２ステップ法を使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、８－Ｂｏｃ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンを、表ＣＢｉから１～２．５当量の適切なモノＢｏｃ保護ジアミンで置き換えることと、ステップ２では、ＤＣＭ：ＴＦＡ比１：１～２：１を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（ステップ１）を、各々においてステップ１からの適切なＢｏｃ保護カップリング生成物で置き換えることとを利用した。ＬＣＭＳによって全ての反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物（ステップ１および／またはステップ２）を、適切な勾配溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィー精製または適切な勾配溶出液を使用する逆相クロマトグラフィー精製とそれに続く塩基性水性洗浄によって単離した。

【表８－１】

表ＣＢ

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P57		6-(6-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	361.1(M+H)
P58		6-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	347.1(M+H)
P59		6-(6-((1S、4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	347.1(M+H)
P60*		6-(6-((1R、4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	347.1(M+H)
P61		6-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	347.1 (M+H)
P62		6-(6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	375.2 (M+H)

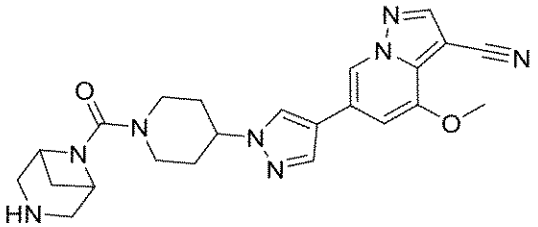
【表８－２】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P63		6-(6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	361.2 (M+H)
P64		6-(6-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	347.1 (M+H)

【１０５２】

中間体Ｐ６５

【化１１６】



６－（１－（１－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（２．２ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；７２．３ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１９５．３μＬ、１．１２１ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルクロロホルメート（５４．２５ｍｇ、０．２６９１ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３３．４ｍｇ、０．６７２８ｍｍｏｌ）を導入した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３倍）およびブライン（１倍）で逐次洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５３】

ステップ２：６－（１－（１－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピ

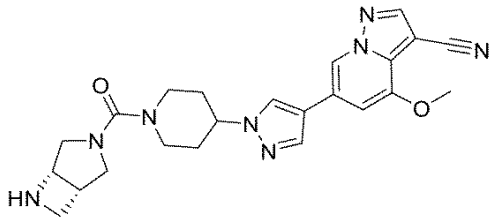
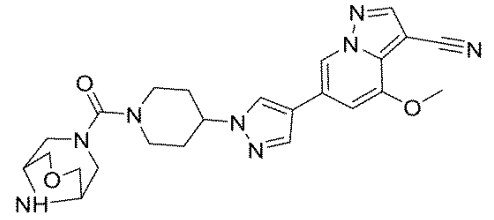
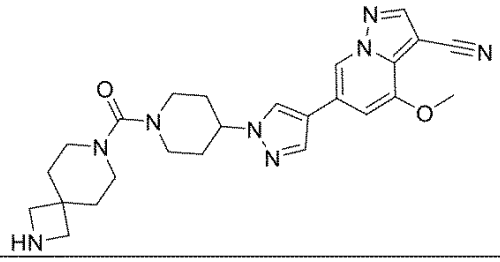
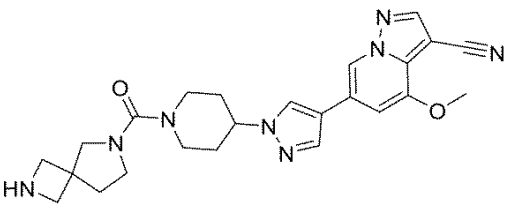
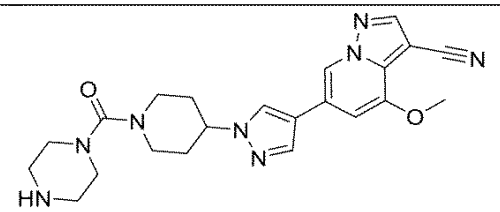
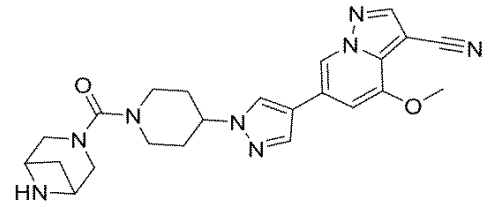
ラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１ＤＣＭ：ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレート（ステップ１；約１２２．６ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨおよび飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（１倍）で希釈した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１００．０ｍｇ、収率１００％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５４】

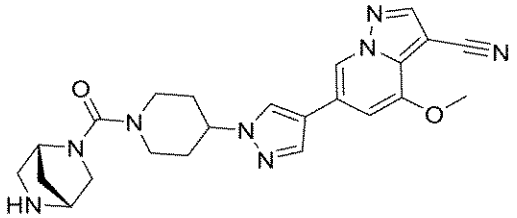
表ＣＣの化合物は、６－（１－（１－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６５）の合成に記載されたものと同様の２ステップ法を使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、１．０～１．２当量の４－ニトロフェニルクロロホルメート、３～５当量のアミン塩基（ＤＩＥＡまたはＴＥＡ）、０．１～０．２Ｍの濃度の溶媒（ＤＭＡまたはＤＣＭ）を使用して、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを表ＣＣｉからの１～３当量の適切なモノＢｏｃ保護ジアミンで置き換えることと、ステップ２では、ＤＣＭ：ＴＦＡ比１：１～２：１（ＴＦＡを超える）を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレート（ステップ２）を、各々においてステップ１からの適切なＢｏｃ保護カップリング生成物で置き換えることとを利用した。ＬＣＭＳによって全ての反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物（ステップ１および／またはステップ２）を、適切な勾配溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィー精製または適切な勾配溶出液を使用する逆相クロマトグラフィー精製とそれに続く塩基性水性洗浄によって単離した。

【表９－１】

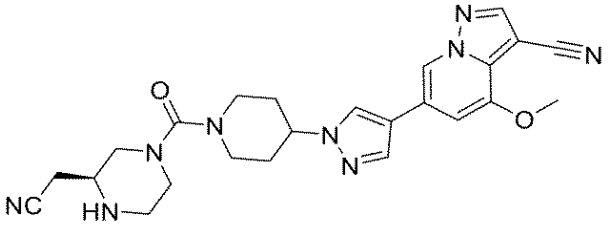
表ＣＣ

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P66		6-(1-(1-((1S,5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	447.2(M+H)
P67		6-(1-(1-(3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	477.2(M+H)
P68		6-(1-(1-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	475.3(M+H)
P69		6-(1-(1-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	461.2(M+H)
P70		4-メトキシ-6-(1-(1-(ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	435.2(M+H)
P71		6-(1-(1-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	447.1(M+H)

【表９－２】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P72		6-(1-(1-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	447.3(M+H)

【１０５５】
中間体Ｐ７３
【化１１７】



（Ｓ）－６－（１－（１－（３－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：１－ベンジル４－（４－ニトロフェニル）（Ｓ）－２－ピペラジン－（シアノメチル）１，４－ジカルボキシレートの調製。ＤＣＭ（６ｍＬ）中のベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９６．５ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（７５．０ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）の溶液にＴＥＡ（ｄ．０．７２６）（２５９μＬ、１．８６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ステップ２でそのまま使用した（定量的収率と仮定）。

【１０５６】
ステップ２：ベンジル（Ｓ）－４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（２ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；１２０ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）、１－ベンジル４－（４－ニトロフェニル）（Ｓ）－２－ピペラジン－（シアノメチル）１，４－ジカルボキシレート（ステップ１；１５８ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１５６μＬ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃと水とに分配した。その後、有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液としてＥｔＯＡｃ中の５～１０％ＭｅＯＨを使用する）によって精製し、表題化合物（１１３ｍｇ、収率５０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６０８．２（Ｍ＋Ｈ）。

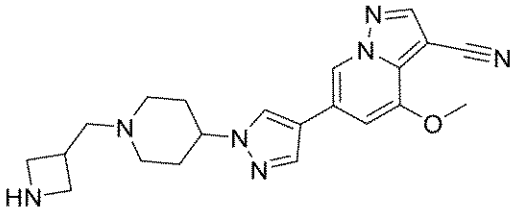
【１０５７】
ステップ３：（Ｓ）－６－（１－（１－（３－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１　ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中のベンジル（Ｓ）－４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［

１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ステップ２；１１３ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）の溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（１９．８ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物に、Ａｒ（ｇ）を１０分間散布し、排気してから、大気圧でH_2（ｇ）を再充填した。反応混合物をH_2（ｇ）のバルーン下で周囲温度で３日間撹拌した後、混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過した。濾液を真空内で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製した。純粋な画分を合わせ、飽和$NaHCO_3$水溶液で処理し、次にＤＣＭ中の２０％ｉＰｒＯＨで抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（６３ｍｇ、収率７２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５８】

中間体Ｐ７４

【化１１８】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製ＤＣＭ（１．５５ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；５０ｍｇ、０．１５５１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルアゼチジン－１－カルボキシレート（２９．０２μＬ、０．１８６１ｍｍｏｌ）の溶液を、$NaBH(OAc)_3$（１６４．４ｍｇ、０．７７５５ｍｍｏｌで処理した。次に、得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した。その後、反応混合物を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、水およびブラインで逐次洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（７６ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５９】

ステップ２：６－（１－（１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２２μＬ、０．１５ｍｍｏｌ　ＴＦＡ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；７６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液、水およびブラインで逐次洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（６１ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９２．２（Ｍ＋Ｈ）。

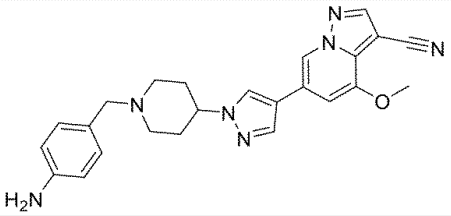
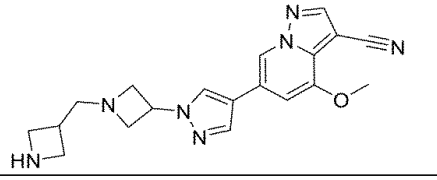
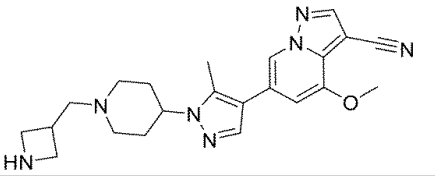
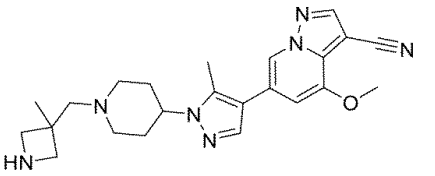
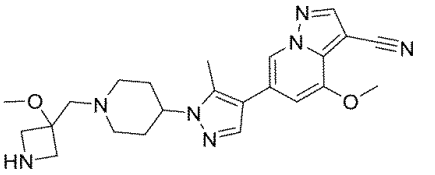
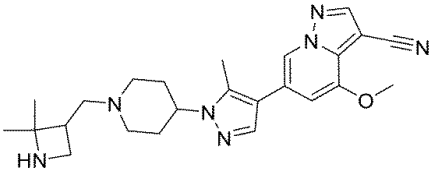
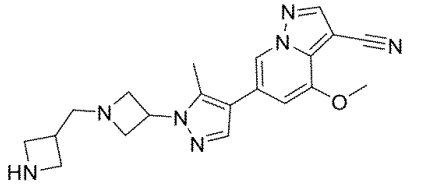
【１０６０】

表ＣＤの化合物は、６－（１－（１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７４）の合成に記載されたものと同様の２ステップ法を

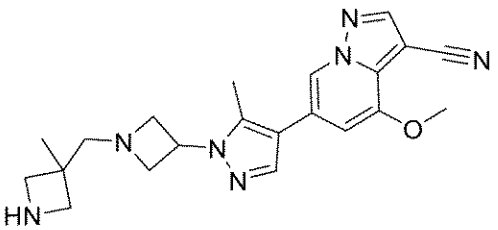
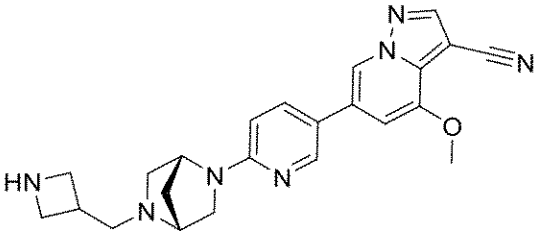
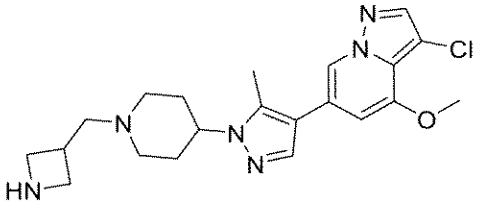
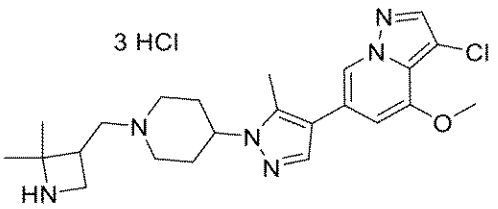
使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、１．５～１０．０当量のＮａＢＨ（ＯＡｃ）３、１～３滴の有無にかかわらず（約１７μＬまたは１当量）の酢酸、０．１～０．５Ｍの濃度のＤＣＭを使用して、１－Ｂｏｃ－３－アゼチジンカルボキサルデヒドと４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５）との両方を表ＣＤｉからの１．０～３．０当量の適切なＢｏｃ保護アルデヒドおよび１．０当量の合成中間体セクションの適切なアミンコア（例えば、表ＣＡ１、ＣＡ２など）で置き換えることと、ステップ２では、体積でＤＣＭ：ＴＦＡ比１：１～２：１（１～６０当量のＴＦＡ）を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１、中間体Ｐ７４）を、各々においてステップ１からの適切なＢｏｃ保護カップリング生成物で置き換えることとを利用した。ＬＣＭＳによって全ての反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物（ステップ１および／またはステップ２）を、適切な勾配溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィー精製または適切な勾配溶出液を使用する逆相クロマトグラフィー精製とそれに続く塩基性水性洗浄によって精製した。

【表１０－１】

表ＣＤ

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P75		6-(1-(1-(4-アミノベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	428.2(M+H)
P76		6-(1-(1-(アゼチジン-3-イルメチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	364.2(M+H)
P77		6-(1-(1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P78		4-メトキシ-6-(5-メチル-1-(1-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P79		4-メトキシ-6-(1-(1-((3-メトキシアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	436.2(M+H)
P80		6-(1-(1-((2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.3(M+H)
P81		6-(1-(1-(アゼチジン-3-イルメチル)アゼチジン-3-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	378.1(M+H)

【表１０－２】

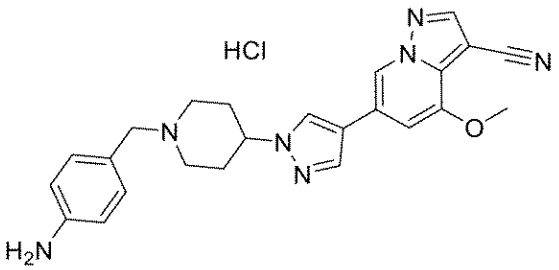
中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P82		4-メトキシ-6-(5-メチル-1-(1-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	392.2(M+H)
P83		6-(6-((1R、4R)-5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	416.2(M+H)
P84		6-(1-(1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-クロル-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン	415.2(M+H)
P85*		3-クロロ-6-(1-(1-((2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジントリヒドロクロリド	443.2(M+H)

※ＤＣＭおよびＴＦＡで処理して得られた中間体をＭｅＯＨ（０．０９Ｍ濃度）に溶解し、ＨＣｌ（イソプロパノール中５～６Ｎ溶液、１０当量）で処理し、室温で１５分間撹拌し、濃縮した。

【１０６１】

中間体Ｐ８６

【化１１９】



６－（１－（１－（４－アミノベンジル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド

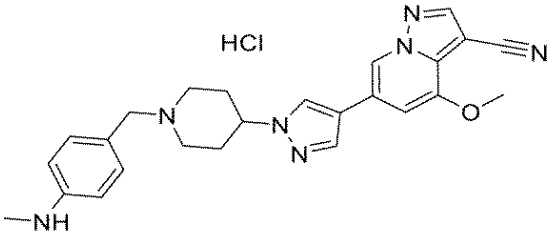
ＤＣＭ（１２５１μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）

ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）カルバメート（ステップ１、中間体Ｐ７５の調製から、表ＣＤ；３３ｍｇ、０．０６２５ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（４８２μＬ、６．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１０分間撹拌した。その後、５０℃に加熱しながら反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣をｉＰｒＯＨ（１０４２μｌ、６．２５ｍｍｏｌ）中の６Ｎ　ＨＣｌに逐次懸濁し、真空内で濃縮（２倍）して、塩酸塩として表題化合物（２５．５ｍｇ、収率９５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０６２】

中間体Ｐ８７

【化１２０】



４－メトキシ－６－（１－（１－（４－（メチルアミノ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）（メチル）カルバメートの調製。ＤＭＦ（４７４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）カルバメート（ステップ１、中間体Ｐ７５の調製から、表ＣＤ；５０ｍｇ、０．０９４８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＨ（６０重量％の鉱油分散液；４．７４ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で５分間撹拌した後、得られた懸濁液をＭｅＩ（６．５２μｌ、０．１０４ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度でさらに５分間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３倍）およびブライン（１倍）で洗浄した。有機抽出物をNa_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（４８ｍｇ、収率９４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４２．３（Ｍ＋Ｈ）。

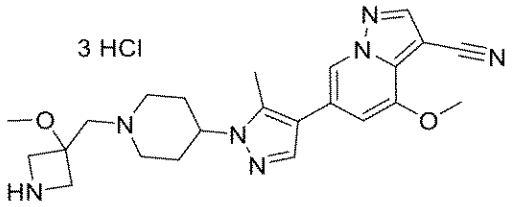
【１０６３】

ステップ２：４－メトキシ－６－（１－（１－（４－（メチルアミノ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリドの調製。ＤＣＭ（１７７２μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）（メチル）カルバメート（ステップ１；４８ｍｇ、０．０８８６ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（６８３μＬ、８．８６ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１０分間撹拌した。その後、５０℃に加熱しながら反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣をｉＰｒＯＨ（１４７７μｌ、８．８６ｍｍｏｌ）中の６Ｎ　ＨＣｌに逐次懸濁し、真空内で濃縮（２倍）して、塩酸塩として表題化合物（４６ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１０６４】

中間体Ｐ８８

【化１２１】



４－メトキシ－６－（１－（１－（（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルトリヒドロクロリド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（１．５５ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間Ｐ４１、表ＣＡ２；２０５．０ｍｇ、０．６０９４ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（３２７．９３ｍｇ、１．５２３５ｍｍｏｌ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（３２２．８９ｍｇ、１．５２３５ｍｍｏｌ）および数滴の酢酸で逐次処理した。次に、得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む水中の５～９５％ＡＣＮを使用する）によって精製し、ＴＦＡ塩として表題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（２倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（定量的収率と仮定）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３６．３（Ｍ＋Ｈ）。

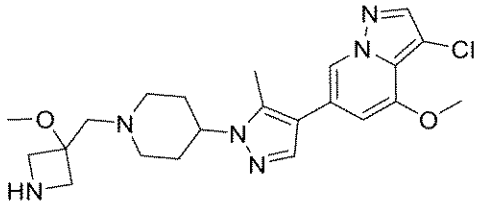
【１０６５】

ステップ２：４－メトキシ－６－（１－（１－（（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルトリヒドロクロリドの調製。１：１ＤＣＭ：ＴＦＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１、約０．６０９ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１５分間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣をＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）に溶解し、次にｉＰｒＯＨ（１．２１９ｍＬ、６．０９４ｍｍｏｌ）中の５～６Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた混合物を周囲温度で１５分間撹拌した後、真空で濃縮して、表題化合物（１９７．２ｍｇ、収率５９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０６６】

中間体Ｐ８９

【化１２２】



３－クロロ－４－メトキシ－６－（１－（１－（（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（１１５７μＬ）中の３－クロロ－４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ５５；４０．０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｒ１；４９．８ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）の溶液を、数滴の酢酸（６．６２μＬ、０．１１６ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２９．４ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）を逐次処理し、次に室温で３時間撹拌した。その後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ：アセトンを使用する）によって直接精製して、表題化合物（５０ｍｇ、収率７９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

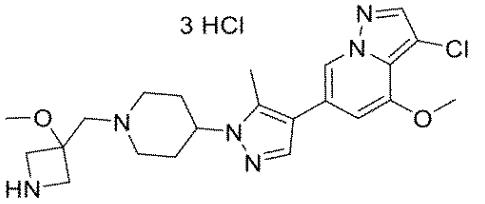
【１０６７】

ステップ２：３－クロロ－４－メトキシ－６－（１－（１－（（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジンの調製。ＤＣＭ（４５９μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（７１μＬ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた油を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解し、次に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（４１ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０６８】

中間体Ｐ９０

【化１２３】



３－クロロ－４－メトキシ－６－（１－（１－（（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジントリヒドロクロリド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペ

リジン－１－イル）メチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（７．３ｍＬ）中の３－クロロ－４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ５５；２５１．８ｍｇ、０．７２８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｒ１；３９１．８ｍｇ、１．８２０ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３８５．８ｍｇ、１．８２０ｍｍｏｌ）、および数滴のＡｃＯＨを加えた。反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌し、その後それを濃縮した。得られた残渣を逆相Ｃ１８クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む５～９５％水－ＡＣＮを使用する）によって精製した。合わせた所望の画分を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ３水溶液との間に分配した。有機相をNa_2SO_4水溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮し、表題化合物（０．７２８ｍｍｏｌ、定量的収率と仮定）を得た。

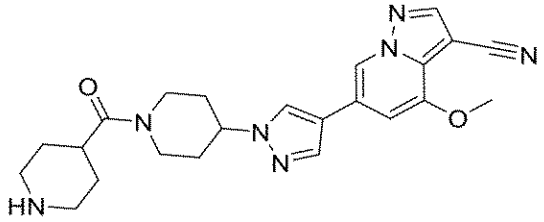
【１０６９】

ステップ２：３－クロロ－４－メトキシ－６－（１－（１－（（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジンの調製。ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１、０．７２８１ｍｍｏｌ）を１：１　ＤＣＭ：ＴＦＡ（５．０ｍＬ）に溶解し、周囲温度で３０分間撹拌した後、混合物を真空内で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）に溶解し、ｉＰｒＯＨ（１．４５６ｍＬ、約７．２８ｍｍｏｌ）中の５～６Ｎ　ＨＣｌで処理した。混合物を周囲温度で１５分間撹拌し、次に濃縮して、表題化合物（２５６．５ｍｇ、収率６４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７０】

中間体Ｐ９１

【化１２４】



４－メトキシ－６－（１－（１－（ピペリジン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（２．３３ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；２．０３ｇ、６．３０ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｂｏｃ－Ｉｎｐ－ＯＨ（１．７３ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．８７ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４．３９ｍＬ、２５．２ｍｍｏｌ）で逐次処理した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次に真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（定量的収率と仮定）をきれいに得て、これをステップ２に直接持ち込んだ。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７１】

ステップ２：４－メトキシ－６－（１－（１－（ピペリジン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－

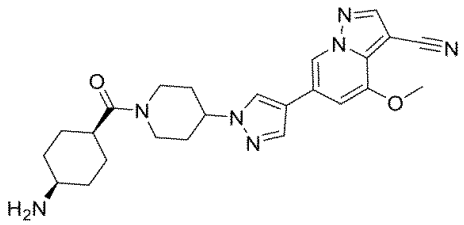
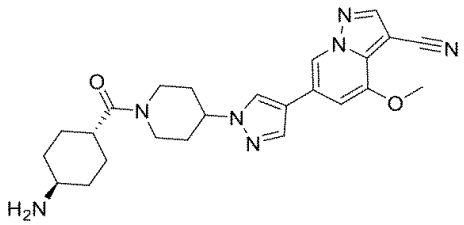
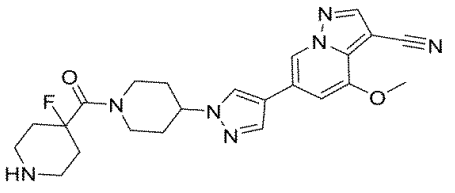
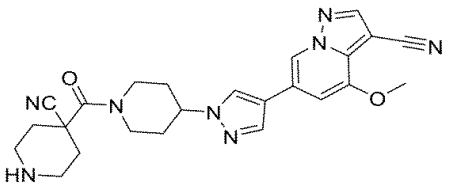
カルボニトリルの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１；６．３０ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣は、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈することによる遊離塩基であり、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（２倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２．５０ｇ、収率９２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７２】

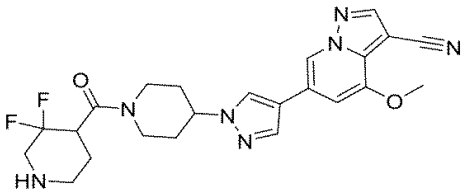
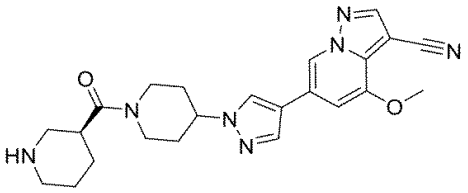
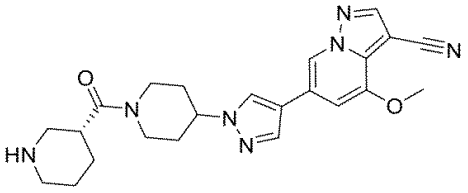
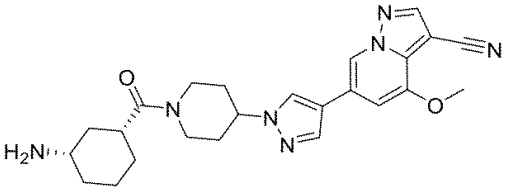
表ＣＥの化合物は、４－メトキシ－６－（１－（１－（ピペリジン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９１）の合成に記載されたものと同様の２ステップ法を使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、１．１～３．０当量のＨＡＴＵ、２～５当量のＤＩＥＡ、０．０３～０．２Ｍの濃度の溶媒（ＤＣＭまたはＤＭＦ）を使用して、Ｂｏｃ－Ｉｎｐ－ＯＨと４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５）との両方を表ＣＥｉからの１．０～１．２当量の適切なＢｏｃ保護アミノ酸および１．０当量の合成中間体セクションの適切なアミンコア（例えば、表ＣＡ１、表ＣＡ２、表ＣＢなど）で置き換え、ＤＭＦを使用した場合、生成物は水から沈殿し、クロマトグラフィーではなく濾過によって純粋な生成物を収集することと、ステップ２では、体積でＤＣＭ：ＴＦＡ比１：１～１０：１（特に記載のない限り、１～５００当量のＴＦＡ）を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ２、中間体Ｐ９１）を、各々においてステップ１からの適切なＢｏｃ保護カップリング生成物で置き換えることとを利用した。ＬＣＭＳによって全ての反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物（ステップ１および／またはステップ２）を、適切な勾配溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィー精製または適切な勾配溶出液を使用する逆相クロマトグラフィー精製とそれに続く塩基性水性洗浄によって精製した。

【表１１－１】

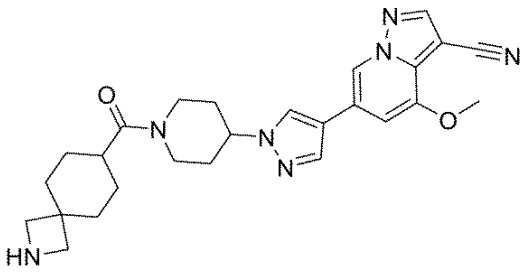
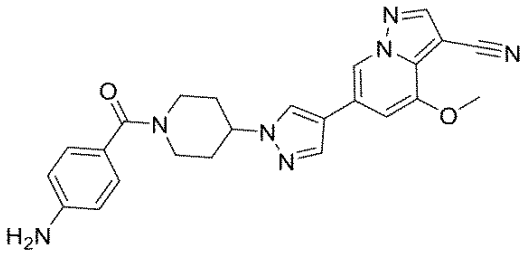
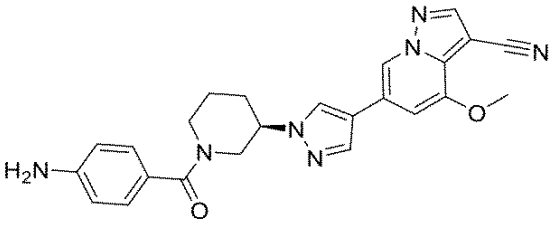
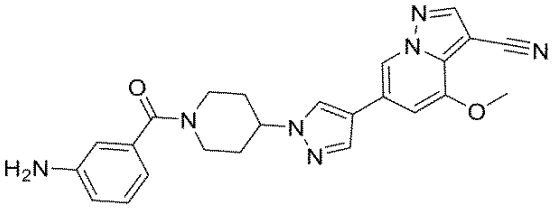
表ＣＥ

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P92*		6-(1-(1-((1s,4s)-4-シクロヘキシルアミン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	448.2.(M+H)
P93		6-(1-(1-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	448.3(M+H)
P94		6-(1-(1-(4-フルオロピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	452.2(M+H)
P95		6-(1-(1-(4-シアノピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	459.2(M+H)

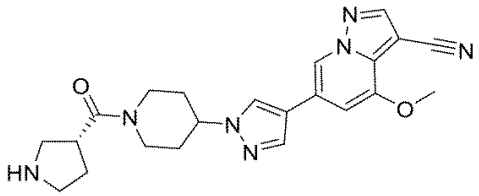
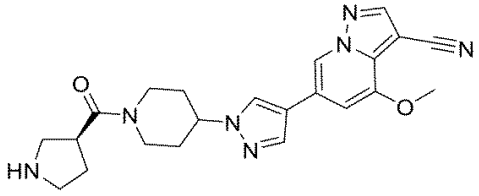
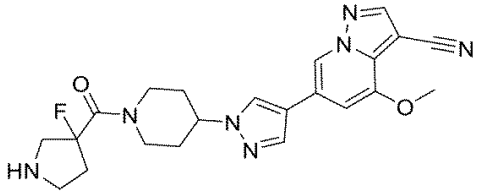
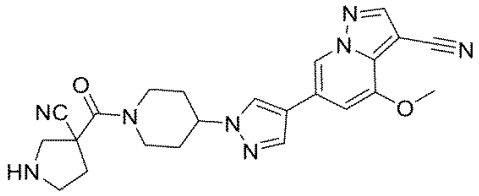
【表１１－２】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P96		6-(1-(1-(3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	470.2(M+H)
P97		(S)-4-メトキシ-6-(1-(1-(ピペリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P98		(R)-4-メトキシ-6-(1-(1-(ピペリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P99		6-(1-(1-((1R、3S)-3-シクロヘキシルアミン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	448.2.(M+H)

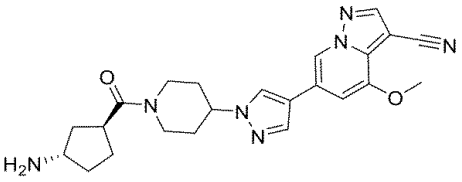
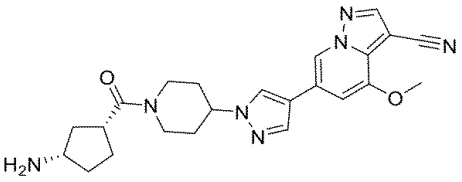
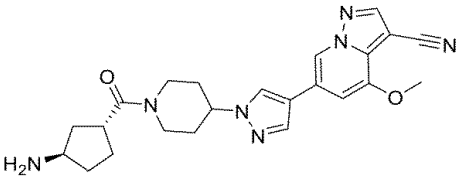
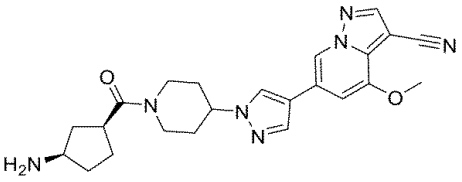
【表１１－３】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P100		6-(1-(1-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
P101*		6-(1-(1-(4-アミノベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	442.2(M+H)
P102		(R)-6-(1-(1-(4-アミノベンゾイル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	442.2(M+H)
P103		6-(1-(1-(3-アミノベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	442.2(M+H)

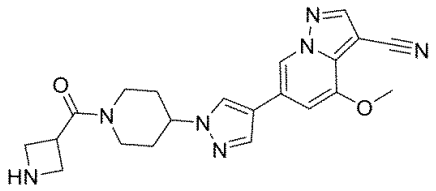
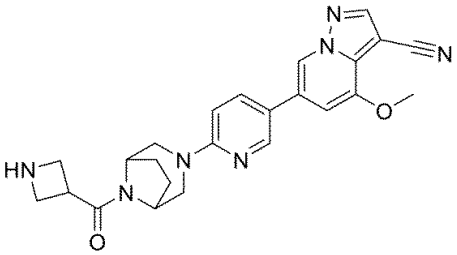
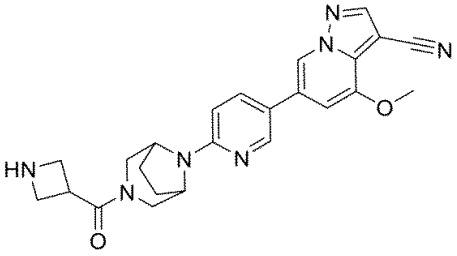
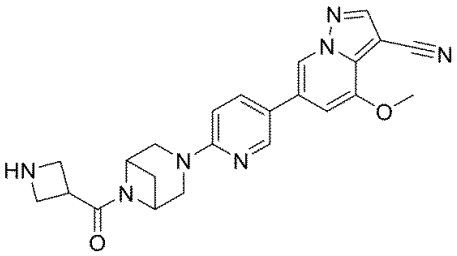
【表１１－４】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P104		(R)-4-メトキシ-6-(1-(1-(ピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P105		(S)-4-メトキシ-6-(1-(1-(ピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P106		6-(1-(1-(3-フルオロピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	438.2(M+H)
P107		6-(1-(1-(3-シアノピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	445.2(M+H)

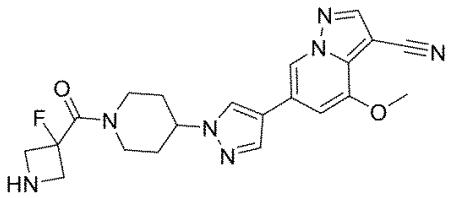
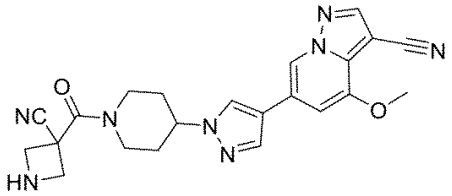
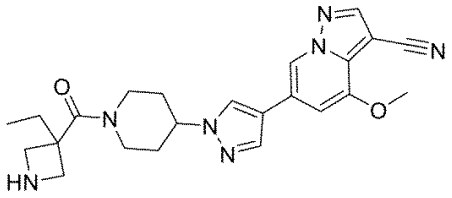
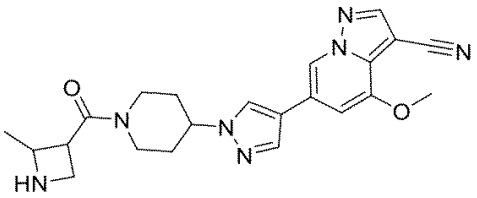
【表１１－５】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P108*		6-(1-(1-((1S、3S)-3-アミノシクロペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P109		6-(1-(1-((1R、3S)-3-アミノシクロペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P110		6-(1-(1-((1R、3R)-3-アミノシクロペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P111		6-(1-(1-((1S、3R)-3-アミノシクロペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)

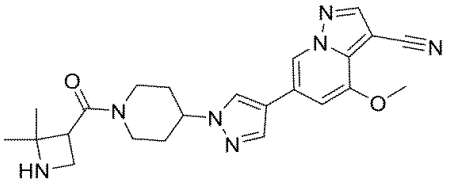
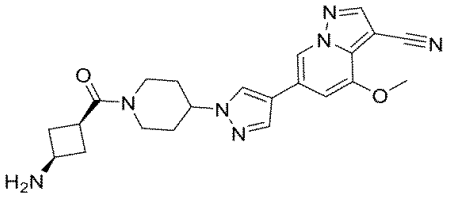
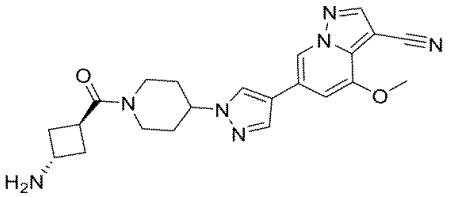
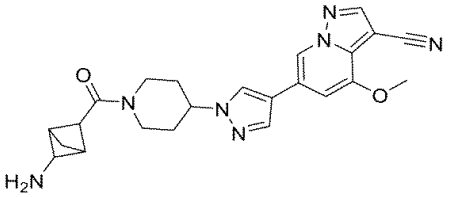
【表１１－６】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P112		6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P113		6-(6-(8-(アゼチジン-3-カルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	444.2(M+H)
P114		6-(6-(3-(アゼチジン-3-カルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	444.2(M+H)
P115		6-(6-(6-(アゼチジン-3-カルボニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	430.2(M+H)

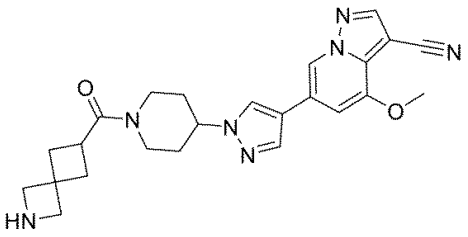
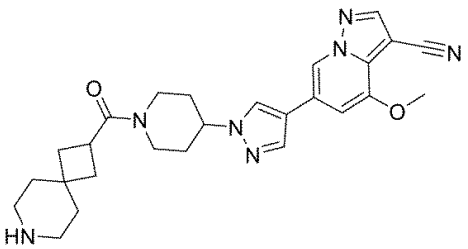
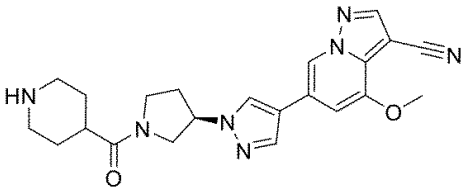
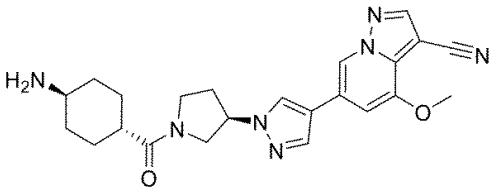
【表１１－７】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P116		6-(1-(1-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P117		6-(1-(1-(3-シアノアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	431.2(M+H)
P118		6-(1-(1-(3-エチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P119		4-メトキシ-6-(1-(1-(2-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)

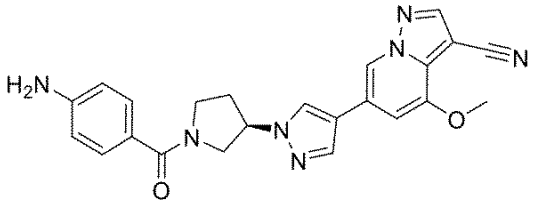
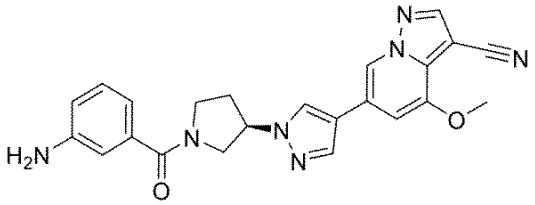
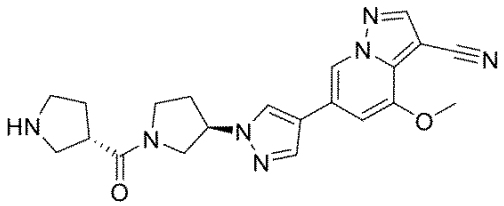
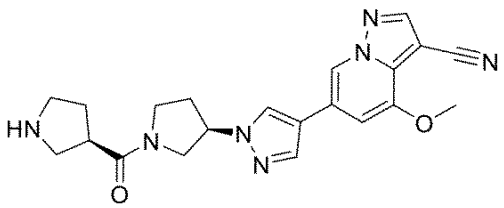
【表１１－８】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P120		6-(1-(1-(2,2-ジメチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P121		6-(1-(1-((1s、3s)-3-アミノシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P122*		6-(1-(1-((1r、3r)-3-アミノシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P123		6-(1-(1-(4-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	432.1(M+H)

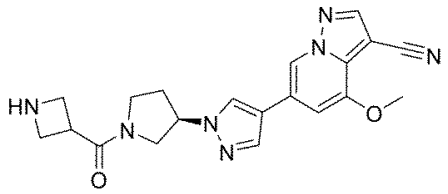
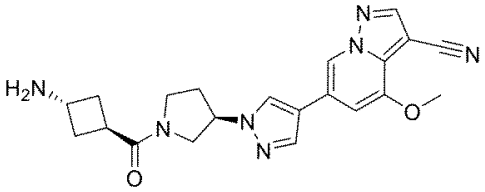
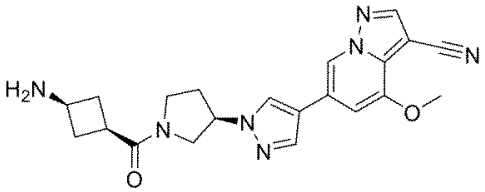
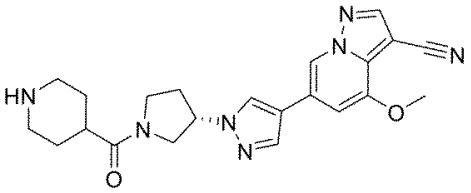
【表１１－９】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P124*		6-(1-(1-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	446.2(M+H)
P125*		6-(1-(1-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.3(M+H)
P126		(R)-4-メトキシ-6-(1-(1-(ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P127		6-(1-((R)-1-((1r,4R)4-アミノシクロヘキサン-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)

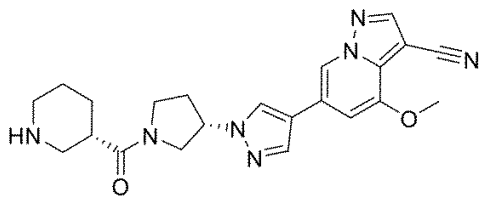
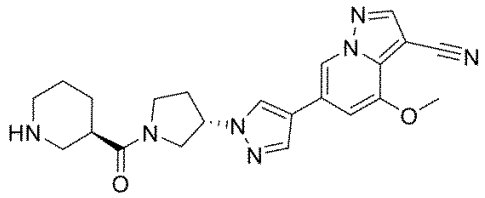
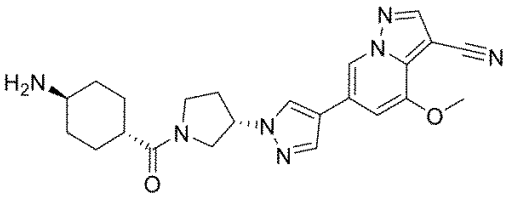
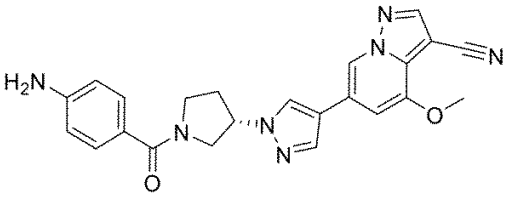
【表１１－１０】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P128		(R)-6-(1-(1-(4-アミノベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	428.2(M+H)
P129		(R)-6-(1-(1-(3-アミノベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	428.2(M+H)
P130		4-メトキシ-6-(1-((R)-1-((S)-ピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P131		4-メトキシ-6-(1-((R)-1-((R)-ピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)

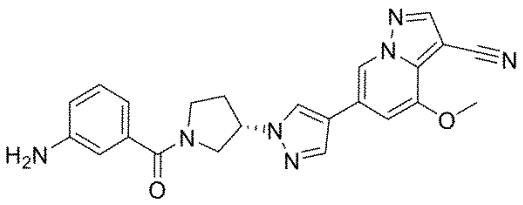
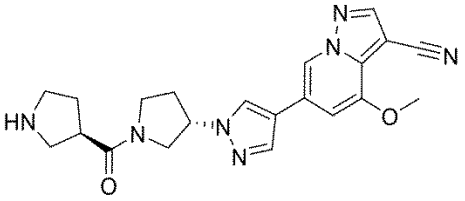
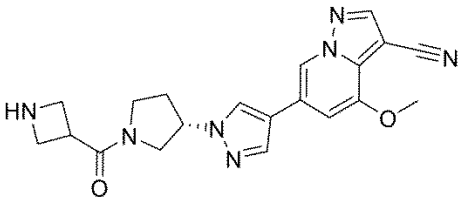
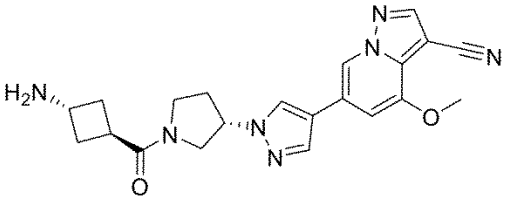
【表１１－１１】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P132		(R)-6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	392.2(M+H)
P133		6-(1-((R)-1-((1r,3R)-3-アミノシクロブタン-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P134		6-(1-((R)-1-((1s,3S)-3-アミノシクロブタン-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P135		(S)-4-メトキシ-6-(1-(1-(ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)

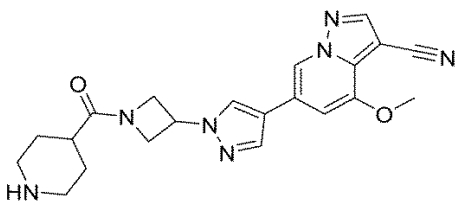
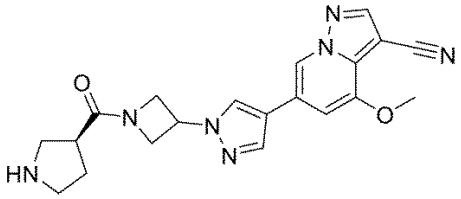
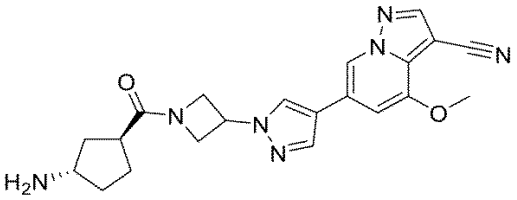
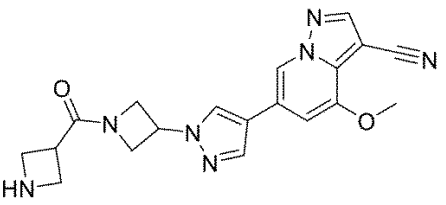
【表１１－１２】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P136		4-メトキシ-6-(1-((S)-1-((S)-ピペリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.3(M+H)
P137		4-メトキシ-6-(1-((S)-1-((R)-ピペリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P138		6-(1-((S)-1-((1r,4S)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P139		(S)-6-(1-(1-(4-アミノベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	428.2(M+H)

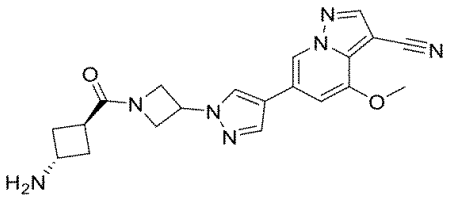
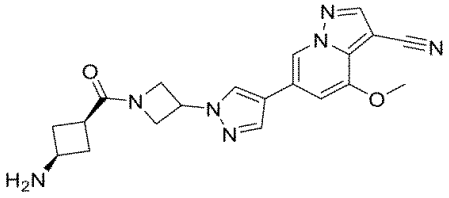
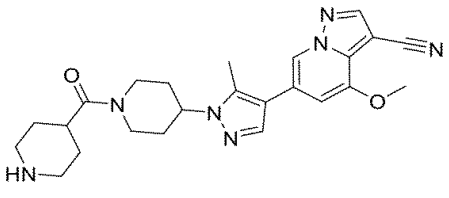
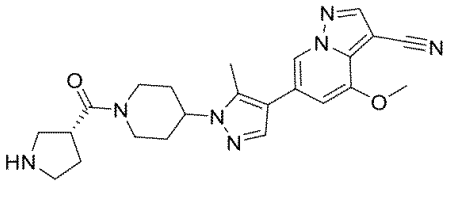
【表１１－１３】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P140		(S)-6-(1-(1-(3-アミノベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	428.2(M+H)
P141		4-メトキシ-6-(1-((S)-1-((R)-ピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P142		(S)-6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	392.2(M+H)
P143		6-(1-((S)-1-((1r,3S)-3-アミノシクロブタン-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)

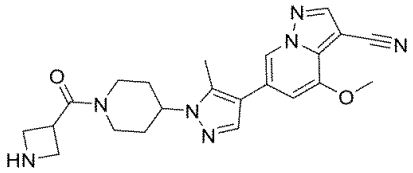
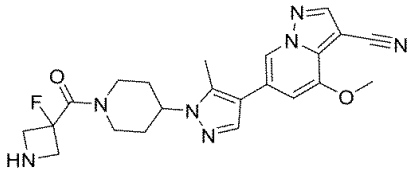
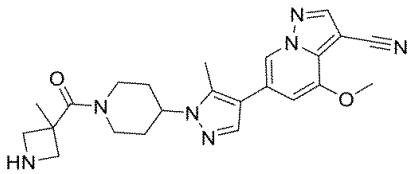
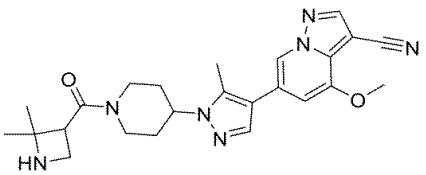
【表１１－１４】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P144		4-メトキシ-6-(1-(1-(ピペリジン-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P145		(S)-4-メトキシ-6-(1-(1-(1-(ピロリジン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	392.2(M+H)
P146		6-(1-(1-((1S、3S)-3-アミノシクロペンタン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.2(M+H)
P147		6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	378.2(M+H)

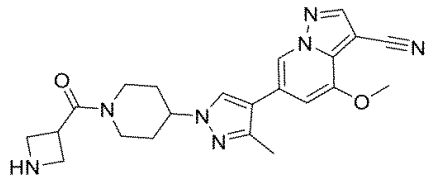
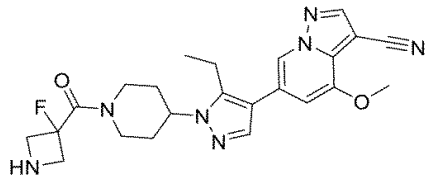
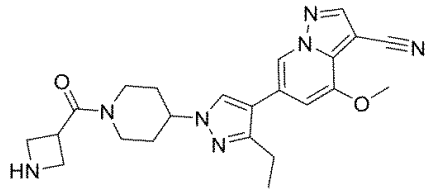
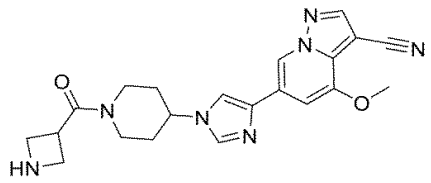
【表１１－１５】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P148		6-(1-(1-((1r、3r)-3-アミノシクロブタン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	392.2(M+H)
P149		6-(1-(1-((1s、3s)-3-アミノシクロブタン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	392.2(M+H)
P150		4-メトキシ-6-(5-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	448.2.(M+H)
P151		(R)-4-メトキシ-6-(5-メチル-1-(1-(ピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)

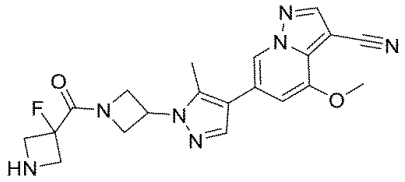
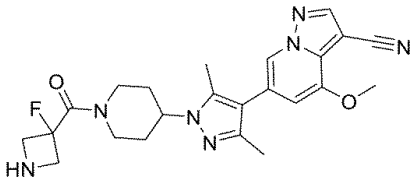
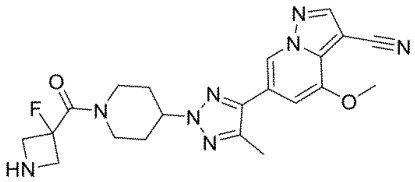
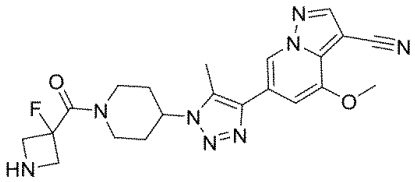
【表１１－１６】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P152		6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P153		6-(1-(1-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	438.2(M+H)
P154		4-メトキシ-6-(5-メチル-1-(1-(3-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P155		6-(1-(1-(2,2-ジメチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	448.2.(M+H)

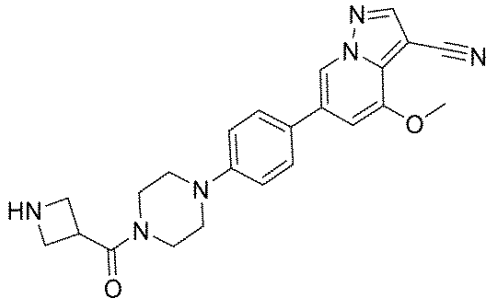
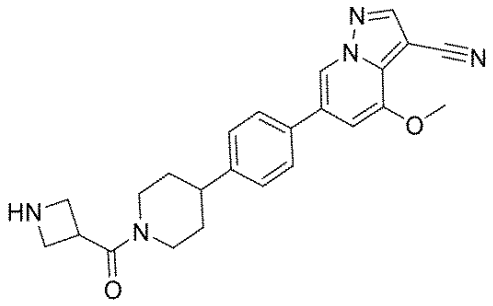
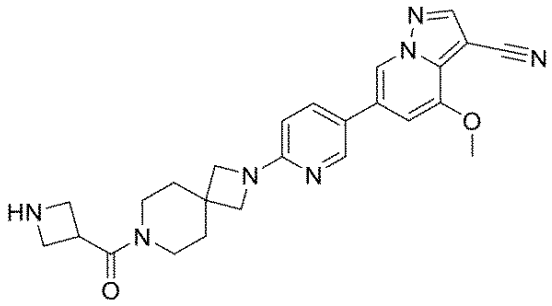
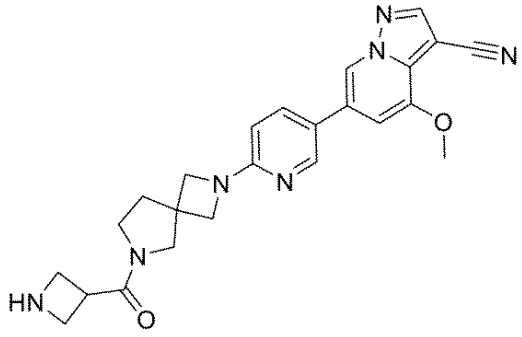
【表１１－１７】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P156		6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	420.2(M+H)
P157		6-(5-エチル-1-(1-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	452.2(M+H)
P158		6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
P159		6-(1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	406.1(M+H)

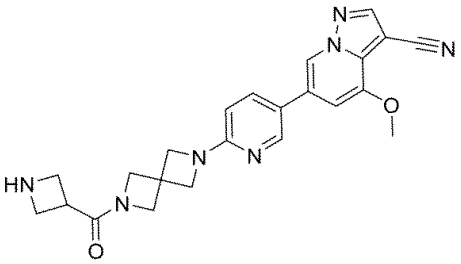
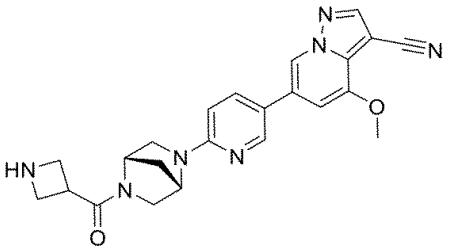
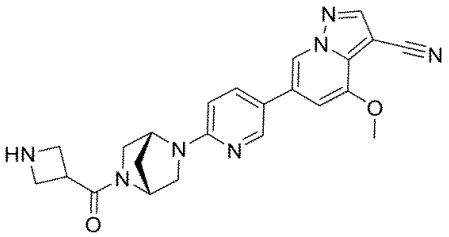
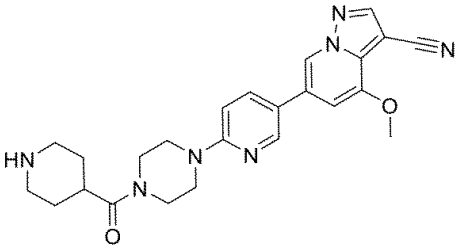
【表１１－１８】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P160		6-(1-(1-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	410.1(M+H)
P161		6-(1-(1-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	452.2(M+H)
P162		6-(2-(1-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	439.2(M+H)
P163		6-(1-(1-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	439.2(M+H)

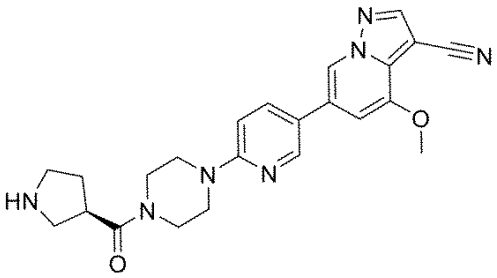
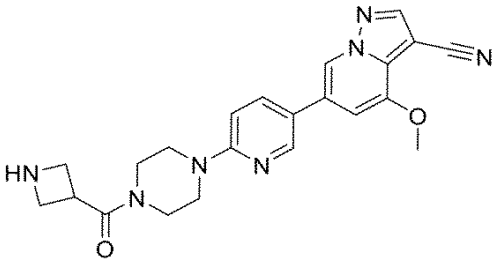
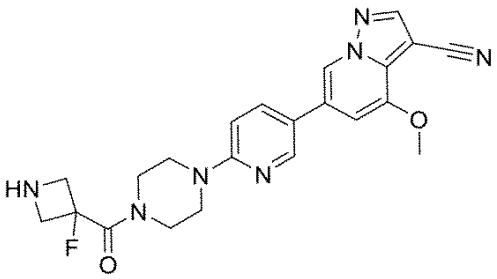
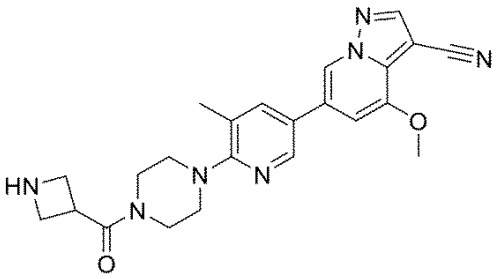
【表１１－１９】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P164		6-(4-(4-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	417.2(M+H)
P165		6-(4-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	416.2(M+H)
P166		6-(6-(7-(アゼチジン-3-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	458.2(M+H)
P167		6-(6-(6-(アゼチジン-3-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	444.2(M+H)

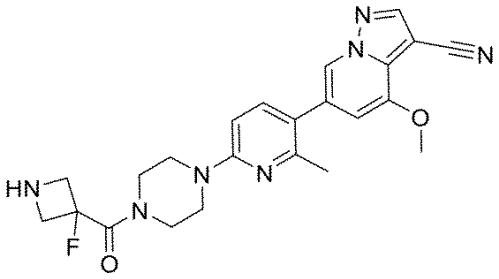
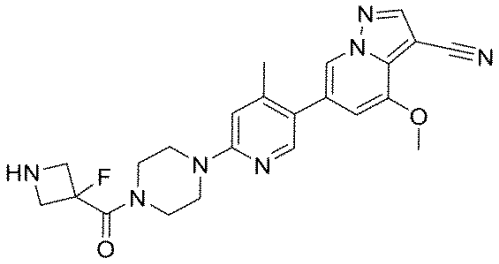
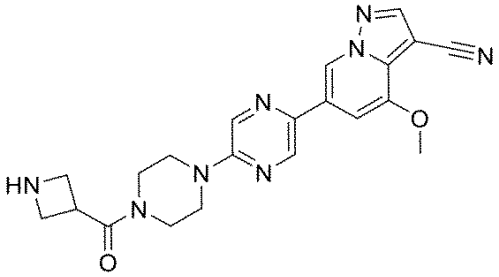
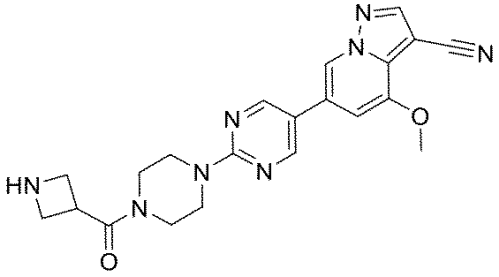
【表１１－２０】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P168		6-(6-(6-(アゼチジン-3-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	430.2(M+H)
P169		6-(6-((1S,4S)-5-(アゼチジン-3-カルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	430.2(M+H)
P170		6-(6-((1R,4R)-5-(アゼチジン-3-カルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	430.2(M+H)
P171		4-メトキシ-6-(6-(4-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	446.2(M+H)

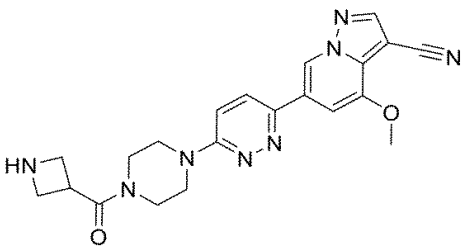
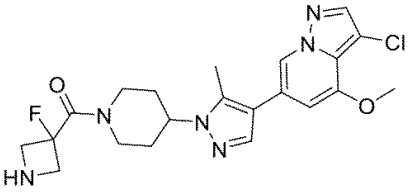
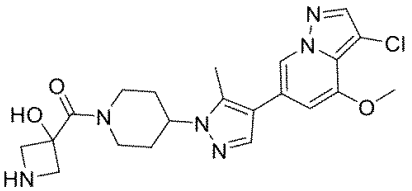
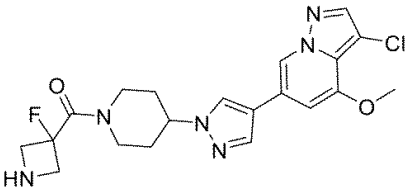
【表１１－２１】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P172		(R)-4-メトキシ-6-(6-(4-(ピロリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	432.2(M+H)
P173		6-(6-(4-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	418.2(M+H)
P174		6-(6-(4-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	436.1(M+H)
P175		6-(6-(4-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	432.1(M+H)

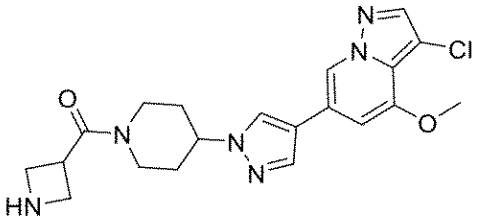
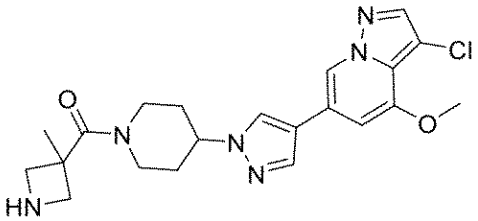
【表１１－２２】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P176		6-(6-(4-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	450.1(M+H)
P177		6-(6-(4-(3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	450.2(M+H)
P178		6-(5-(4-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	419.1(M+H)
P179		6-(2-(4-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	419.2(M+H)

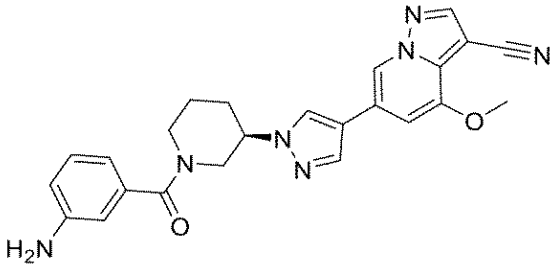
【表１１－２３】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P180		6-(6-(4-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	419.2(M+H)
P181		(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロアゼチジン-3-イル)メタノン	447.1 (M+H)
P182		(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)メタノン	445.1 (M+H)
P183		(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロアゼチジン-3-イル)メタノン	433.1 (M+H)

【表１１－２４】

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P184		アゼチジン-3-イル(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン	415.1 (M+H)
P185		(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(3-メチルアゼチジン-3-イル)メタノン	429.2 (M+H)

【１０７３】
中間体Ｐ１８６
【化１２５】



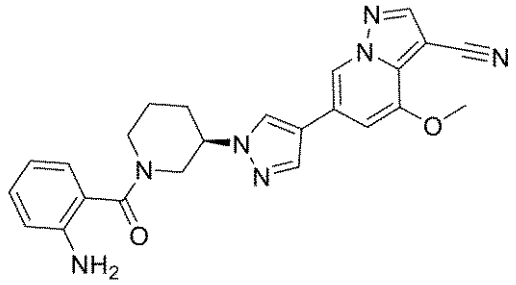
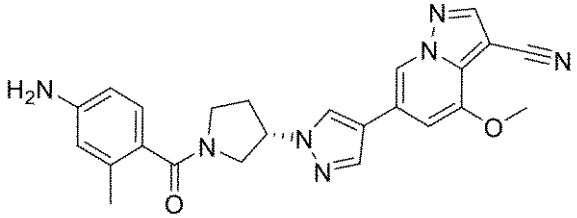
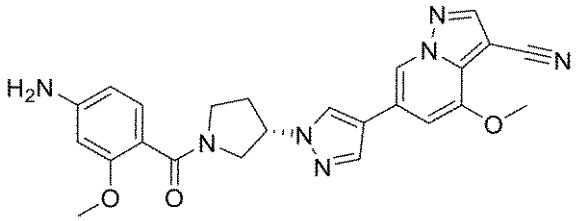
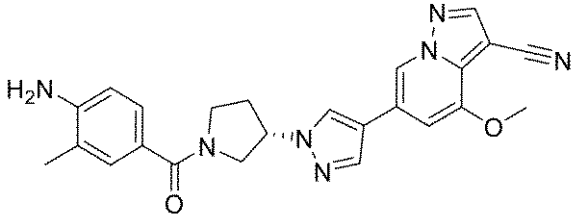
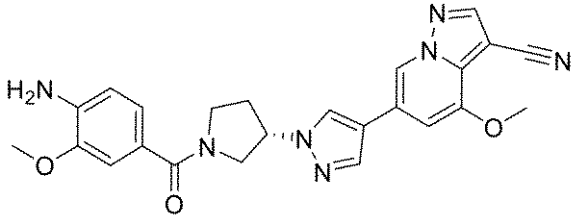
（Ｒ）－６－（１－（１－（３－アミノベンゾイル）ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（１－（３－ニトロベンゾイル）ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（６．５ｍＬ）中の（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３６；２０９．４ｍｇ、０．６４９６ｍｍｏｌ）３－ニトロ安息香酸（１３０．２６５ｍｇ、０．７７９４７２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２９６．４ｍｇ、０．７７９５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（２２６．３μＬ、１．２９９ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で一晩撹拌した。続いて、反応混合物を真空内で濃縮し、得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（定量的収率と仮定）をきれいに得た。

【１０７４】
ステップ２：（Ｒ）－６－（１－（１－（３－アミノベンゾイル）ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１のＴＨＦ：飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液（６．５ｍＬ）中の（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（１－（３－ニトロベンゾイル）ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ステップ１；約０．６４９６ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、Ｚｎダスト（＜１０μｍ、９８＋％、４２４．７ｍｇ、６．４９６ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度まで温めた後、反応混合物をさらに１時間撹拌した。次に、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２倍）およびブライン（１倍）で逐次洗浄した。有機抽出物をNa_2SO_4溶液で逐次乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ：アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（２１５．９ｍｇ、収率７５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４２．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１０７５】
表CE^2の化合物は、（Ｒ）－６－（１－（１－（３－アミノベンゾイル）ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１８６）の合成に記載されたものと同様の２ステップ法を使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、１．２～２．５当量のＨＡＴＵ、２～５当量のＤＩＥＡ、０．１～０．２Ｍの濃度の溶媒（ＤＣＭ）を使用して、３－ニトロ安息香酸と（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３６）との両方を、表CE^2ｉからの１．２当量の適切なニトロ安息香酸および１．０当量の合成中間体セクションの適切なアミンコア（例えば、表CA^1、表CA^2、表ＣＢなど）で置き換え、ステップ２では、１０当量のＺｎダスト（＜１０μｍ、９８＋％）、特に記載のない限り（＊）、１：１のＴＨＦ：飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液比を使用して、（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（１－（３－ニトロベンゾイル）ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ステップ２、中間体Ｐ１８６）を、各々においてステップ１からの適切なカップリング生成物で置き換えることとを利用した。ＬＣＭＳによって全ての反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物（ステップ１および／またはステップ２）を、適切な勾配溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィー精製または適切な勾配溶出液を使用する逆相クロマトグラフィー精製とそれに続く塩基性水性洗浄によって精製した。

【表１２】

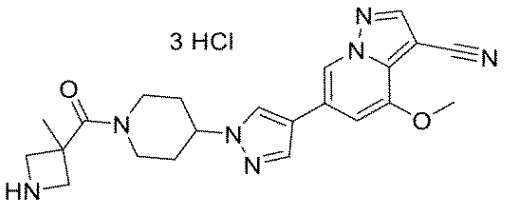
表ＣＥ[2]

中間体#	構造	化学名	MS apci(m/z)
P187		(R)-6-(1-(1-(2-アミノベンゾイル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	442.2(M+H)
P188		(S)-6-(1-(1-(4-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	442.2(M+H)
P189		(S)-6-(1-(1-(4-アミノ-2-メトキシベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	458.2(M+H)
P190		(S)-6-(1-(1-(4-アミノ-3-メチルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	442.2(M+H)
P191		(S)-6-(1-(1-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	458.1(M+H)

【１０７６】

中間体Ｐ１９３

【化１２６】



４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メチルアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルトリヒドロクロリド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（１．５５ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；１００ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－３－メチルアゼチジン－３－カルボン酸（８０．１ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．８７ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（２７１μＬ、１．５５ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で１時間撹拌した。次に、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって直接精製し、表題化合物（１０３ｍｇ、収率６４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

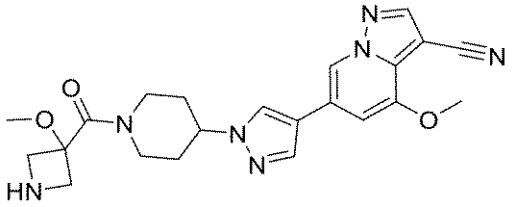
【１０７７】

ステップ２：４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メチルアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルトリヒドロクロリドの調製。ＤＣＭ（９６２μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１、１５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）の溶液を、５　Ｎ　ＨＣｌ（１９２μＬ）で処理し、次に周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を真空内で濃縮し、表題化合物（５１ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７８】

中間体Ｐ１９４

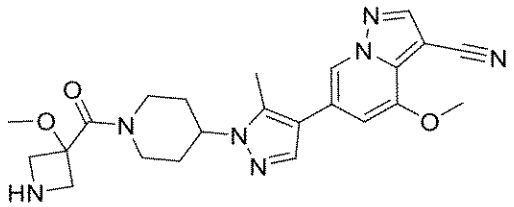
【化１２７】



４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メトキシアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（２．３３ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；１５０ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）、１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－３－ヒドロキシアゼチジン－３－カルボン酸（１２１ｍｇ、０．５５８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４４２ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（４０６μＬ、２．３３ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で２時間撹拌した。その後、追加の１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－３－ヒドロキシアゼチジン－３－カルボン酸（１２１ｍｇ、０．５５８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２．３３ｍＬ）およびＤＩＥＡ（４０６μＬ、２．３３ｍｍｏｌ）を導入した。得られた反応混合物を撹拌し、ＬＣＭＳによって、出発物質の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５）の完全な消費を監視した。次に、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって直接精製し、表題化合物（１５０ｍｇ、収率６２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７９】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２８７６μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；１５０ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＩ（６．５２μｌ、０．１０４ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（６０重量％鉱油分散液；１７．３ｍｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）で逐次処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、得られた懸濁液を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機抽出物をブライン（１倍）で洗浄し、次にNa_2SO_4溶液で逐次乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ：アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（１２４ｍｇ、収率８１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３６．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１０８０】
ステップ３：４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メトキシアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（２３１５μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ２；１２４ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（１７８μＬ、２．３２ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製した。クロマトグラフィーからの純粋な画分を合わせ、次に４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨおよび飽和$NaHCO_3$水溶液で抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（９１ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３６．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１０８１】
中間体Ｐ１９５
【化１２８】



４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メトキシアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

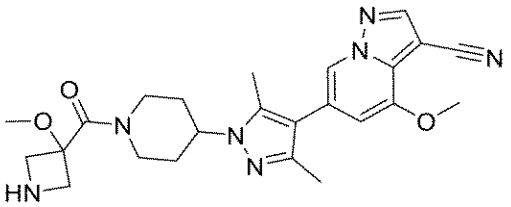
表題化合物（１４２ｍｇ、全体の収率７３％）を調製し、後処理し、４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メトキシアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１９４）の合成について記載したものと同様の３ステップ手順を使用して精製し、以下の修飾：ステップ１では、試薬の２回目の添加は必要なかったが、反応物を周囲温度で一晩撹拌し、４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５）を４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４１）で置

き換えることと、ステップ２では、反応物を周囲温度で１時間だけ撹拌し、生成物をステップ３の粗製物に持ち込むことと（後処理後）、ステップ３では、精製は必要なかったこととを利用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８２】

中間体Ｐ１９６

【化１２９】



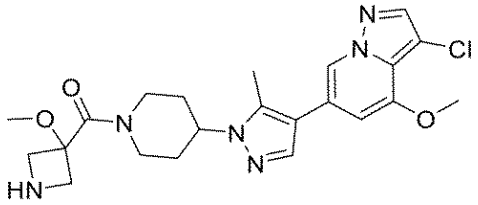
４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メトキシアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

表題化合物（１１８ｍｇ、全体の収率８９％）を調製し、後処理し、４－メトキシ－６－（１－（１－（３－メトキシアゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１９４）の合成について記載したものと同様の３ステップ手順を使用して精製し、以下の修飾：ステップ１では、試薬の２回目の添加は必要なかったが、３当量ＨＡＴＵを使用し、反応物を周囲温度で一晩撹拌したことを利用した。さらに、４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５）を６－（３，５－ジメチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４４）で置き換え、ステップ２では、反応物を周囲温度で１時間だけ撹拌し、生成物をステップ３の粗製物に持ち込み（後処理後）、ステップ３では、精製は必要なかった。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８３】

中間体Ｐ１９７

【化１３０】



（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メタノン

手順１

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（１４４６μＬ）中の３－クロロ－４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ５５）１００ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）、１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－３－ヒドロキシアゼチジン－３－カルボン酸（７５．４ｍｇ、０．３４７ｍｍｏ

ｌ）、およびＨＡＴＵ（３３０ｍｇ、０．８６７ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（２５３μＬ、１．４５ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物を真空内で濃縮し、得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ：アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（１１８ｍｇ、収率７５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４５．２。

【１０８４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２１６５μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；１１８ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＩ（１６．２μＬ、０．２６０ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（６０重量％鉱油懸濁液、１３．０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）で逐次処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（９１ｍｇ、収率７５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８５】

ステップ３：（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メタノンの調製。

【１０８６】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（９１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ：ＴＦＡの１：１混合物に加えた。室温で１時間撹拌した後、反応物を真空内で濃縮した。得られた油を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに取り、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（７０ｍｇ、収率９４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８７】

手順２

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。３－クロロ－４－メトキシ－６－（５－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（５．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）（中間体Ｐ５５）をＤＣＭ（１４５ｍＬ）に溶解した。この溶液に、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メトキシアゼチジン－３カルボン酸（３．１３ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５．１４ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソポルピルエチルアミン（４．２８ｍＬ、２４．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩（１６時間）撹拌し、その後それを濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～６０％のＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製した。

【１０８８】

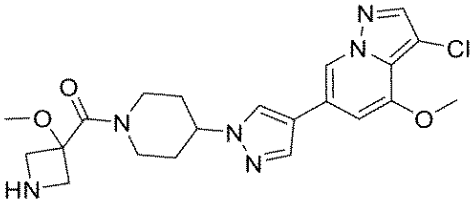
ステップ２：（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メタノンの調製。クロマトグラフィー精製から得られた中間体を１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２５ｍＬ）に溶解した。混合物を室温で３０分間撹拌し、続いて濃縮した。このようにして得られた残渣を逆相Ｃ１８クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む５～９５％水－ＡＣＮを使用する）によって精製

した。合わせた画分を濃縮して減量し、有機溶媒の大部分を除去した。得られた混合物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（１倍）の間で分配した。有機相を、無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、濾過し、表題化合物（４．７２ｇ、収率８４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８９】

中間体Ｐ１９８

【化１３１】



（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メタノン

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（１５０７μＬ）中の３－クロロ－４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ３４；１００ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）、１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－３－ヒドロキシアゼチジン－３－カルボン酸（７８．６ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２８６ｍｇ、０．７５３ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（２６３μＬ、１．５１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ：アセトンを使用する）によって直接精製して、表題化合物（１６０ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（３０１３μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；１６０ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＩ（２２．５μＬ、０．３６２ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（鉱油中６０重量％分散液、１８．１ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）で逐次処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。次に混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１６４ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９１】

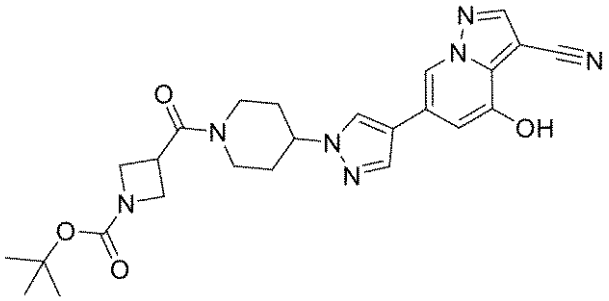
ステップ３：（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－メトキシアゼチジン－３－イル）メタノンの調製。ＤＣＭ：ＴＦＡの１：１混合物中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（１６４ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３時間撹拌した。次に得られた混合物を真空内で濃縮した。残渣を４：１のＤＣＭ：ｉ

ＰｒＯＨに溶解し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１３４ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９２】

中間体Ｐ１９９

【化１３２】



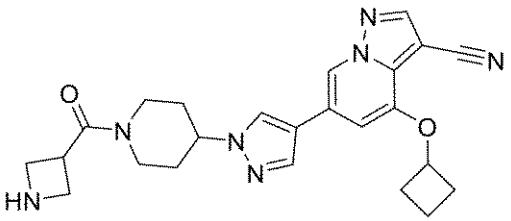
ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート

ＤＣＭ（７９ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルジヒドロクロリド（中間体Ｐ３３；３．００ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）の溶液を、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３カルボン酸（１．７４ｇ、８．６６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３．２９ｇ、８．６６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（６．８５ｍＬ、３９．３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。得られた混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（３．１０ｇ、収率８０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９３】

中間体Ｐ２００

【化１３３】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－シクロブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－シクロブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２０３４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１９９；１００ｍｇ、０．２０３４ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３溶液（１４０．６ｍｇ、１．０１７ｍｍｏｌ）の混合物を、臭化シクロブチル（３８．３１μＬ、０．４０６９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を５０℃で１時間撹拌し、その後、それを周囲温度に冷却し、一晩撹拌した。得られた混合物を

水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、精製せずに次のステップで使用する表題化合物（１１１ｍｇ、定量的収率と仮定）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４６．２（Ｍ＋Ｈ）。

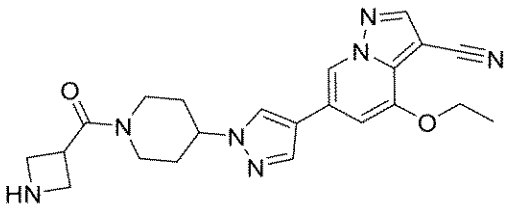
【１０９４】

ステップ２：６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－シクロブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ：ＴＦＡ（０．８ｍＬ）の１：１混合物中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－シクロブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；１１１ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３０分間撹拌した。次に、得られた混合物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_3$水溶液との間で分配した。水層を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２７ｍｇ、収率３０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９５】

中間体Ｐ２０１

【化１３４】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２０３４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１９９；１００ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3溶液（１４１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、ＥｔＩ（３２．７μＬ、０．４０７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を５０℃で１時間撹拌し、その後、それを室温に冷却した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、精製せずに次のステップで使用する表題化合物（８４ｍｇ、収率８０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９６】

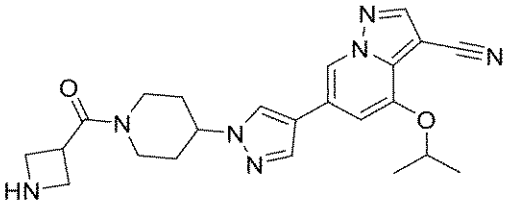
ステップ２：６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（０．６５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；８４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３０分間撹拌した。得られた混合物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_3$水溶液との間で分配した。水層を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮

して、表題化合物（６８ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９７】

中間体Ｐ２０２

【化１３５】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－イソプロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－イソプロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２０３４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１９９；１００ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3溶液（１４１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、２－ヨードプロパン（４０．７μＬ、０．４０７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を５０℃で３時間撹拌し、その後、それを周囲温度に冷却した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、精製せずに次のステップで使用する表題化合物（８９ｍｇ、収率８２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

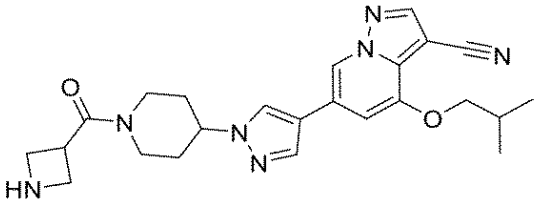
【１０９８】

ステップ２：６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－イソプロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ：ＴＦＡの１：１混合物（０．６７Ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－イソプロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；８９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３０分間撹拌した。得られた混合物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_3$水溶液との間で分配した。水層を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（７２ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９９】

中間体Ｐ２０３

【化１３６】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－イソブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－イソブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２０３４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１９９；１００ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$溶液（１４０．６ｍｇ、１．０１７ｍｍｏｌ）の混合物を、１－ヨード－２－メチルプロパン（４６．８３μＬ、０．４０６９ｍｍｏｌ）で処理し、５０℃で３時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２倍）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、精製せずに次のステップで使用する表題化合物（８１ｍｇ、収率７３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４８．２（Ｍ＋Ｈ）。

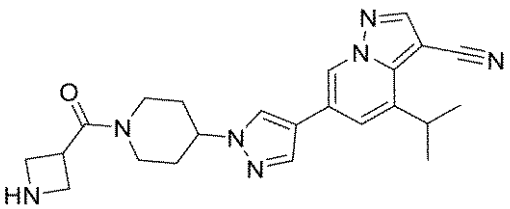
【１１００】

ステップ２：６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－イソブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ：ＴＦＡの１：１混合物（０．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－イソブトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；８１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３０分間撹拌した。得られた混合物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液との間で分配した。水層を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで連続して洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（６６ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０１】

中間体Ｐ２０４

【化１３７】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（（（トリフロロメチル）スルホニル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（３３ｍＬ、０．１Ｍ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ

－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１９９；１．６０ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１．１３ｍＬ、６．５１ｍｍｏｌ）で処理し、次に０°Ｃに冷却した。得られた混合物をＰｈＮＴｆ$_2$（１．２２ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１．５時間撹拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮し、表題化合物（２．０３ｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６２４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（プロプ－１－エン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。４：１のジオキサン－水（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（（（トリフロロメチル）スルホニル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；０．１０６ｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、イソプロペニルトリフルオロホウ酸カリウム（０．０３７７ｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ溶液（０．０５００ｇ、０．５１０ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．０１９６ｇ、０．０１７０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、Ａｒ（ｇ）を１０分間散布した。次に、反応混合物を、Ａｒ（ｇ）雰囲気下で（Ａｒ（ｇ）バルーンを使用して）９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空内で濃縮し、得られた残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む５～９５％ＭｅＣＮ－水を使用する）によって精製し、表題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（４４ｍｇ、収率５０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０３】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（１：１、８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（プロプ－１－エン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ２；０．０４４ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）の溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．００９１ｇ、０．００８５ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物にＡｒ（ｇ）を１０分間散布し、次に排気し、Ｈ$_2$（ｇ）で再充填した。得られた混合物を、Ｈ$_2$（ｇ）の雰囲気下（Ｈ$_2$（ｇ）バルーンを使用して）、室温で４８時間撹拌した。その後、混合物をＧＦ／Ｆ紙で濾過し、濾液を真空内で濃縮して、表題化合物（４４ｍｇ、定量的収率）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０４】

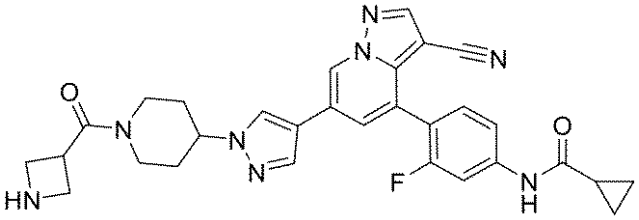
ステップ４：６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ３；４４ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、室温で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。得られた残渣をＣ１

８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む５～９５％ＭｅＣＮ－水を使用する）によって精製し、表題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２７ｍｇ、収率７６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０５】

中間体Ｐ２０５

【化１３８】



Ｎ－（４－（６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）－３－フルオロフェニル）シクロプロパンカルボキサミド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（（（トリフロロメチル）スルホニル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（３３ｍＬ、０．１Ｍ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１９９；１．６０ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１．１３ｍＬ、６．５１ｍｍｏｌ）で処理し、次に０°Ｃに冷却した。次に得られた混合物をＰｈＮＴｆ２（１．２２ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１．５時間撹拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮し、表題化合物（２．０３ｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６２４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（４－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１カルボキシレートの調製。

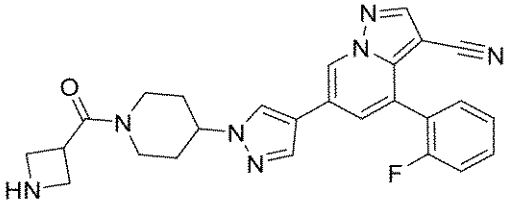
【１１０７】

４：１のジオキサン：水（１．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（（（トリフロロメチル）スルホニル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；８５．６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）の溶液を、４－アミノ２－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（３９．１ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１５．９ｍｇ、０．０１３７ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３溶液（５６．９ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物に、反応容器を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、水（２倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％ＤＣＭ：アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（５０．４ｍｇ、収率６３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０８】
ステップ３：Ｎ－（４－（６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）－３－フルオロフェニル）シクロプロパンカルボキサミドの調製。ＤＣＭ（０．９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（４－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ２；５０．４ｍｇ、０．０８６２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（５８．８μＬ、０．４３１ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンカルボニルクロリド（１５．７μＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に周囲温度で３０分間撹拌した。その後、反応混合物をＭｅＯＨで処理し、真空内で濃縮した。得られた残渣を１：１　ＤＣＭ：ＴＦＡ（１．０ｍＬ）に溶解し、溶液を周囲温度で１５分間撹拌した。反応混合物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（定量的収率と仮定）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５３．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０９】
中間体Ｐ２０６

【化１３９】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（２－フルオロフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（（（トリフロロメチル）スルホニル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（３３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１９９；１．６０ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１．１３ｍＬ、６．５１ｍｍｏｌ）で処理し、次に０°Ｃに冷却した。次に得られた混合物をＰｈＮＴｆ２（１．２２ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１．５時間撹拌した。その後、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、次にＮａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮し、表題化合物（２．０３ｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６２４．１（Ｍ＋Ｈ）。

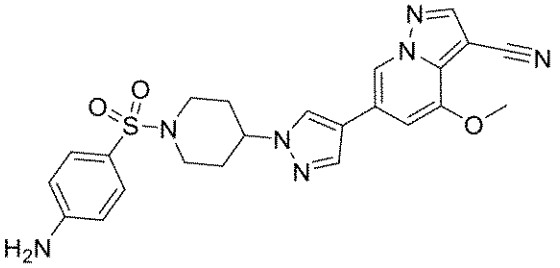
【１１１０】
ステップ２：６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（２－フルオロフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。４：１のジオキサン：水（１．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（３－シアノ－４－（（（トリフロロメチル）スルホニル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（９８．９ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）の溶液を、２－フルオロフェニルボロン酸（２４．４ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１８．３ｍｇ、０．０１５９ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ溶液（４６．７ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物に、反応容器

を密閉する前に、Ａｒ（ｇ）を散布した。次に反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、水（２倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣を１：１　ＤＣＭ：ＴＦＡ（２．０ｍＬ）に溶解し、周囲温度で１５分間撹拌し、次に真空内で濃縮した。得られた残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む５～９５％水－ＡＣＮを使用する）によって精製し、表題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（４４．８ｍｇ、収率６０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１１１】

中間体Ｐ２０７

【化１４０】



６－（１－（１－（（４－アミノフェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：４－メトキシ－６－（１－（１－（（４－ニトロフェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（６ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；１０５ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）および４－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（７９．４ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（９０．８μＬ、０．６５１ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗固体を水で希釈し、濾過し、真空で乾燥させ、表題化合物（１４５ｍｇ、収率８８％）を得て、これをステップ２でさらに精製することなく使用した。

【１１１２】

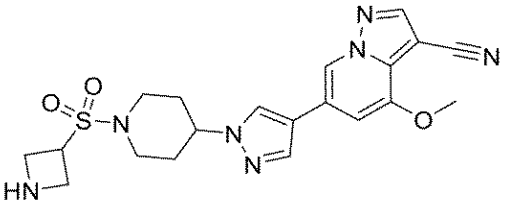
ステップ２：６－（１－（１－（（４－アミノフェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１　ＥｔＯＡｃ：　ＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（１－（（４－ニトロフェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ステップ１；１４５ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）の溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（１９．８ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物に、Ａｒ（ｇ）を１０分間散布し、排気してから、大気圧でH_2（ｇ）を再充填した。反応混合物をH_2（ｇ）のバルーン下で周囲温度で一晩撹拌した後、混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過した。濾液を真空内で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液としてヘキサン中の５０～１００％ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（１７ｍｇ、収率１３％）をきれいに得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^6－ＤＭＳＯ）δ８．８３（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｓ，１Ｈ）、８．４６（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、７．３７（ｍ，２Ｈ）、７．２５（ｓ，１Ｈ）、６．６３（ｍ，２Ｈ）、６．０４（ｂｒｓ，２Ｈ）、４．１８（ｍ，１Ｈ）、４．０３（ｓ，３Ｈ）、３．６１（ｍ，２Ｈ）、２

．３８（ｍ，２Ｈ）、２．１３（ｍ，２Ｈ）、１．９５（ｍ，２Ｈ）。

【１１１３】

中間体Ｐ２０８

【化１４１】



６－（１－（１－（アゼチジン－３－イルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（２．４８ｍＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（１７３μＬ、１．２４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル－３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（７６．１ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に周囲温度で一晩撹拌した。次に、反応混合物を真空内で濃縮して、ステップ２で使用するのに十分な純度の表題化合物（１３４ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１１４】

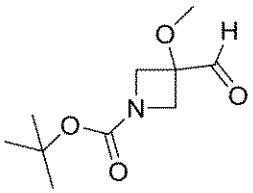
ステップ２：６－（１－（１－（アゼチジン－３－イルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１、１３４ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨおよび飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１０９ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１１５】

試薬および試薬表：

中間体Ｒ１

【化１４２】



ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メトキシアゼチジン－１，３－ジカルボキシレートの調製。ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－ヒドロキシアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（２．０４ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＨ（鉱油中６０重量％分散液、０．５２９ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（０．６５９ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に周囲温度で１６時

間撹拌した。次に反応混合物を水で希釈し、Et_2O（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７５％ヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（１．０７ｇ、収率５０％）を得た。

【１１１６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＴＨＦ（４４ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メトキシアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（１．０７ｇ、４．３６２ｍｍｏｌ）の溶液を、$LiBH_4$（０．３８０１ｇ、１７．４５ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（７５５．０ｍｇ、収率８０％）をきれいに得た。

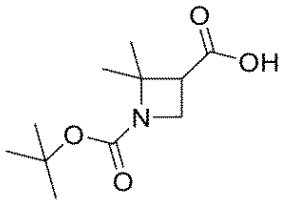
【１１１７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（３５ｍＬ）中のＤＭＳＯ（９８７．３μＬ、１３．９０ｍｍｏｌ）の冷（－７８℃）溶液を、塩化オキサリル（８８２．１μＬ、１０．４３ｍｍｏｌ）で処理した。－７８℃で１５分間撹拌した後、得られた混合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシアゼチジン－１－カルボキシレート（７５５．０ｍｇ、３．４７５ｍｍｏｌ）で処理し、－７８℃でさらに１５分間撹拌し、次にＴＥＡ（２９０６μＬ、２０．８５ｍｍｏｌ）で処理した。その後、反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。次に、混合物を追加のＤＣＭで希釈し、水（２倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（７４８．０ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。

【１１１８】

中間体Ｒ２

【化１４３】



１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチルアゼチジン－３カルボン酸

ステップ１：３－（ベンズヒドリルアミノ）－３－メチルブタン－２－オンの調製。ＭｅＯＨ（５５０ｍＬ）中のベンズヒドリルアミン（３８．０１ｍＬ、２２０．５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（７４．７６ｍＬ、５５１．１ｍｍｏｌ）および３－ブロモ－３－メチル－２－ブタノン（６７．３７ｍＬ、５５１．１ｍｍｏｌ）で逐次処理した。反応混合物を７０℃で３日間撹拌し、その後、それを周囲温度に冷却し、真空内で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭで希釈し、水（２倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７５％のヘキサン－ＭＴＢＥを使用する）によって精製し、表題化合物（３４．６ｇ、収率５９％）を得た。

【１１１９】

ステップ２：３－（ベンズヒドリルアミノ）－１－ブロモ－３－メチルブタン－２－オンの調製。３：１　ＡｃＯＨ：濃ＨＣｌ（１７５ｍＬ）中の３－（ベンズヒドリルアミノ）－３－メチルブタン－２－オン（ステップ１；３４．６ｇ、１２９ｍｍｏｌ）の冷溶液を、臭素（６．６５ｍＬ、１２９ｍｍｏｌ）で滴下処理した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。０℃に冷却した後、最終ｐＨが約７になるまで、反応混合物を１０Ｍ

ＮａＯＨ（３００ｍＬ）でゆっくりとクエンチした。得られた混合物を$CHCl_3$で希釈し、１５分間撹拌した。次に、クエンチした混合物を水で希釈し、$CHCl_3$（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１４．４ｇ、収率３２％）をきれいに得て、さらに精製することなく使用した。

【１１２０】

ステップ３：１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－オンの調製。３－（ベンズヒドリルアミノ）－１－ブロモ－３－メチルブタン－２－オン（ステップ２；１４．２ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４１０ｍＬ、０．１Ｍ）に溶解し、溶液を炭酸カリウム（１７．０ｇ、１２３ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を一晩（１６時間）６０℃に加熱し、その後、それを室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、濃縮して、さらなる精製なしに次のステップで使用する表題化合物（１０．９ｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２６６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１２１】

ステップ４：１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－オールの調製。ＭｅＯＨ（４１０ｍＬ、０．１Ｍ）中の１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－オン（ステップ３；１０．９ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、$NaBH_4$（試薬グレード、９８％、粉末、１０．９ｇ、２８８ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を７０℃で１時間撹拌した。０℃に冷却した後、反応混合物を水で処理した。得られた混合物を濃縮して有機溶媒の大部分を除去した後、それを追加の水で希釈し、ＤＣＭ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、精製せずに次のステップで使用する表題化合物（１１．０ｇ、定量的収率）を得た。

【１１２２】

ステップ５：１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イルメタンスルホン酸の調製。ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－オール（ステップ４；１１．０ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＴＥＡ（１１．２ｍＬ、８２．３ｍｍｏｌ）およびＭｓＣｌ（３．８２ｍＬ、４９．４ｍｍｏｌ）で逐次処理した。反応物を０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を追加のＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１４．２ｇ、定量的収率）を得た。

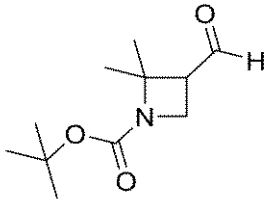
【１１２３】

ステップ６：１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＳＯ（１６５ｍＬ、０．２５Ｍ）中の１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イルメタンスルホン酸（ステップ５；１４．２ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＫＣＮ（４．０１ｇ、６１．７ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を２４時間撹拌し、次に周囲温度に冷却した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で連続して洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７０％ヘキサン－ＭＴＢＥを使用する）によって精製し、表題化合物（６．１ｇ、収率５４％）を得た。

【１１２４】

ステップ７：カリウム１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－カルボキシレートの調製。ＥｔＯＨ（２２０ｍＬ）中の１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－カルボニトリル（ステップ６；６．１ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、２Ｍ　ＫＯＨ水溶液（１１０ｍＬ、２２１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を８５℃で１２０時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空内で濃縮して、表題化合物（７．３６ｇ、定量的収率と仮定）を得て、これをさらに精製することなく次のステッ

プで使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２９６．２（Ｍ＋Ｈ、遊離酸）。
【１１２５】
ステップ８：メチル１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（８８ｍＬ）中のカリウム１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－カルボキシレート（ステップ７；７．３６ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、K_2CO_3溶液（６．１０ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（２．７５ｍＬ、４４．１ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に周囲温度で１時間撹拌した。次に得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３倍）およびブライン（１倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７５％ヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（４．２０ｇ、収率６２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１０．１（Ｍ＋Ｈ）。
【１１２６】
ステップ９：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル２，２－ジメチルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレートの調製。ＥｔＯＡｃ（１４０ｍＬ、０．１Ｍ）中のメチル１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－カルボキシレート（ステップ８；４．２０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液を、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（３．５６ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）およびパラジウム水酸化物（１．９１ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）で処理し、次にN_2（ｇ）を数分間、H_2（ｇ）でさらに数分間逐次散布した。得られた混合物を、H_2（ｇ）（H_2（ｇ）バルーンを使用して）の雰囲気下、周囲温度で１６時間撹拌した。次に、反応物を濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～７５％ヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（２．９６ｇ、収率９０％）を得た。
【１１２７】
ステップ１０：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチルアゼチジン－３カルボン酸の調製。ＭｅＯＨ（４１ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル２，２－ジメチルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（ステップ９；９９３．０ｍｇ、４．０８１ｍｍｏｌ）の溶液を、２Ｍ　ＫＯＨ水溶液（６１２２μＬ、１２．２４ｍｍｏｌ）で処理し、次に室温で２時間撹拌した。次に、反応混合物をEt_2Oで希釈し、１．０Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（２倍）で洗浄した。次に、合わせた水層を、２．０Ｍ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ約４に酸性化した。次に、酸性化した水層を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（２倍）で抽出した。合わせたＤＣＭ：ｉＰｒＯＨを無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（８８９．８ｍｇ、収率９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^6－ＤＭＳＯ）δ１２．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．７１（ｍ，２Ｈ）、３．０３（ｍ，１Ｈ）、１．４２（ｓ，３Ｈ）、１．３０（ｓ，９Ｈ）、１．２３（ｓ，３Ｈ）。
【１１２８】
中間体Ｒ３
【化１４４】



ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－２，２－ジメチルアゼチジン－１－カルボキシレート

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＴＨＦ（７６ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル２，２－ジメチルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（ステップ９、中間体

Ｒ２；１．９７ｇ、８．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＬｉＢＨ４溶液（８８２ｍｇ、４０．５ｍｍｏｌ）で処理し、次に６０℃で１時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３倍）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（１．７１ｇ、収率９８％）をきれいに得た。

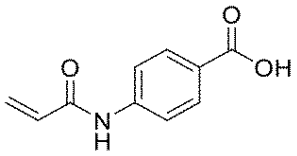
【１１２９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－２，２－ジメチルアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＭ（７９ｍＬ）中のＤＭＳＯ（２．２６ｍＬ、３１．８ｍｍｏｌ）の冷（－７８℃）溶液を、塩化オキサリル（２．０２ｍＬ、２３．８ｍｍｏｌ）で処理した。－７８℃で１５分間撹拌した後、反応混合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；１．７１ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌し、次にＴＥＡ（６．６４ｍｌ、４７．７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水（２倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。次に粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として５～９５％のヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（１．５９ｇ、収率９４％）を得た。

【１１３０】

中間体Ｒ４

【化１４５】



４－アクリルアミド安息香酸

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－アクリルアミド安息香酸の調製。ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アミノ安息香酸（５．０ｇ、２５．８７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（９．０３８ｍＬ、５１．７５ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、塩化アクリロイル（２．１０２ｍＬ、２５．８７ｍｍｏｌ）でゆっくりと処理した。得られた混合物を、ＬＣＭＳがアミノ安息香酸の完全な消費を示すまで周囲温度で撹拌した。その後、反応混合物をブライン（３倍）で洗浄した。有機抽出物を真空内で濃縮し、粗残渣をシリカクロマトグラフィー（溶出液として０～１００％ヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製し、表題化合物（６．３ｇ、収率９８％）をきれいに得た。

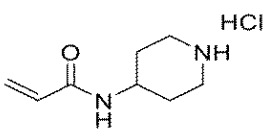
【１１３１】

ステップ２：４－アクリルアミド安息香酸の調製。ＤＣＭ（１．６６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アクリルアミド安息香酸（ステップ１；６．３ｇ、２５ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（２．０ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で３日間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（４．８ｇ、収率９９％）を得た。

【１１３２】

中間体Ｒ５

【化１４６】



Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アクリルアミドヒドロクロリド

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－アクリルアミドピペリジン－１－カルボキシレートの

調製。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－Ｎ－Ｂｏｃ－ピペリジン（５１０ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、塩化アクリロイル（２２０μＬ、２．６７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４８９μＬ、２．８０ｍｍｏｌ）で逐次処理した。周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を無水$MgSO_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（５８５ｍｇ、収率９０％）を得た。

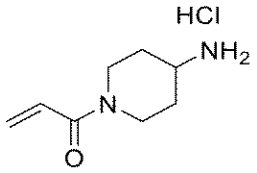
【１１３３】

ステップ２：Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アクリルアミドヒドロクロリドの調製。ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アクリルアミドピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１；４８３ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（３．０ｍＬ、３７．５ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で４時間撹拌した後、反応混合物を真空内で濃縮した。次に、残渣を２：３　ＤＣＭ：ジオキサン（５ｍＬ）の混合物に溶解し、４Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で滴下処理し、周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を濃縮し、トルエンと共沸させ、真空内で１２時間乾燥させて、表題化合物（２８０ｍｇ、収率９６％）を得た。

【１１３４】

中間体Ｒ６

【化１４７】



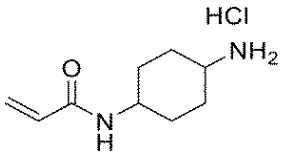
１－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オンヒドロクロリド

表題化合物（３００ｍｇ、収率８３％）を、Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アクリルアミドヒドロクロリド（中間体Ｒ５）の合成について記載したものと同様の２ステップ手順を使用して調製し、後処理し、精製し、ステップ１では、ステップ１の４－アミノ－１－Ｎ－Ｂｏｃ－ピペリジンを４－（Ｎ－Ｂｏｃ－アミノ）－ピペリジンで置き換え、ステップ２では、周囲温度で２時間撹拌することに加えて、ＨＣｌ溶液を２０分間超音波処理した。

【１１３５】

中間体Ｒ７

【化１４８】

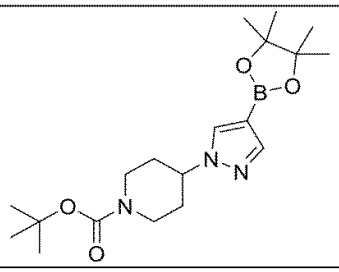
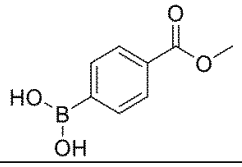
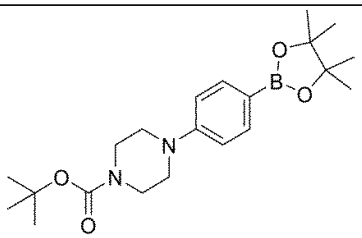
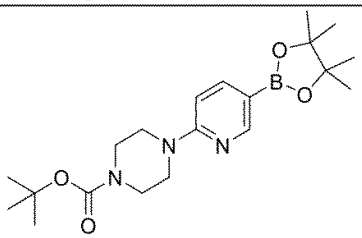
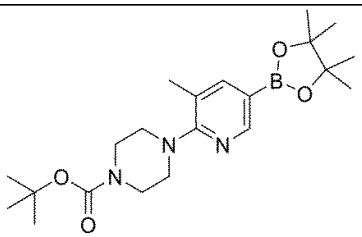
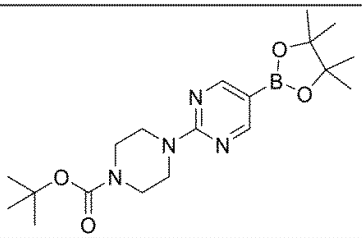


Ｎ－（４－アミノシクヘキシル）アクリルアミドヒドロクロリド

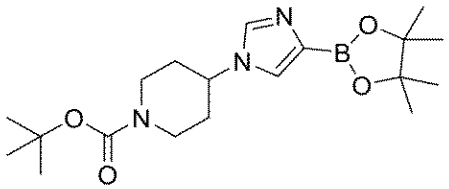
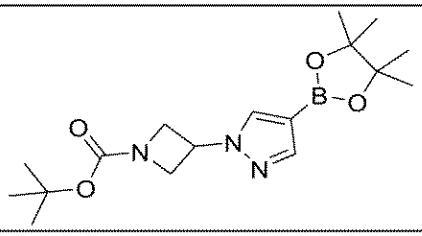
表題化合物（４７８ｍｇ、収率１００％）を、Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アクリルアミドヒドロクロリド（中間体Ｒ５）の合成について記載したものと同様の２ステップ手順を使用して調製し、後処理し、精製し、ステップ１では、ステップ１の４－アミノ－１－Ｎ－Ｂｏｃ－ピペリジンをｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノシクヘキシル）カルバメートで置き換え、ヘキサンで粉砕した後、中間体ｔｅｒｔ－ブチル（４－アクリルアミドシクロヘキシル）カルバメートを単離した。

【表１３－１】

表ＣＡ[1]ｉ

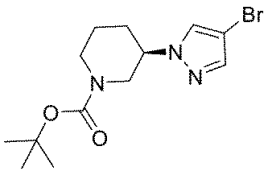
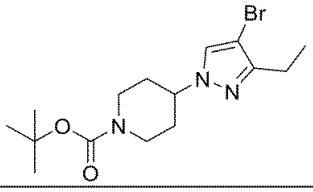
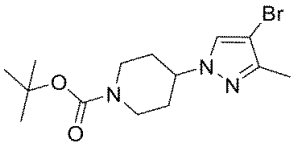
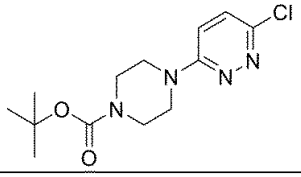
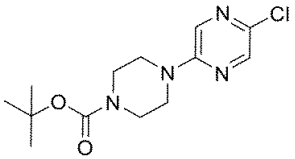
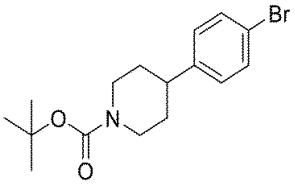
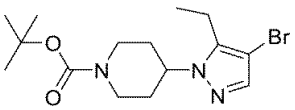
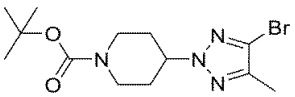
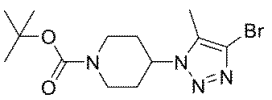
CAS#	構造	化学名
877399-74-1		tert-ブチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート
99768-12-4		(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸
470478-90-1		Tert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート
496786-98-2		Tert-ブチル 4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
1073354-54-7		Tert-ブチル 4-(3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
940284-98-0		2-[4-(N-Boc)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル

【表１３－２】

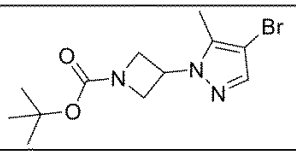
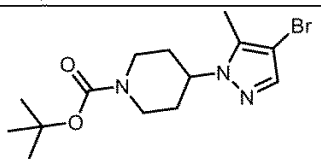
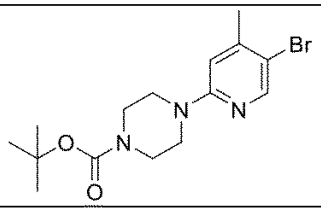
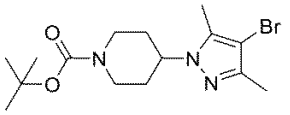
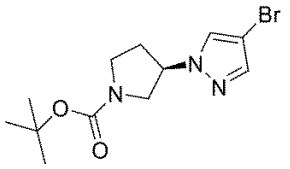
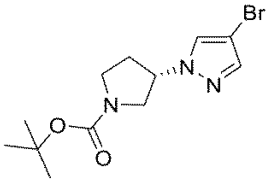
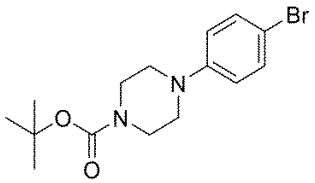
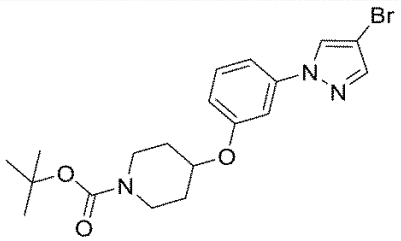
CAS#	構造	化学名
1401697-47-9		tert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
877399-35-4		tert-ブチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【表１４－１】

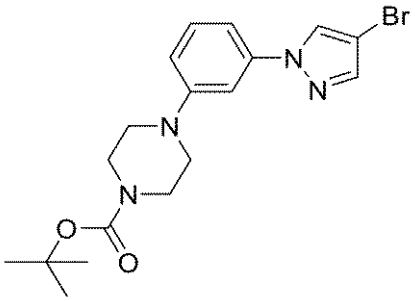
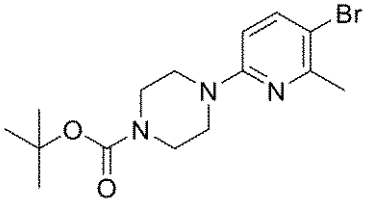
表ＣＡ[2]ｉ

CAS#/中間体#	構造	化学名
P18		tert-ブチル(R)-3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
P9		tert-ブチル 4-(4-ブロモ-3-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
P12		tert-ブチル 4-(4-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
492431-11-5		tert-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
P21		tert-ブチル 4-(5-クロロピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
769944-78-7		1-Boc-4-(4-ブロモ-フェニル)-ピペリジン
P10		tert-ブチル 4-(4-ブロモ-5-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
P14		tert-ブチル 4-(4-ブロモ-5-メチル-2H-1,2,3-トリアゾル-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
P15		tert-ブチル 4-(4-ブロモ-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾル-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【表１４－２】

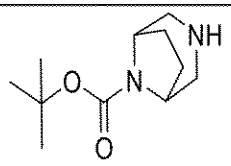
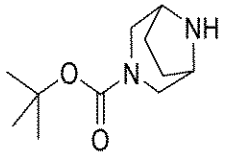
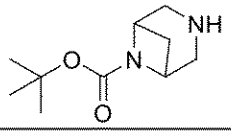
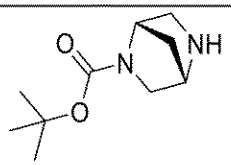
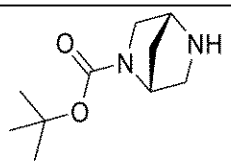
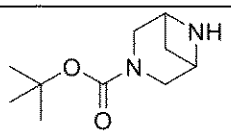
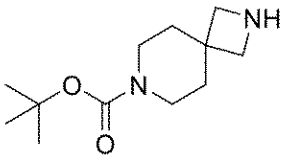
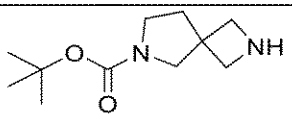
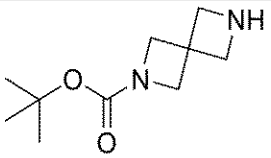
CAS#/中間体#	構造	化学名
P16		tert-ブチル 3-(4-ブロモ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
P13		tert-ブチル 4-(4-ブロモ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
P22		tert-ブチル 4-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
P17		tert-ブチル 4-(4-ブロモ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
P20		tert-ブチル(R)-3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート
P19		tert-ブチル(S)-3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート
352437-09-3		1-Boc-4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン
P23		tert-ブチル 4-(3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【表１４－３】

CAS#/ 中間体#	構造	化学名
P24		tert-ブチル 4-(3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート
P11		tert-ブチル 4-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

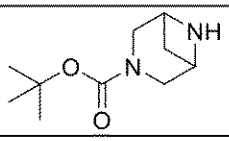
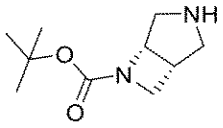
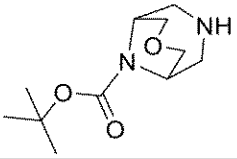
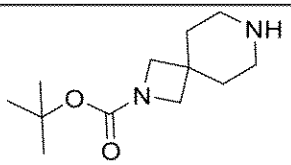
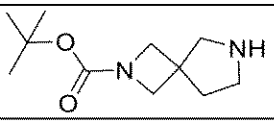
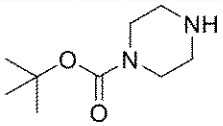
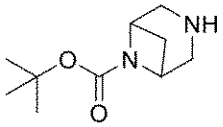
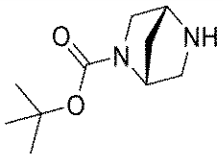
【表１５】

表ＣＢｉ－ＳＮＡＲカップリングパートナー

CAS#/ 中間体#	構造	化学名
149771-44-8		tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート
201162-53-0		tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート
1251017-66-9		tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボキシレート
113451-59-5		tert-ブチル(1S、4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート
134003-84-2		(1R、4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル
869494-16-6		tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート
896464-16-7		tert-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート
885270-86-0		tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート
1041026-70-3		tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

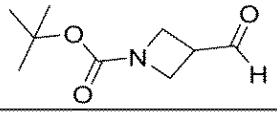
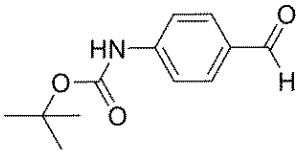
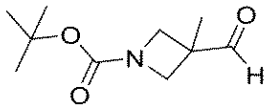
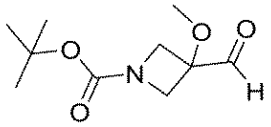
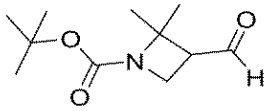
【表１６】

表ＣＣｉ－尿素カップリングパートナー

CAS#	構造	化学名
869494-16-6		tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート
799279-81-5		tert-ブチル(1R、5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-カルボキシレート
1251010-45-3		tert-ブチル 3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート
236406-55-6		tert-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート
885270-84-8		tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート
57260-71-6		tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート
1251017-66-9		Tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボキシレート
134003-84-2		(1R、4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

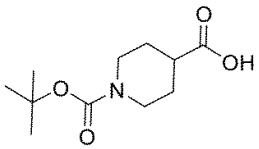
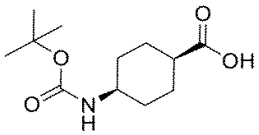
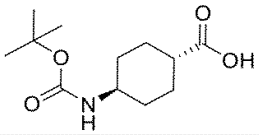
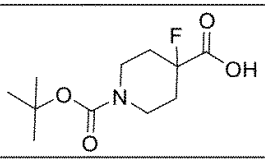
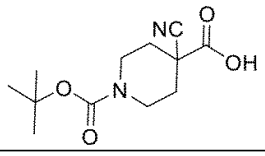
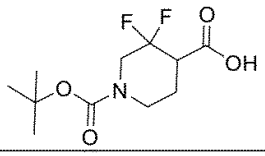
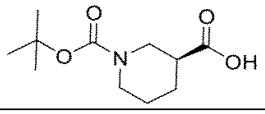
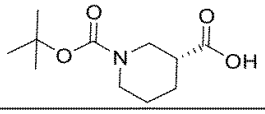
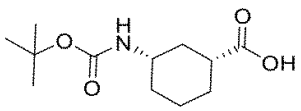
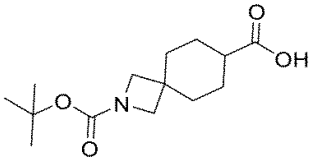
【表１７】

表ＣＤｉ－還元的アミノ化カップリングパートナー

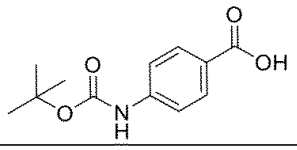
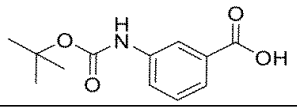
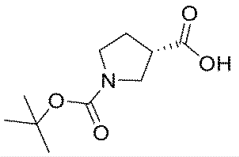
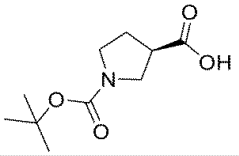
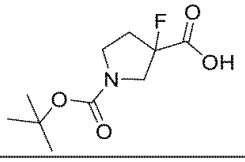
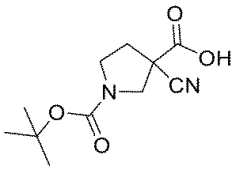
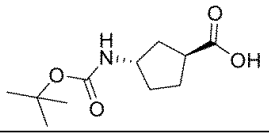
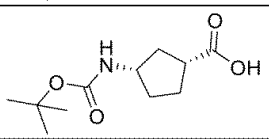
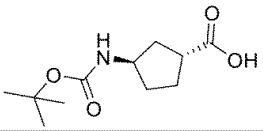
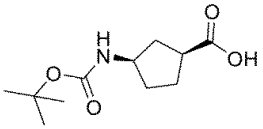
CAS#/中間体#	構造	化学名
177947-96-5		tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート
144072-30-0		tert-ブチル(4-ホルミルフェニル)カルバメート
1205748-94-2		tert-ブチル 3-ホルミル-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート
R1		tert-ブチル 3-ホルミル-3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート
R3		tert-ブチル 3-ホルミル-2,2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキシレート

【表１８－１】

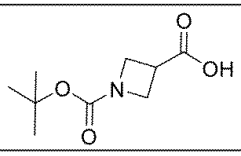
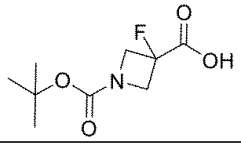
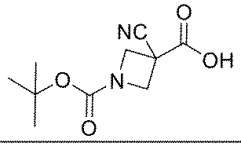
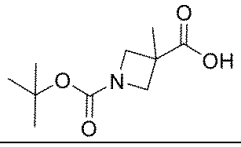
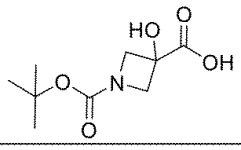
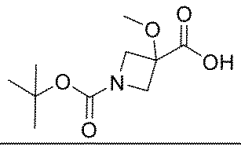
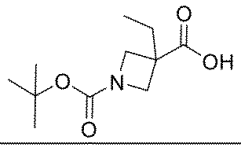
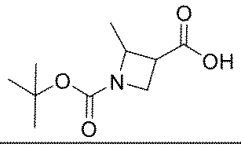
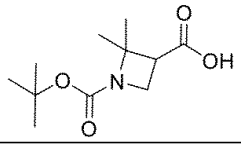
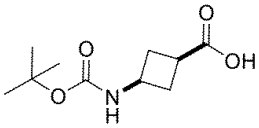
表ＣＥｉ－アミド化（ＨＡＴＵ／ＡＣＩＤ）カップリングパートナー

CAS#/中間体#	構造	化学名
84358-13-4		1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸
53292-90-3		(1s,4s)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1 カルボン酸
53292-89-0		(1r、4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1 カルボン酸
614731-04-3		1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4 カルボン酸
495415-34-4		1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノピペリジン-4 カルボン酸
1303972-81-7		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4 カルボン酸
88495-54-9		(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3 カルボン酸
163438-09-3		(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸
222530-39-4		(1R、3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸
1363381-18-3		2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸

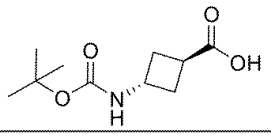
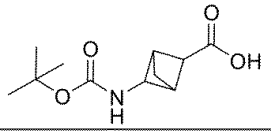
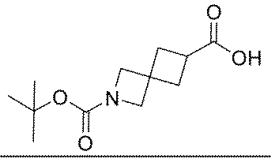
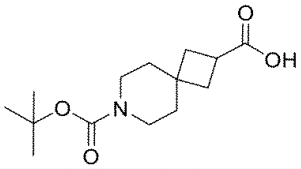
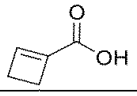
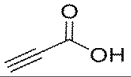
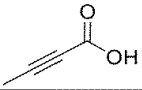
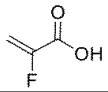
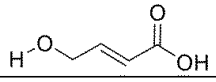
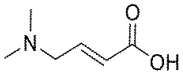
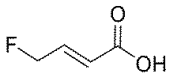
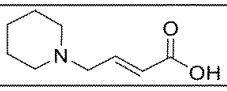
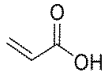
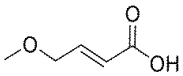
【表１８－２】

CAS#/中間体#	構造	化学名
66493-39-8		4((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸
111331-82-9		3((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸
140148-70-5		(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3カルボン酸
72925-16-7		(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸
1001754-59-1		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピロリジン-3-カルボン酸
1158759-28-4		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-シアノピロリジン-3-カルボン酸
161601-29-2		(1S、3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸
161660-94-2		(1R、3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸
489446-85-7		(1R、3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸
261165-05-3		(1S、3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸

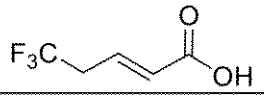
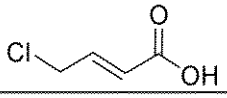
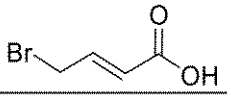
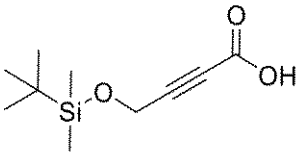
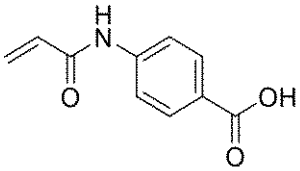
【表１８－３】

CAS#/中間体#	構造	化学名
142253-55-2		1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3 カルボン酸
1126650-67-6		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボン酸
1158759-45-5		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-シアノアゼチジン-3-カルボン酸
887591-62-0		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボン酸
1035351-06-4		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-カルボン酸
429669-07-8		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メトキシアゼチジン-3 カルボン酸
610791-06-5		1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エチルアゼチジン-3-カルボン酸
1638760-82-3		1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルアゼチジン-3-カルボン酸
R2		1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルアゼチジン-3-カルボン酸
1008773-79-2		シス-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロブタンカルボン酸

【表１８－４】

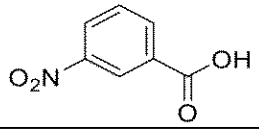
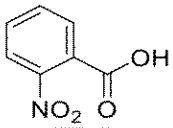
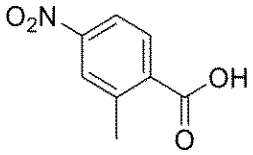
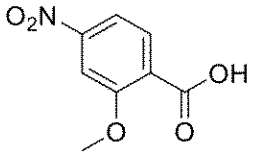
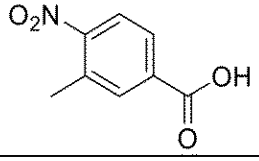
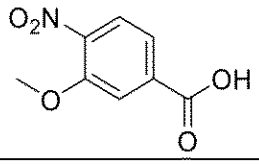
CAS#/中間体#	構造	化学名
939400-34-7		(1r,3r)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸
676371-64-5		4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-2-カルボン酸
1211526-53-2		2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸
873624-12-0		7-(tert-ブトキシカルボニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸
23519-90-6		シクロブト-1-エン-1-カルボン酸
471-25-0		プロピオル酸
590-93-2		ブト-2-イン酸
430-99-9		2-フルオロアクリル酸
24587-49-3		(E)-4-ヒドロキシブト-2-エン酸
98548-82-4		(E)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン酸
37759-72-1		(E)-4-フルオロブト-2-エン酸
768341-84-0		(E)-4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エン酸
79-10-7		アクリル酸
59424-95-2		(E)-4-メトキシブト-2-エン酸

【表１８－５】

CAS#/中間体#	構造	化学名
324769-07-5		(E)-5,5,5-トリフルオロペント-2-エン酸
16197-90-3		(E)-4-クロロブト-2-エン酸
13991-36-1		(E)-4-ブロモブト-2-エン酸
848133-35-7		リチウム 4-(ジメチルアミノ)ブト-2-イノエート
102245-65-8		4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブト-2-イン酸
15286-98-3		4-アクリルアミド安息香酸

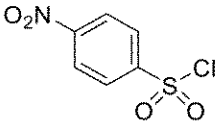
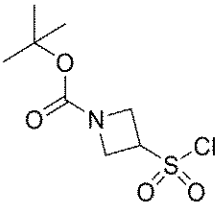
【表１９】

表ＣＥ^{2}ｉ－アミド化（ＨＡＴＵ／ＡＣＩＤ）／還元カップリングパートナー

CAS#	構造	化学名
121-92-6		3-ニトロ安息香酸
552-16-9		2-ニトロ安息香酸
1975-51-5		2-メチル-4-ニトロ安息香酸
2597-56-0		2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸
3113-71-1		3-メチル-4-ニトロ安息香酸
5081-36-7		3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸

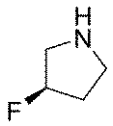
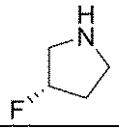
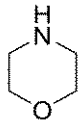
【表２０】

表ＣＦｉ－スルホン化カップリングパートナー

CAS#	構造	化学名
98-74-8		4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド
1310732-18-3		tert-ブチル 3-(クロロスルホニル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【表２１】

表ＣＧｉ－末端アミンカップリングパートナー

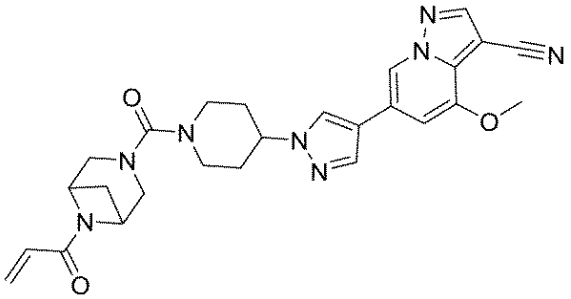
CAS#	構造	化学名
679431-51-7		(R)-3-フルオロピロリジン
136725-54-7		(S)-3-フルオロピロリジン
110-91-8		モルホリン

【１１３６】

合成実施例の調製

実施例１

【化１４９】



６－（１－（１－（６－アクリロイル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ＤＣＭ（６ｍＬ）中の６－（１－（１－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；２１ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（３３μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）および塩化アクリロイル（７．６μＬ、０．０９４ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に周囲温度で一晩撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む水中の５～９５％ＡＣＮを使用する）によって精製し、ＴＦＡ塩として表題化合物をきれいに得た。次に、ＴＦＡ塩は、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで融解し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で抽出することによる遊離塩基であった。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２１ｍｇ、収率８９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０１．２（Ｍ＋Ｈ）。

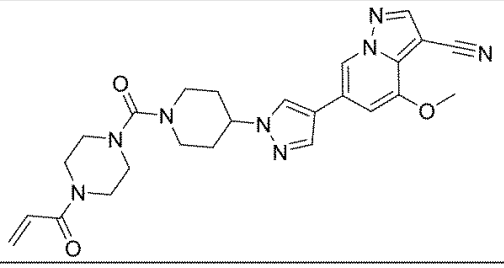
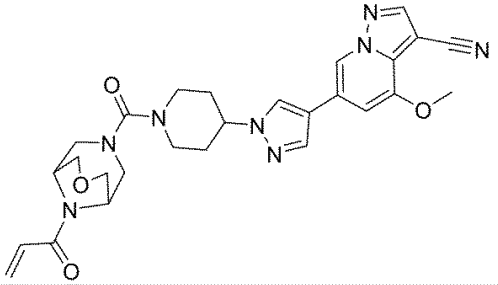
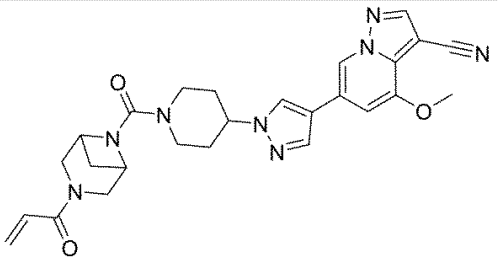
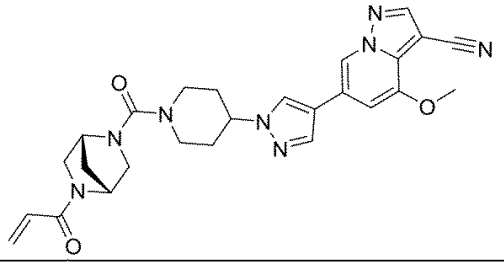
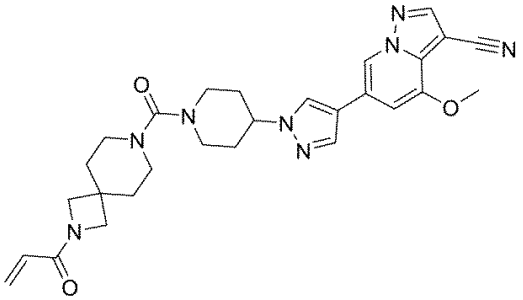
【１１３７】

表Ｃ１の化合物は、６－（１－（１－（６－アクリロイル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１）の合成に記載されたものと同様の方法を使用して調製され、以下の修飾：６－（１－（１－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピ

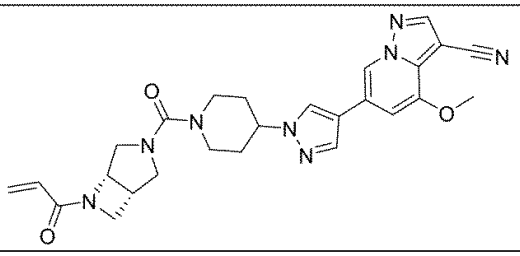
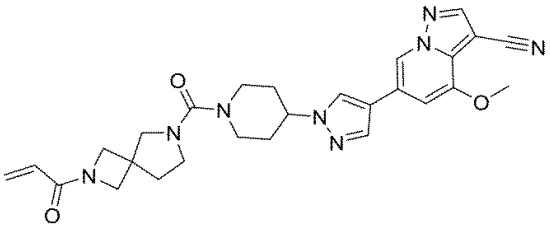
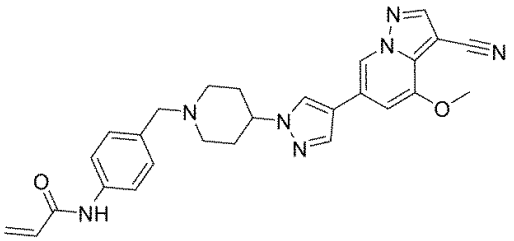
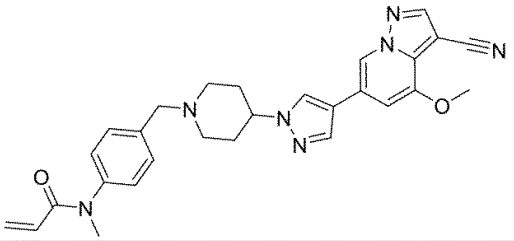
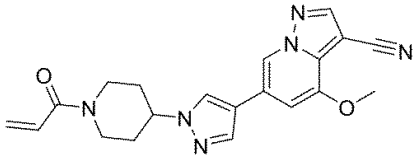
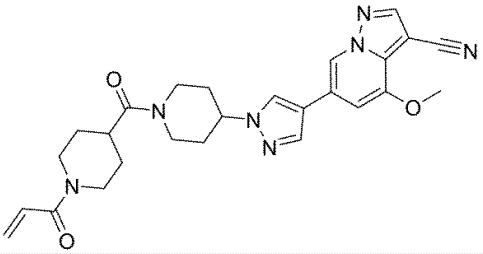
リジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１）を適切なアミン（合成中間体のセクション、例えば、表ＣＡ１、ＣＡ２、ＣＢ、ＣＣ、ＣＤ、ＣＥなどに見られる）で置き換えることと、０．０１～０．１ＭのＤＣＭ、２～２０当量のＴＥＡと１～１０当量の塩化アクリロイル（注記されている場合＊ＴＥＡとアクリロイルクロリドの添加の順序が逆になっている）を使用することとを利用した。ＬＣＭＳによって反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、適切な勾配溶出液を使用したクロマトグラフィー精製の後に表題化合物を単離し、必要に応じて、実施例１に見られるのと同様の抽出手順を使用して遊離塩基を単離した。

【表２２－１】

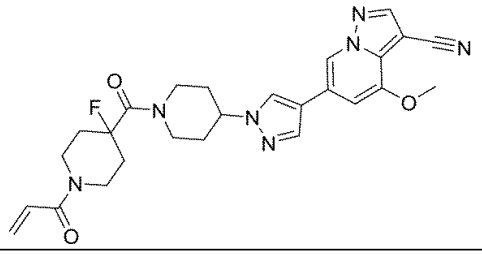
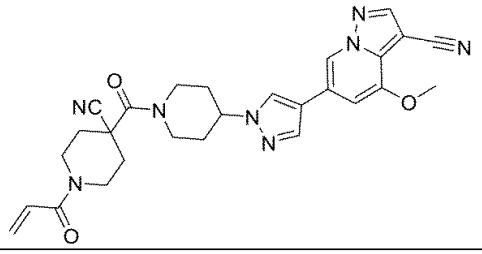
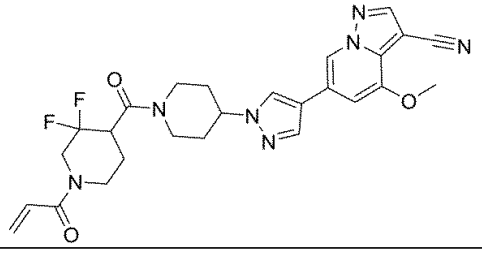
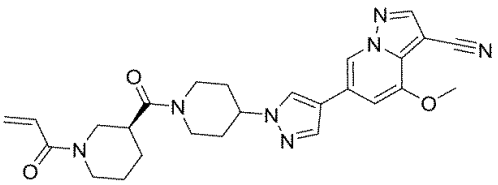
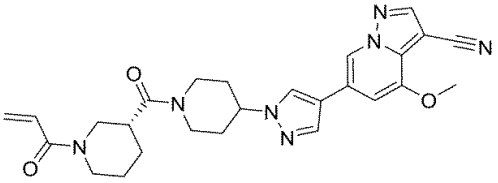
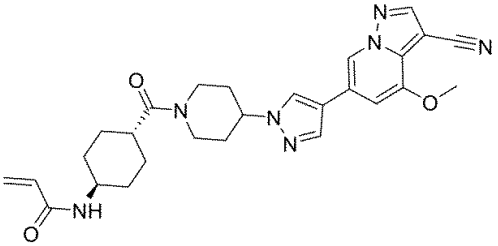
表Ｃ１

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
2		6-(1-(1-(4-アクリロイルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	489.2(M+H)
3*		6-(1-(1-(9-アクリロイル-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	531.2(M+H)
4		6-(1-(1-(3-アクリロイル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	501.2(M+H)
5		6-(1-(1-((1R,4R)-5-アクリロイル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	501.2(M+H)
6*		6-(1-(1-(2-アクリロイル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	529.3(M+H)

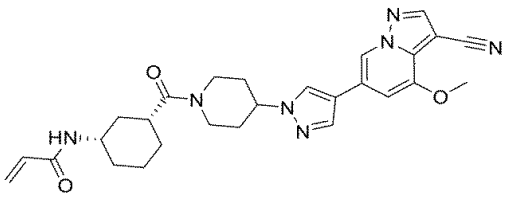
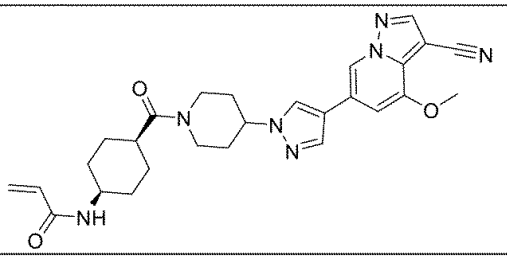
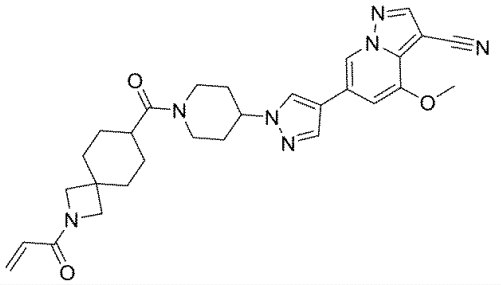
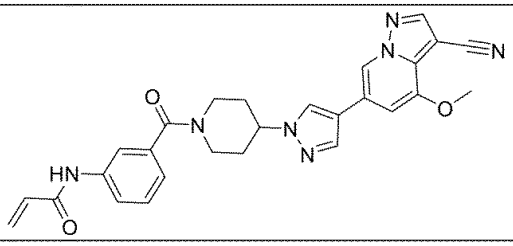
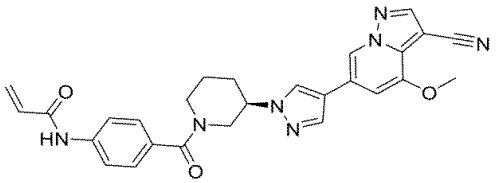
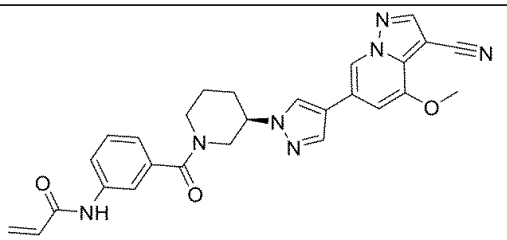
【表２２－２】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
7		6-(1-(1-((1S,5S)-6-アクリロイル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	501.2(M+H)
8*		6-(1-(1-(2-アクリロイル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	515.2(M+H)
9		N-(4-((4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド	482.2(M+H)
10		N-(4-((4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド	496.2(M+H)
11		6-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	377.1(M+H)
12		6-(1-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.2(M+H)

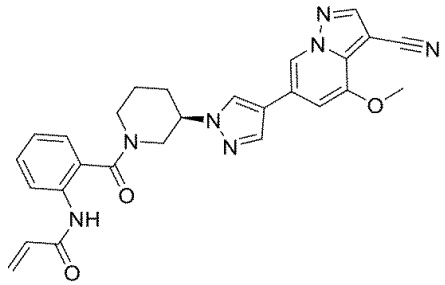
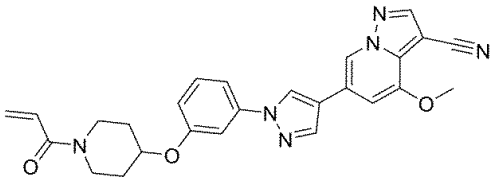
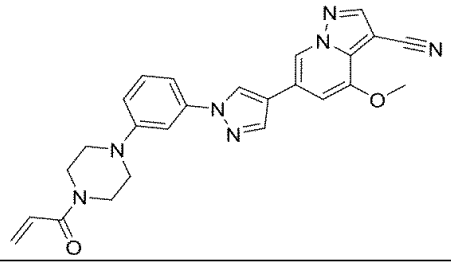
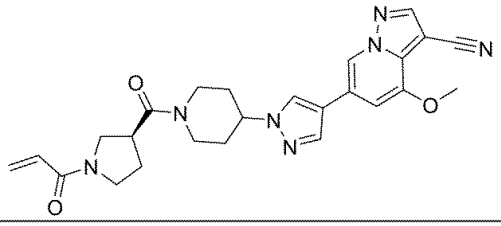
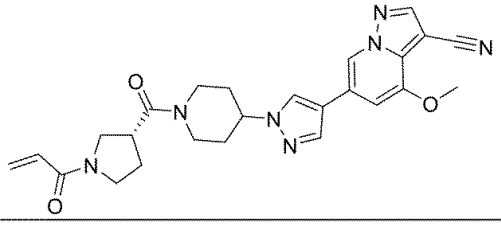
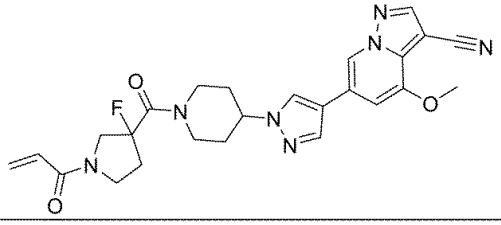
【表２２－３】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
13		6-(1-(1-(1-アクリロイル-4-フルオロピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	506.2(M+H)
14		6-(1-(1-(1-アクリロイル-4-シアノピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	513.2(M+H)
15		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	524.2(M+H)
16		(S)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピペリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.3(M+H)
17		(R)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピペリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.3(M+H)
18		N-((1r,4r)-4-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アクリルアミド	502.3(M+H)

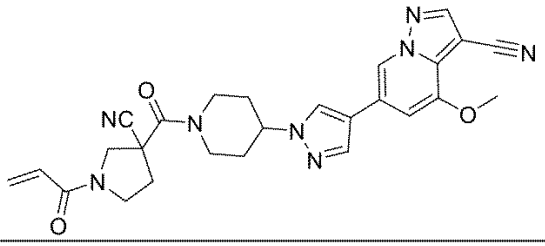
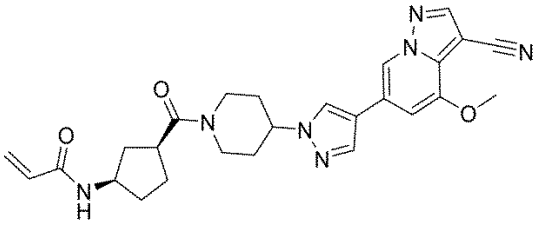
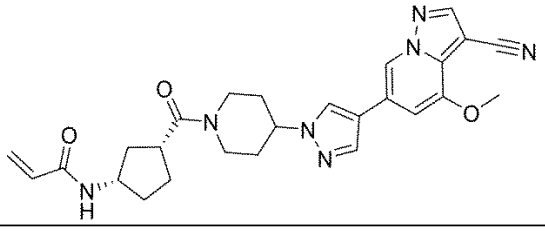
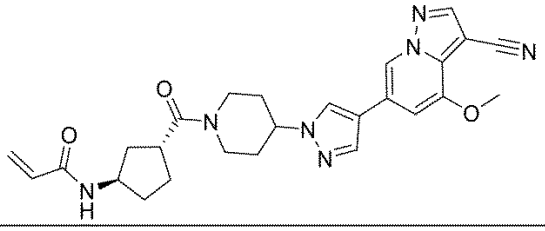
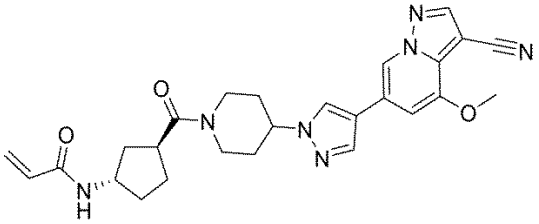
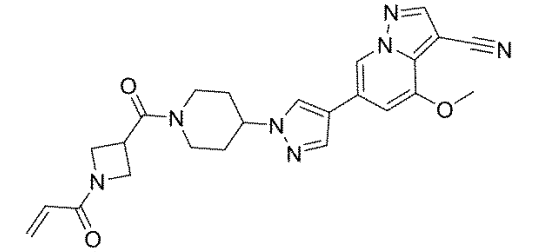
【表２２－４】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
19		N-((1S、3R)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アクリルアミド	502.3(M+H)
20		N-((1s,4s)-4-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アクリルアミド	502.3(M+H)
21		6-(1-(1-(2-アクリロイル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	528.2(M+H)
22		N-(3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	496.2(M+H)
23		(R)-N-(4-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	496.2(M+H)
24		(R)-N-(3-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	496.2(M+H)

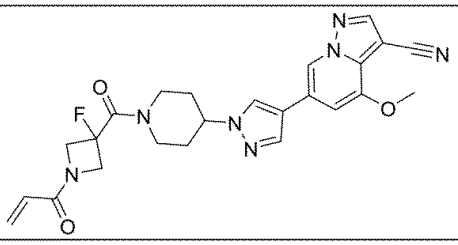
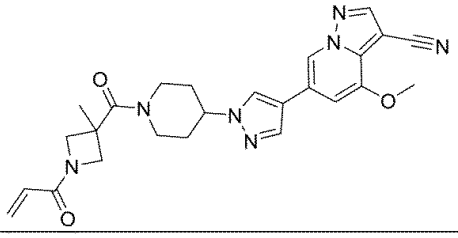
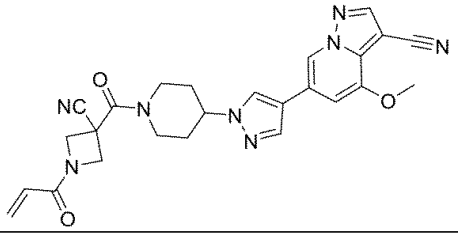
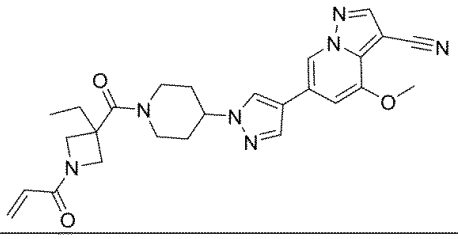
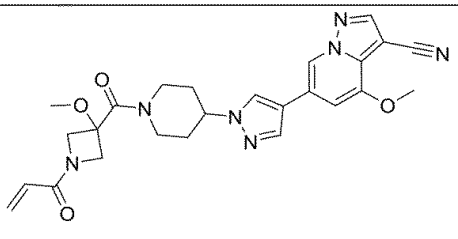
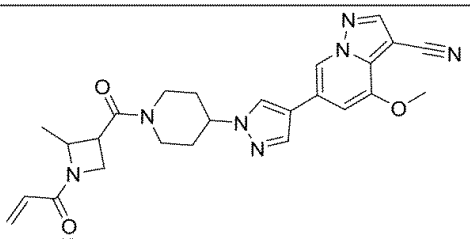
【表２２－５】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
25		(R)-N-(2-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	494.2(M-H)
26		6-(1-(3-((1-アクリロイルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	469.1(M+H)
27		6-(1-(3-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	454.2(M+H)
28		(S)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.3(M+H)
29		(R)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.3(M+H)
30		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-フルオロピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	492.2(M+H)

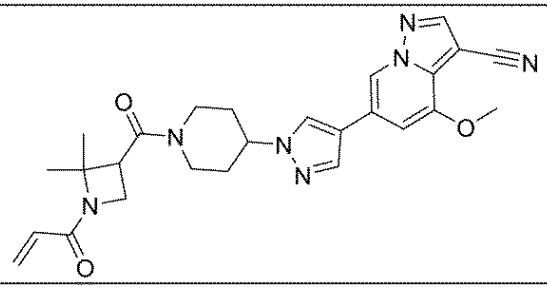
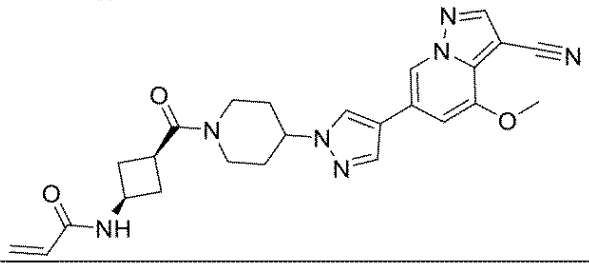
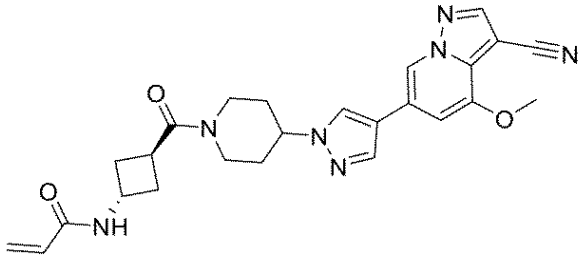
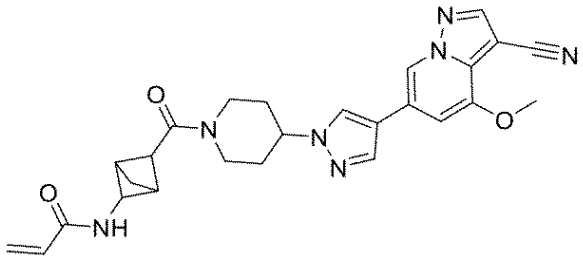
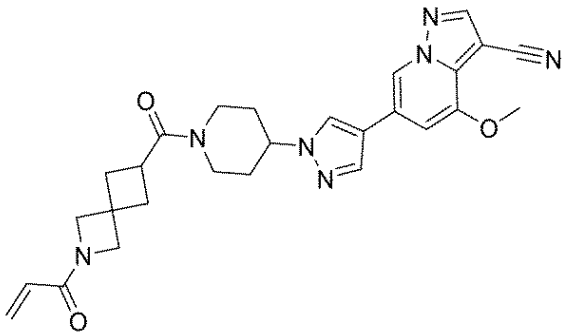
【表２２－６】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
31		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-シアノピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	499.2(M+H)
32		N-((1R、3S)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロペンチル)アクリルアミド	488.3(M+H)
33		N-((1S、3R)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロペンチル)アクリルアミド	488.2(M+H)
34		N-((1R、3R)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロペンチル)アクリルアミド	488.2(M+H)
35		N-((1S、3S)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロペンチル)アクリルアミド	488.3(M+H)
36		6-(1-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	460.2(M+H)

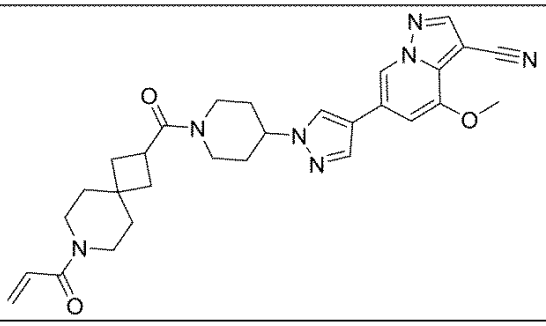
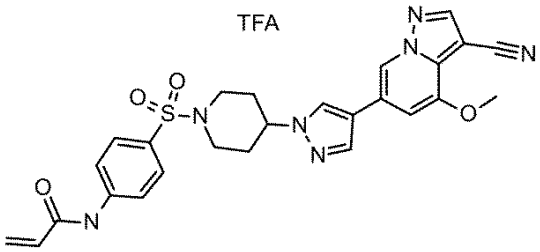
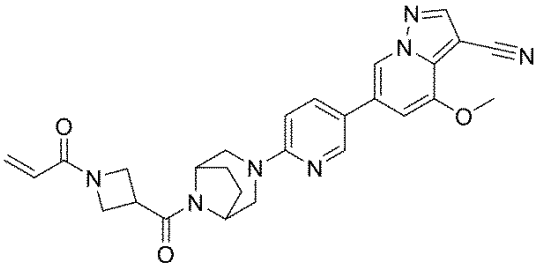
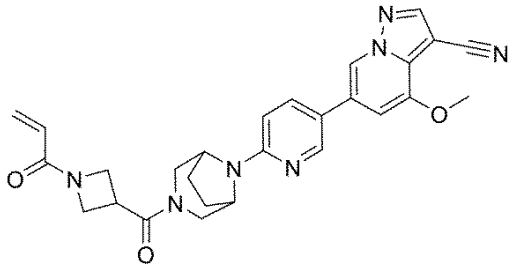
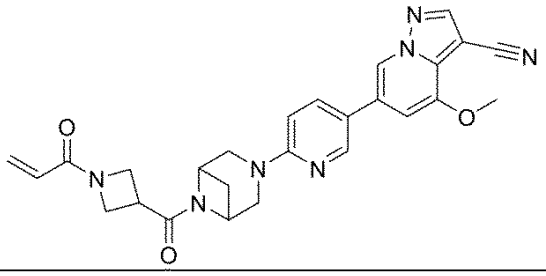
【表２２－７】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
37		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	478.2(M+H)
38		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
39		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-シアノアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	485.2(M+H)
40		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-エチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.2(M+H)
41		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-メトキシアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	490.2(M+H)
42		6-(1-(1-(1-アクリロイル-2-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)

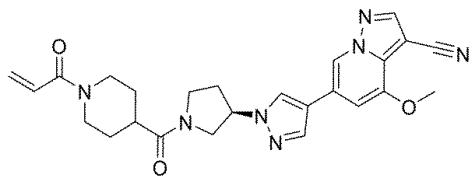
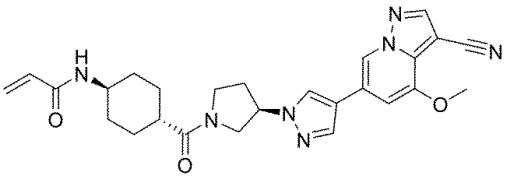
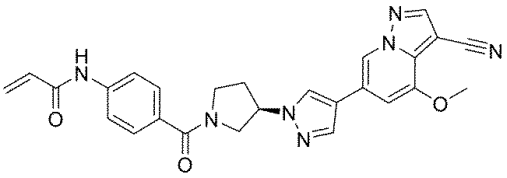
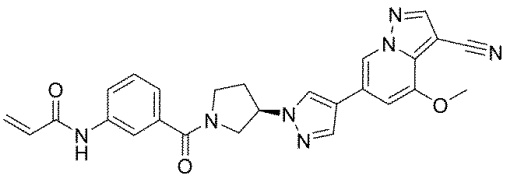
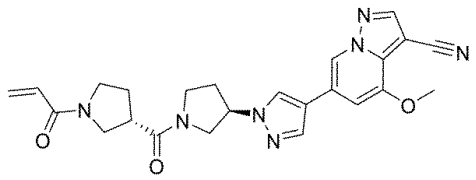
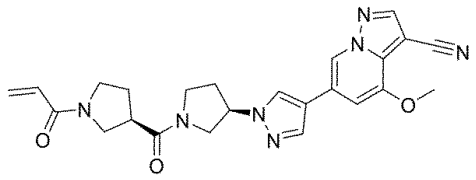
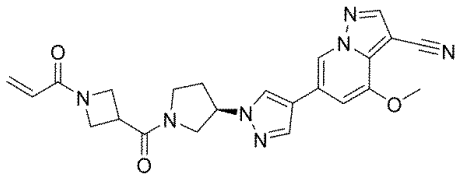
【表２２－８】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
43		6-(1-(1-(1-アクリロイル-2,2-ジメチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.2(M+H)
44		N-((1s,3s)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロブチル)アクリルアミド	474.2(M+H)
45		N-((1r,3r)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロブチル)アクリルアミド	474.3(M+H)
46		N-(4-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-2-イル)アクリルアミド	486.1(M+H)
47		6-(1-(1-(2-アクリロイル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	500.2(M+H)

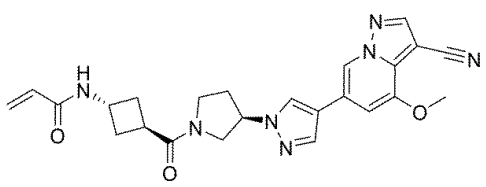
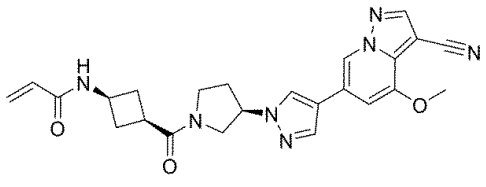
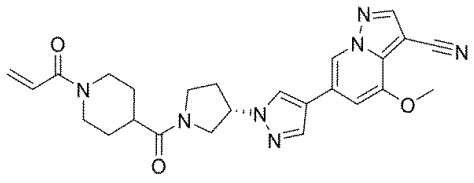
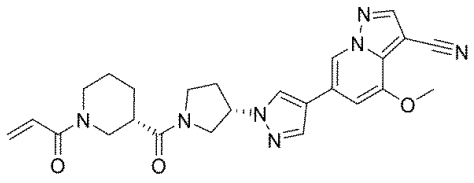
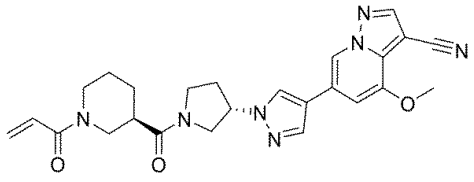
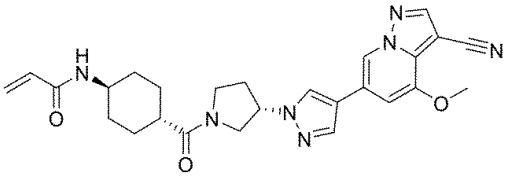
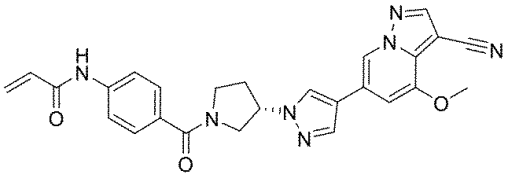
【表２２－９】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
48		6-(1-(1-(7-アクリロイル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	528.3(M+H)
49		N-(4-((4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)アクリルアミド(2,2,2-トリフルオロアセテート)	530.2(M-H)
50		6-(6-(8-(1-アクリロイルアゼチジン-3-カルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	498.2(M+H)
51		6-(6-(3-(1-アクリロイルアゼチジン-3-カルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	498.2(M+H)
52		6-(6-(6-(1-アクリロイルアゼチジン-3-カルボニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	484.2(M+H)

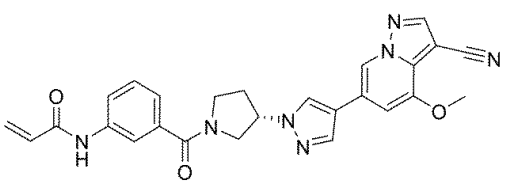
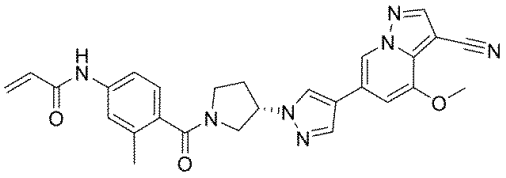
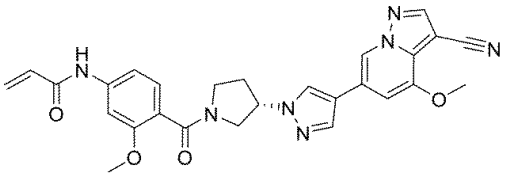
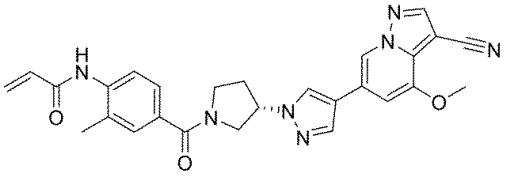
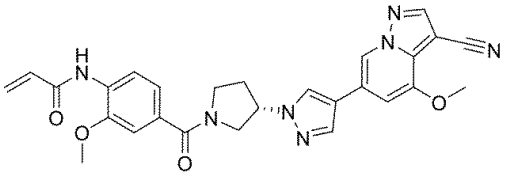
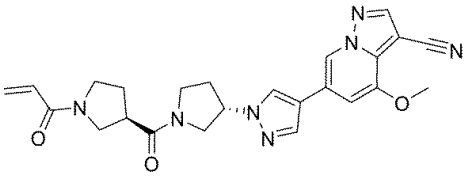
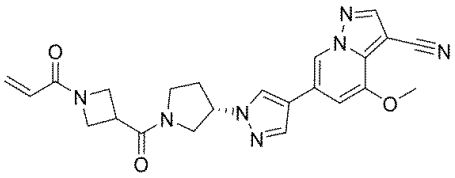
【表２２－１０】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
53		(R)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
54		N-((1R、4r)-4-((R)-3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アクリルアミド	488.3(M+H)
55		(R)-N-(4-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	482.2(M+H)
56		(R)-N-(3-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	482.2(M+H)
57		6-(1-((R)-1-((S)-1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	460.2(M+H)
58		6-(1-((R)-1-((R)-1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	460.2(M+H)
59		(R)-6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	446.2(M+H)

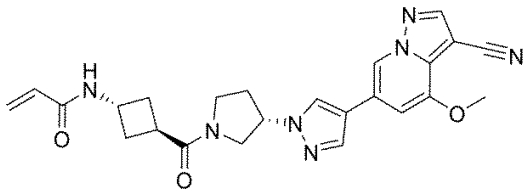
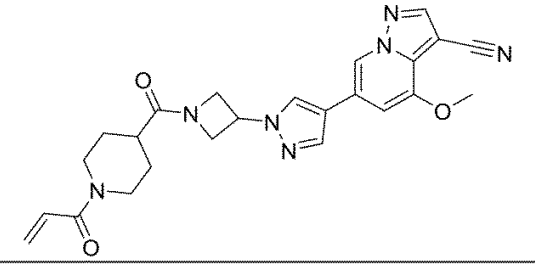
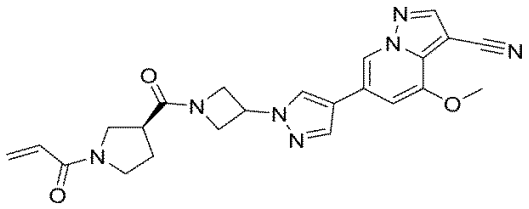
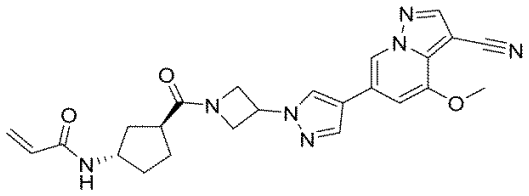
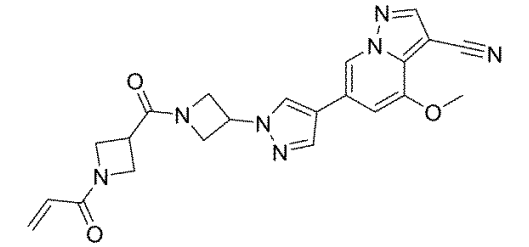
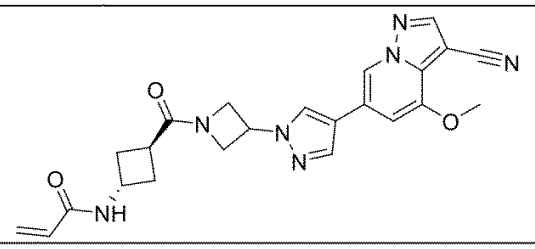
【表２２－１１】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
60		N-((1R、3r)-3-((R)-3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロブチル)アクリルアミド	460.2(M+H)
61		N-((1S、3s)-3-((R)-3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロブチル)アクリルアミド	460.2(M+H)
62		(S)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
63		6-(1-((S)-1-((S)-1-アクリロイルピペリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
64		6-(1-((S)-1-((R)-1-アクリロイルピペリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
65		N-((1S、4r)-4-((S)-3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アクリルアミド	488.3(M+H)
66		(S)-N-(4-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	480.2(M-H)

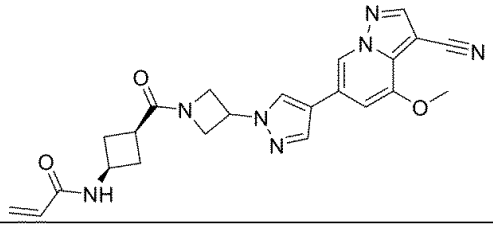
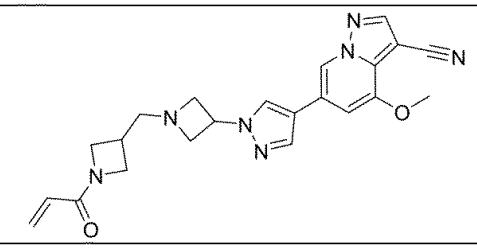
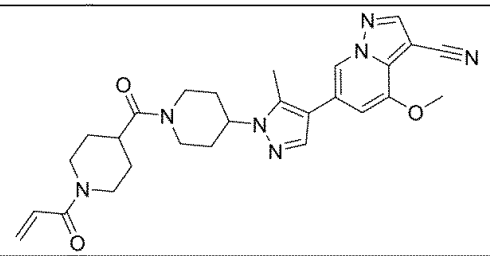
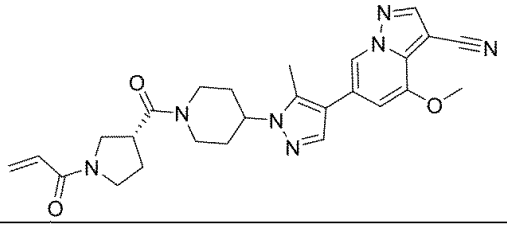
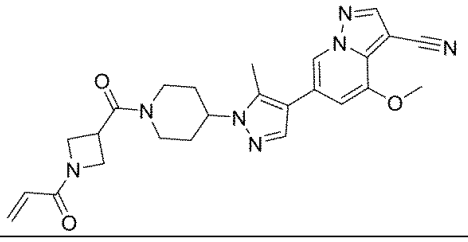
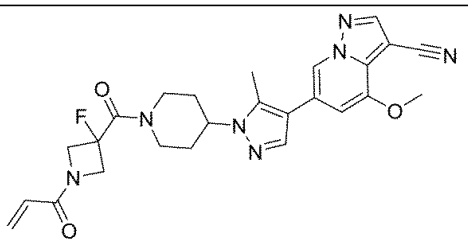
【表２２－１２】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
67		(S)-N-(3-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド	482.2(M+H)
68		(S)-N-(4-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド	496.2(M+H)
69		(S)-N-(4-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-3-メトキシフェニル)アクリルアミド	512.2(M+H)
70		(S)-N-(4-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)アクリルアミド	496.2(M+H)
71		(S)-N-(4-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル)アクリルアミド	512.2(M+H)
72		6-(1-((S)-1-((R)-1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	460.2(M+H)
73		(S)-6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	446.2(M+H)

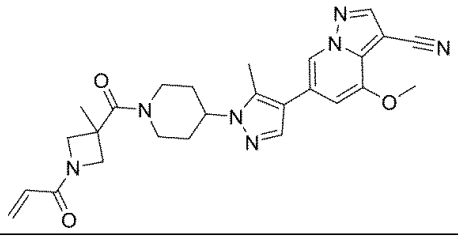
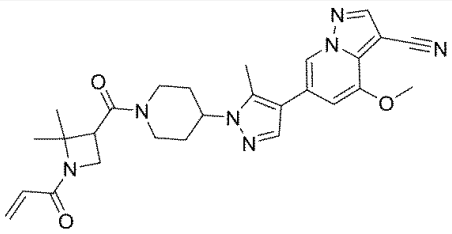
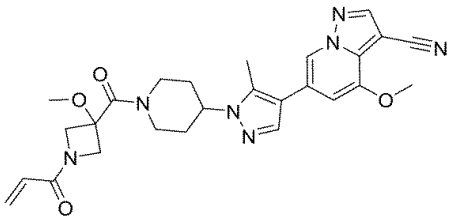
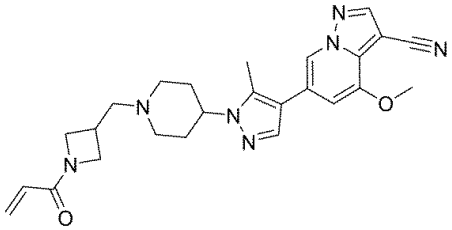
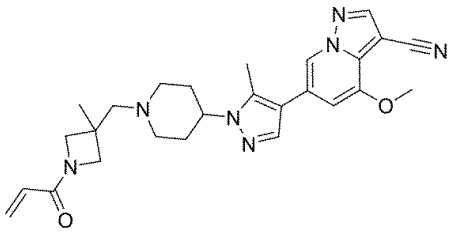
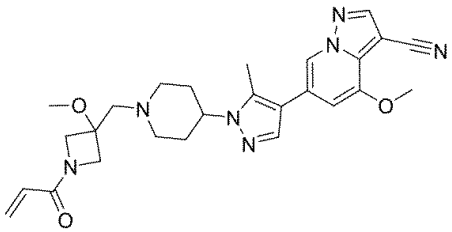
【表２２－１３】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
74		N-((1S、3r)-3-((S)-3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロブチル)アクリルアミド	460.2(M+H)
75		6-(1-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	460.2(M+H)
76		(S)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	446.2(M+H)
77		N-((1S、3S)-3-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)シクロペンチル)アクリルアミド	460.2(M+H)
78		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	432.2(M+H)
79		N-((1r、3r)-3-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)シクロブチル)アクリルアミド	446.2(M+H)

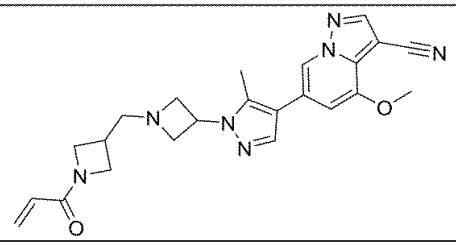
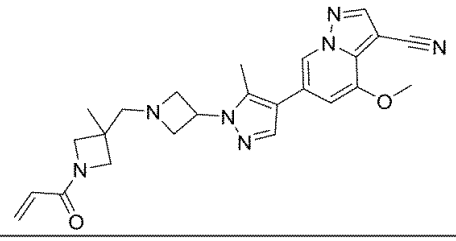
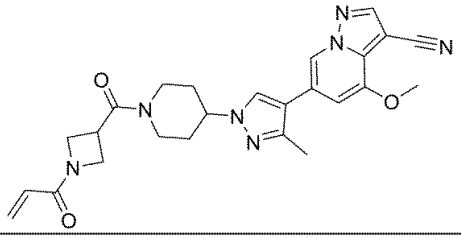
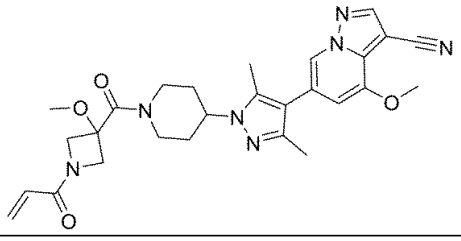
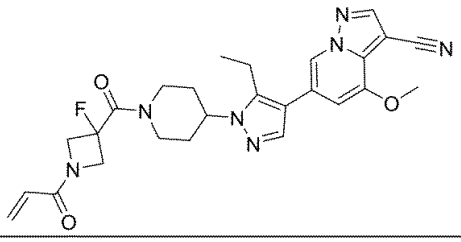
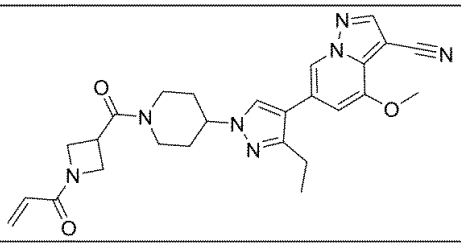
【表２２－１４】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
80		N-((1s,3s)-3-(3-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)シクロブチル)アクリルアミド	446.2(M+H)
81		6-(1-(1-((1-アクリロイルラゼチジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	418.1(M+H)
82		6-(1-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	502.2(M+H)
83		(R)-6-(1-(1-(1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.3(M+H)
84		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
85		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	492.2(M+H)

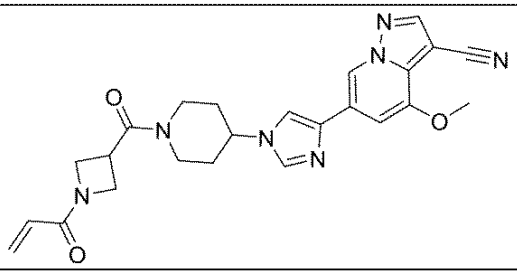
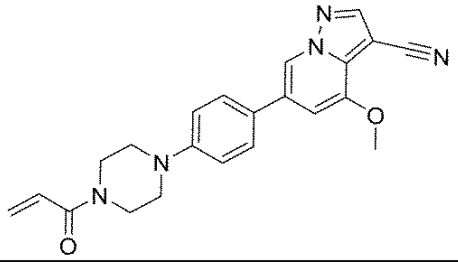
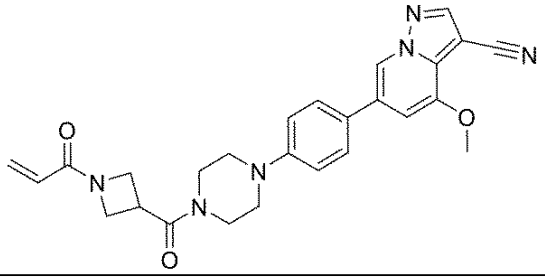
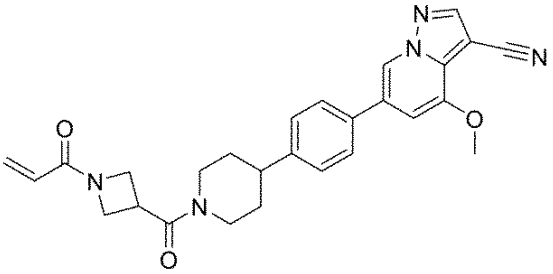
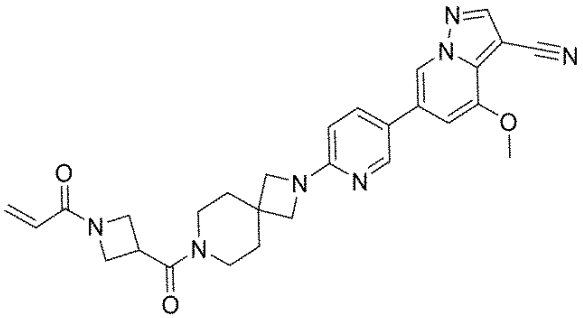
【表２２－１５】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
86		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.2(M+H)
87		6-(1-(1-(1-アクリロイル-2,2-ジメチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	502.3(M+H)
88		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-メトキシアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	504.2(M+H)
89		6-(1-(1-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	460.2(M+H)
90		6-(1-(1-((1-アクリロイル-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
91		6-(1-(1-((1-アクリロイル-3-メトキシアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	490.2(M+H)

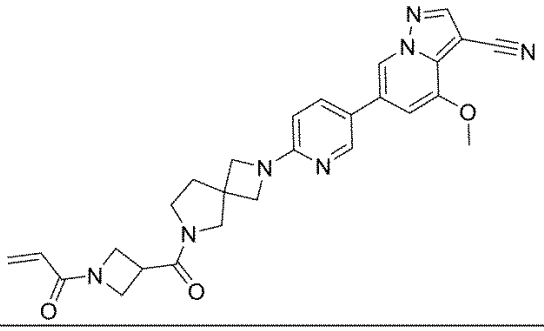
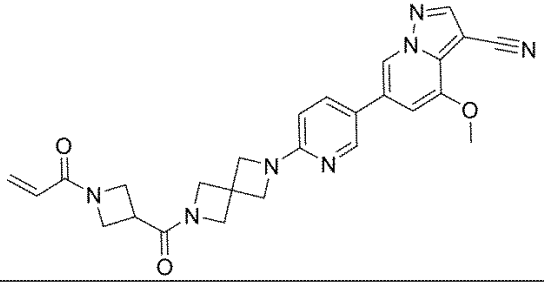
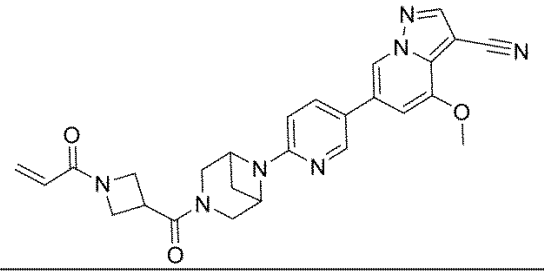
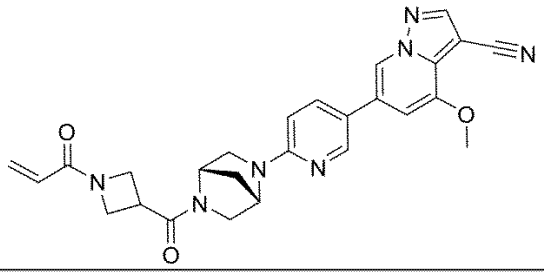
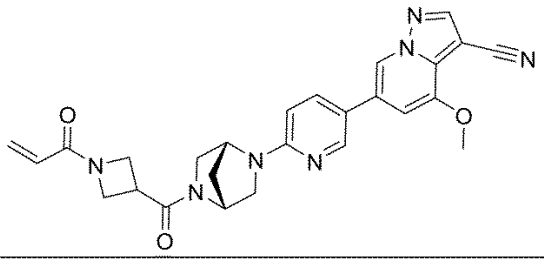
【表２２－１６】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
92		6-(1-(1-((1-アクリロイルラゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	432.2(M+H)
93		6-(1-(1-((1-アクリロイル-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	446.2(M+H)
94		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2(M+H)
95		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-メトキシアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	518.2(M+H)
96		6-(1-(1-(1-アクリロイル-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	506.2(M+H)
97		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.2(M+H)

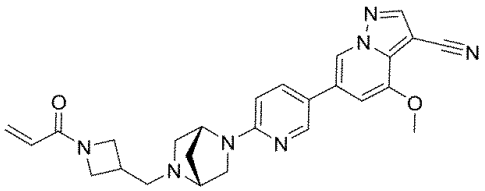
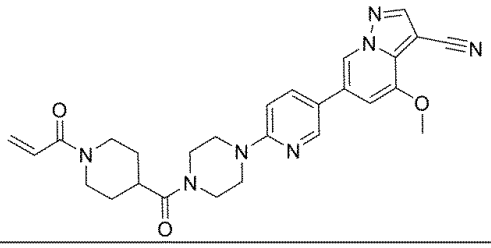
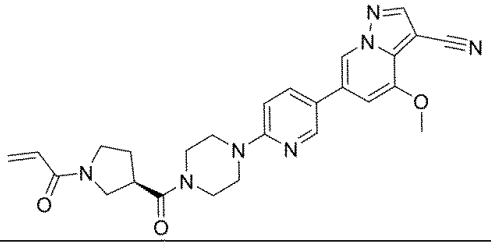
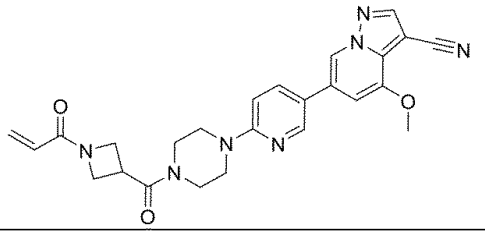
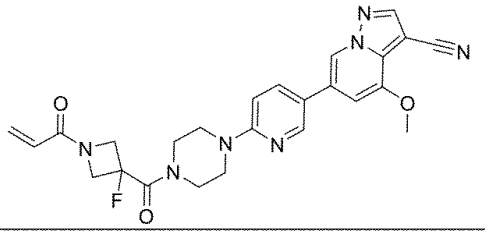
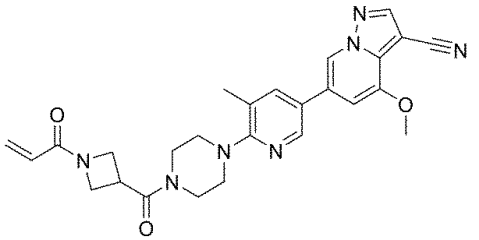
【表２２－１７】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
98		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	460.2(M+H)
99		6-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	388.2(M+H)
100		6-(4-(4-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	471.2(M+H)
101		6-(4-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	470.2(M+H)
102		6-(6-(7-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	512.3(M+H)

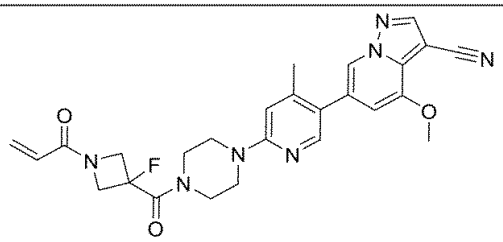
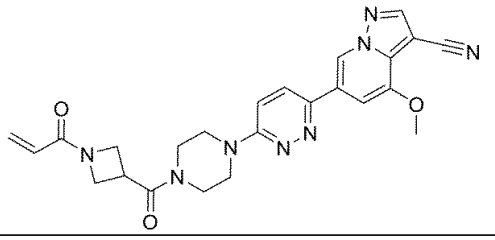
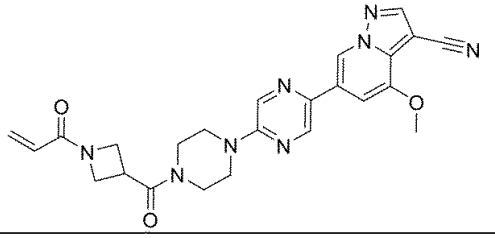
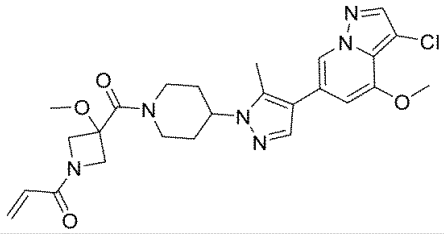
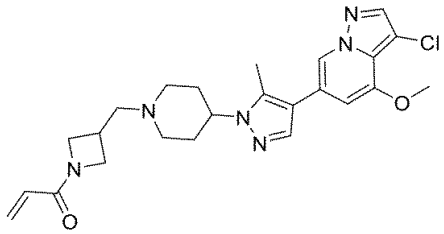
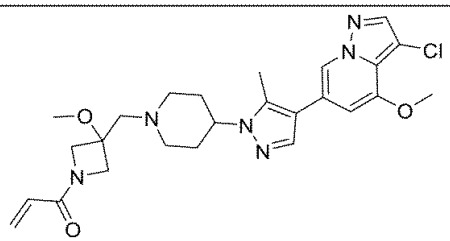
【表２２－１８】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
103		6-(6-(6-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	498.2(M+H)
104		6-(6-(6-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	484.2(M+H)
105		6-(6-(3-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	484.2(M+H)
106		6-(6-((1S、4S)-5-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	484.2(M+H)
107		6-(6-((1R、4R)-5-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	484.2(M+H)

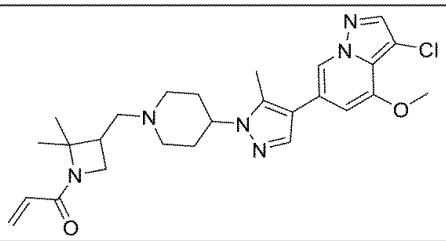
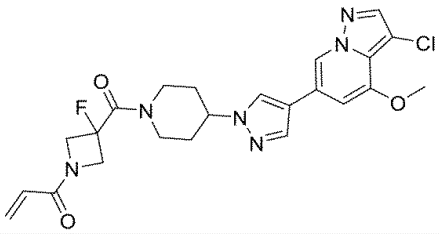
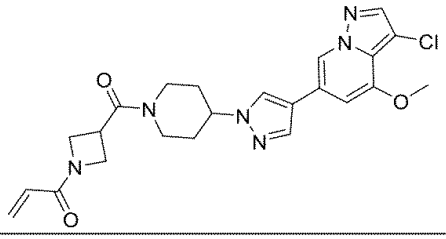
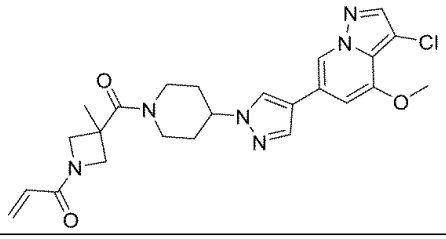
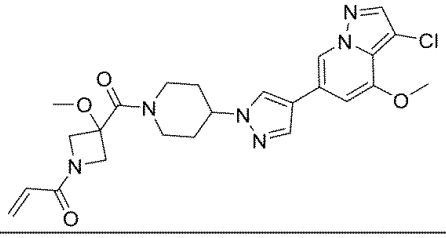
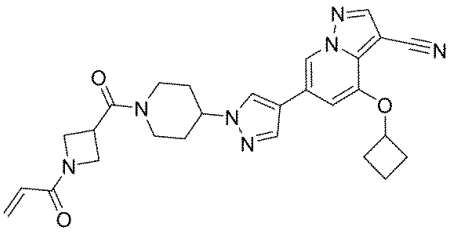
【表２２－１９】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
108		6-(6-((1R、4R)-5-((1-アクリロイルラゼチジン-3-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	470.2(M+H)
109		6-(6-(4-(1-アクリロイルピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	500.2(M+H)
110		(R)-6-(6-(4-(1-アクリロイルピロリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	486.2(M+H)
111		6-(6-(4-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	472.2(M+H)
112		6-(6-(4-(1-アクリロイル-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	490.2(M+H)
113		6-(6-(4-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	486.2(M+H)

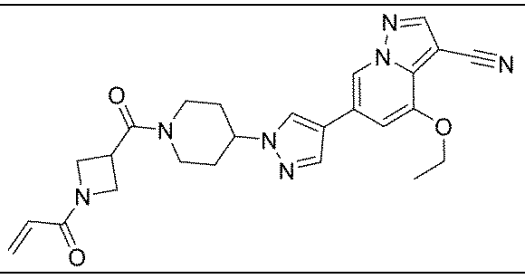
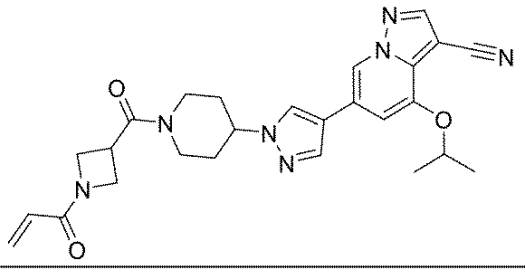
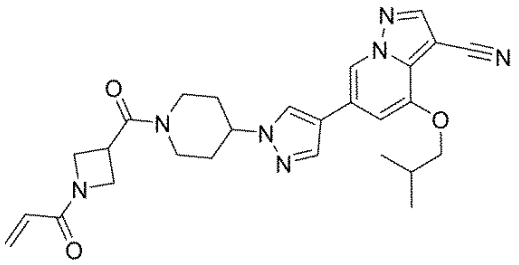
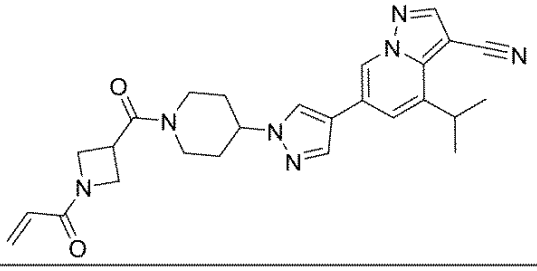
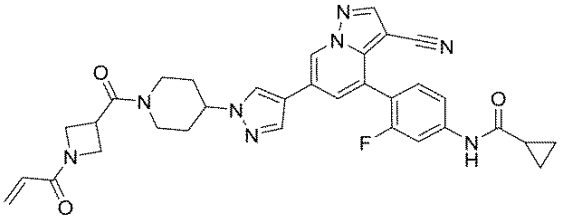
【表２２－２０】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
114		6-(6-(4-(1-アクリロイル-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	504.2(M+H)
115		6-(6-(4-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	473.2(M+H)
116		6-(5-(4-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	473.2 (M+H)
117		1-(3-(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-メトキシアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	513.1 (M+H)
118		1-(3-((4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	469.1 (M+H)
119		1-(3-((4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	499.2 (M+H)

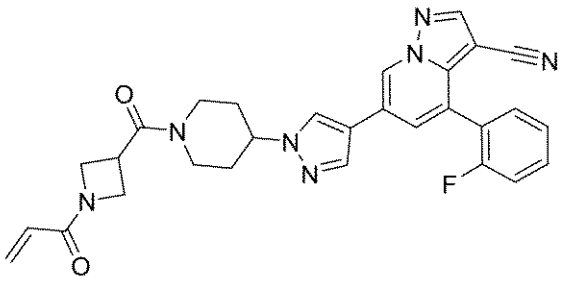
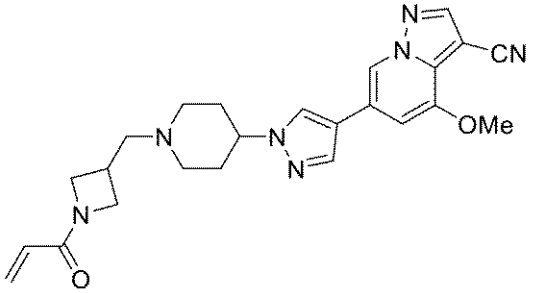
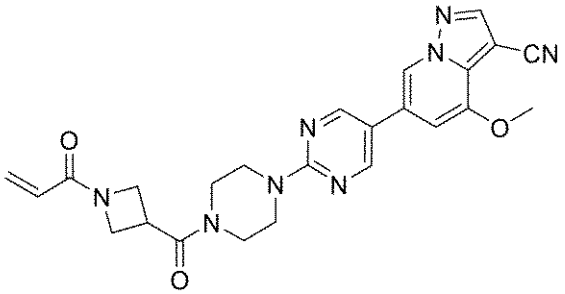
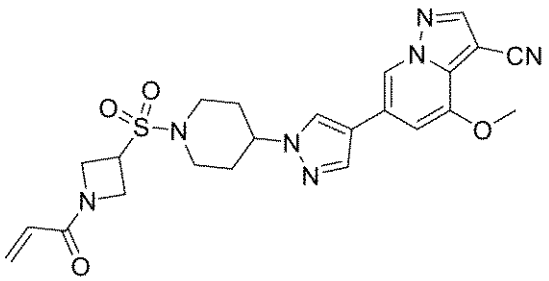
【表２２－２１】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
120		1-(3-((4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	497.2 (M+H)
121		1(3(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	487.1 (M+H)
122		1(3-(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	469.2 (M+H)
123		1-(3-(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	483.1 (M+H)
124		1-(3-(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-メトキシアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	499.1 (M+H)
125		6-(1-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-シクロブトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	500.2 (M+H)

【表２２－２２】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
126		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	474.2 (M+H)
127		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-イソプロポキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.2 (M+H)
128		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-イソブトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	502.2 (M+H)
129		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	472.2 (M+H)
130		N-(4-(6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-3-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド	607.3 (M+H)

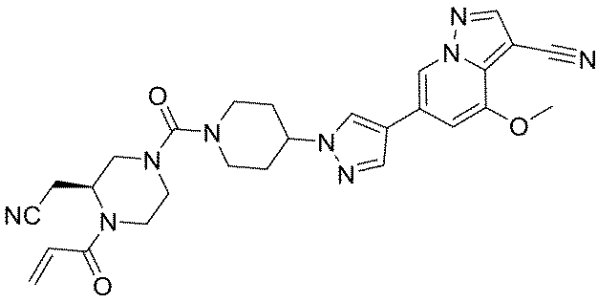
【表２２－２３】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
131		6-(1-(1-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	524.2 (M+H)
132		6-(1-(1-((1-アクリロイルラゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	446.2 (M+H)
133		6-(2-(4-(1-アクリロイルラゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	473.2 (M+H)
134		6-(1-(1-((1-アクリロイルラゼチジン-3-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	496.1 (M+H)

【１１３８】

実施例１３５

【化１５０】



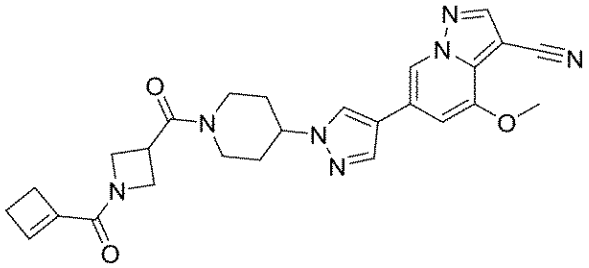
（Ｓ）－６－（１－（１－（４－アクリロイル－３－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（１－（１－（３－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７３；６３ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）および塩化アクリロイル（２１．７μＬ、０．２６６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１１６μＬ、０．６６５ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣を最初にシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液としてＥｔＯＡｃ中の１０％ＭｅＯＨを使用する）、次にＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む水中の５～９５％ＡＣＮ）によって精製し、ＴＦＡ塩として表題化合物をきれいに得た。次に、ＴＦＡ塩は、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで融解し、飽和$NaHCO_3$水溶液で抽出することによる遊離塩基であった。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２９ｍｇ、収率４１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１３９】

実施例１３７

【化１５１】



６－（１－（１－（１－（シクロブト－１－エン－１－カルボニル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ＤＣＭ（３７０μＬ）中の６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１１２；３０ｍｇ、０．０７４０ｍｍｏｌ）、シクロブト－１－エン－１－カルボン酸（７．９８ｍｇ、０．０８１４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７０．３ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＤＩＥＡ（６４．６μＬ、０．３７０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した。その後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む水中の５～９５％ＡＣＮを使用する）によって直接精製し、ＴＦＡ塩として表題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２倍）で抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２３．３ｍｇ、収率６４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８６．２（Ｍ＋Ｈ）。

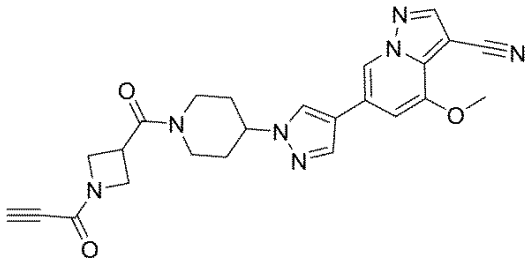
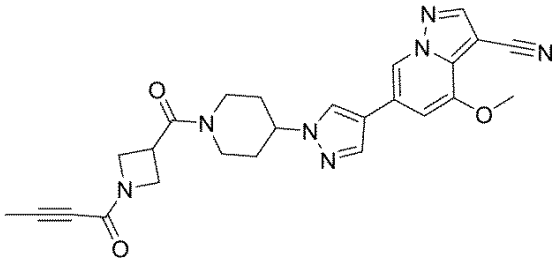
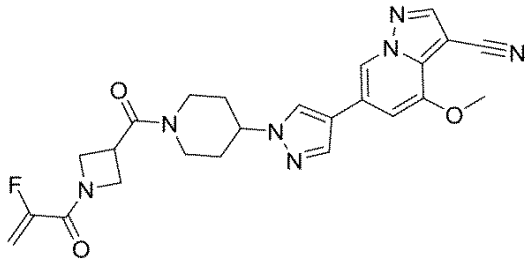
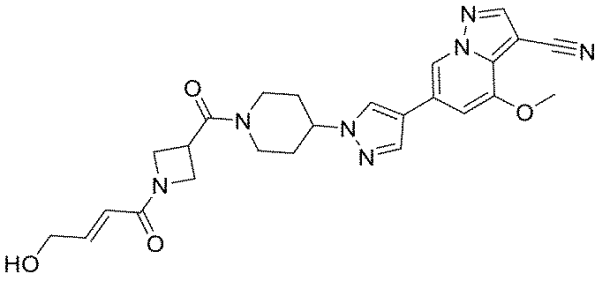
【１１４０】

表Ｃ２の化合物を、６－（１－（１－（１－（シクロブト－１－エン－１－カルボニル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１３７）の合成に記載されたものと同様の方法を使用して調製され、以下の修飾：ステップ１では、１．１～３．０当量のＨＡＴＵ、２～８当量のＤＩＥＡ、０．０５～０．２Ｍ濃度の溶媒（ＤＣＭまたはＤＭＦ＊）を使用して、シクロブト－１－エン－１－カルボン酸を表ＣＥｉからの１．１～２．２当量の適切なα、β不飽和カルボン酸で置き換えることを利用した。ＬＣＭＳによって反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、適切な勾配溶出液を使用したクロマトグラフィー精製の後に表題化合物を単離し

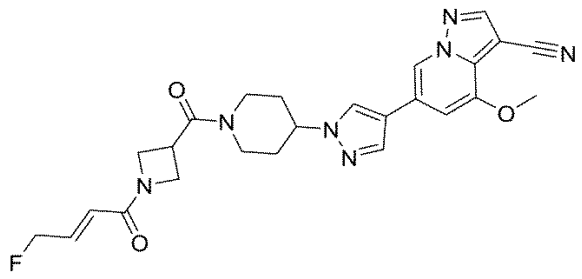
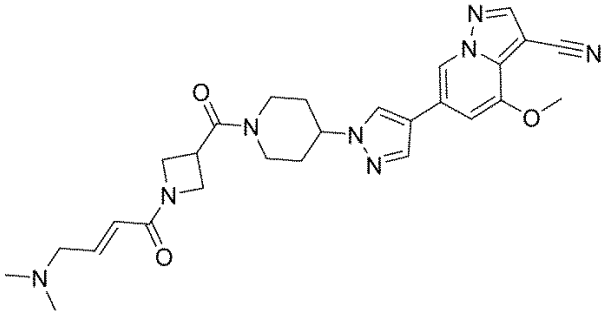
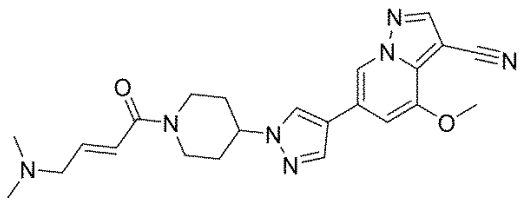
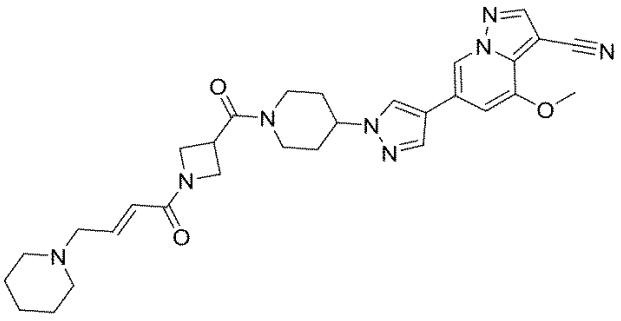
、必要に応じて、実施例１３７に見られるのと同様の抽出手順を使用して遊離塩基を単離した。

【表２３－１】

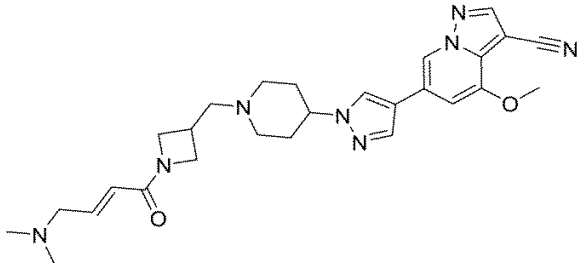
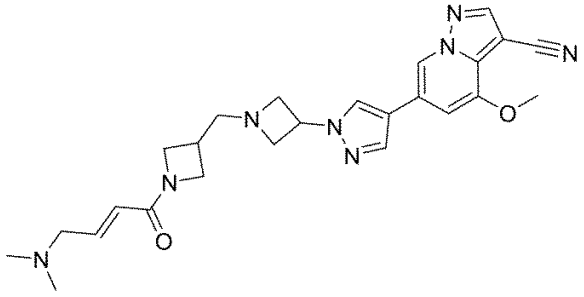
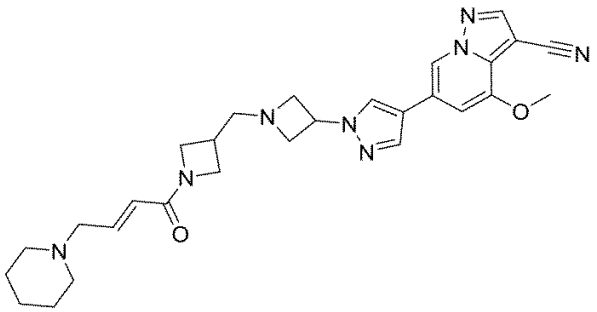
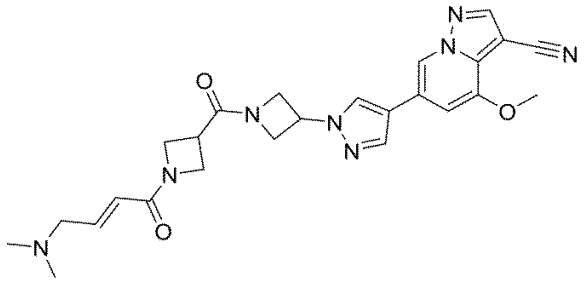
表Ｃ２

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
138		4-メトキシ-6-(1-(1-(1-プロピオロイラゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	458.3(M+H)
139		6-(1-(1-(1-(ブト-2-イノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	472.1(M+H)
140		6-(1-(1-(1-(2-フルオロアクリロイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	478.2(M+H)
141		(E)-6-(1-(1-(1-(4-ヒドロキシブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	490.2(M+H)

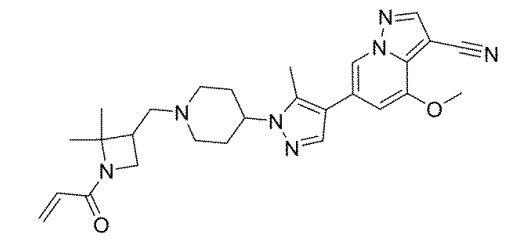
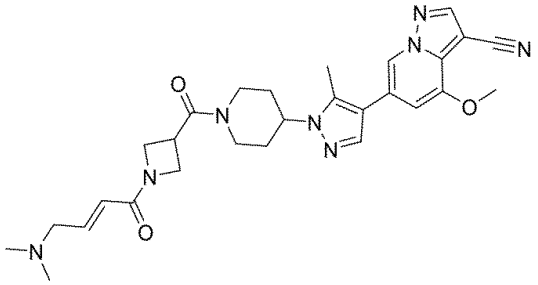
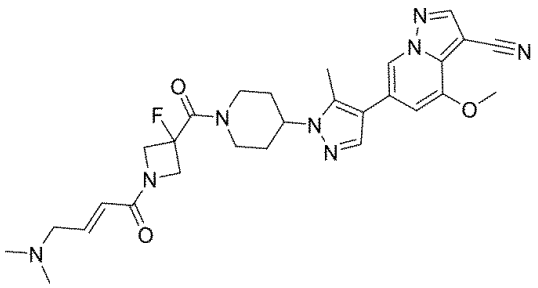
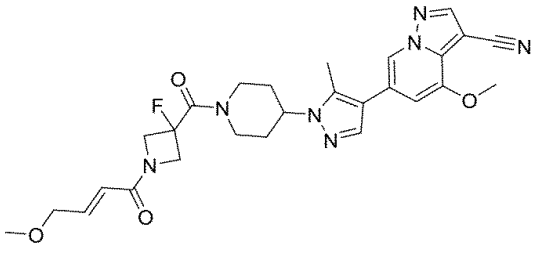
【表２３－２】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
142		(E)-6-(1-(1-(1-(4-フルオロブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	492.2(M+H)
143		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	517.2(M+H)
144*		(E)-6-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	434.2(M+H)
145		(E)-4-メトキシ-6-(1-(1-(1-(4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	557.3(M+H)

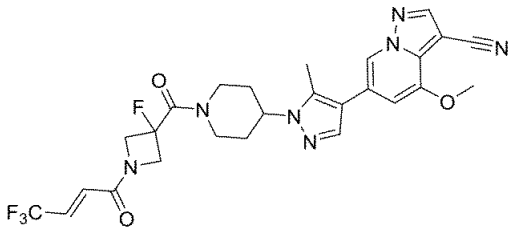
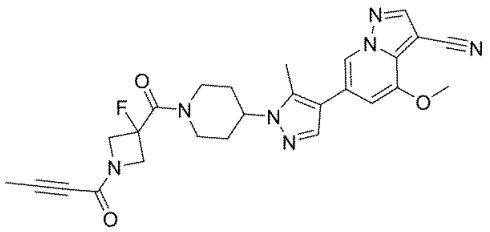
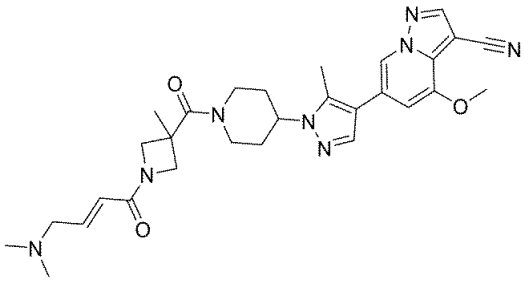
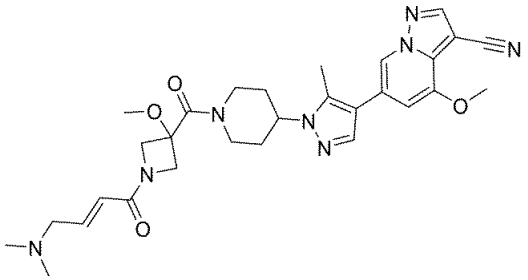
【表２３－３】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
146		(E)-6-(1-(1-((1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	503.3(M+H)
148		(E)-6-(1-(1-((1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	475.2(M+H)
149		(E)-4-メトキシ-6-(1-(1-((1-(4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	515.3(M+H)
150		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	489.2(M+H)

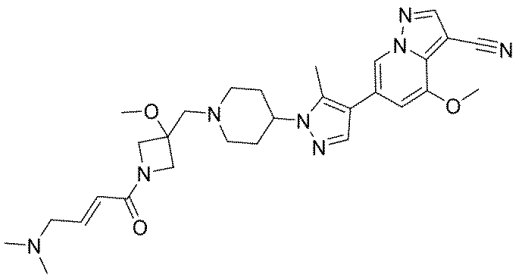
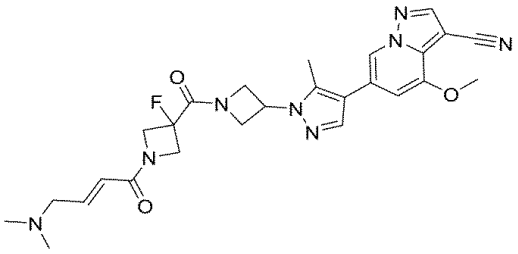
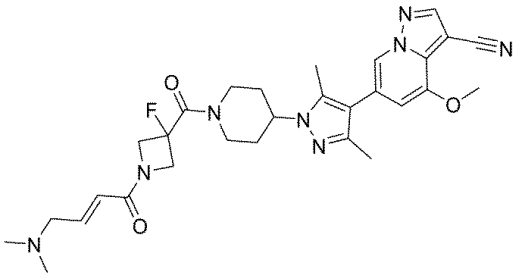
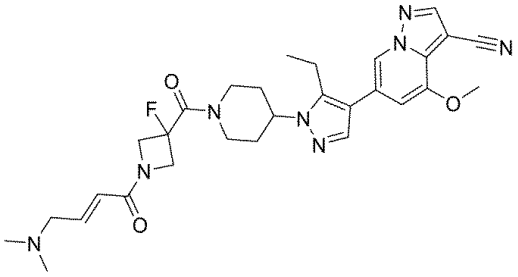
【表２３－４】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
151		6-(1-(1-((1-アクリロイル-2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	488.3(M+H)
152		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	531.3(M+H)
153		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	549.3(M+H)
154		(E)-6-(1-(1-(3-フルオロ-1-(4-メトキシブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	536.2(M+H)

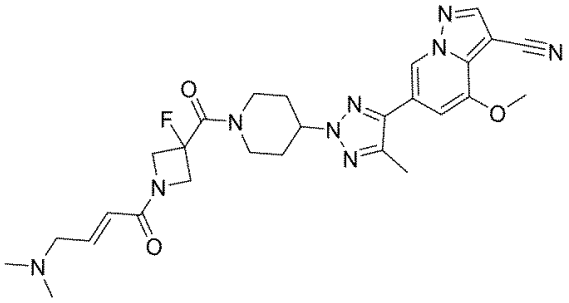
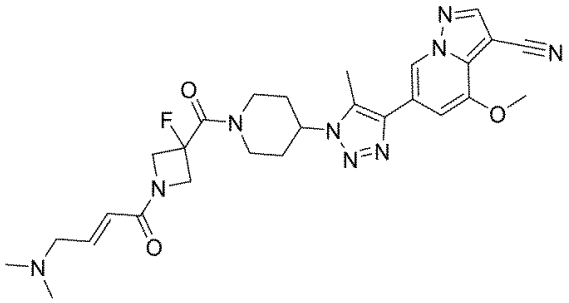
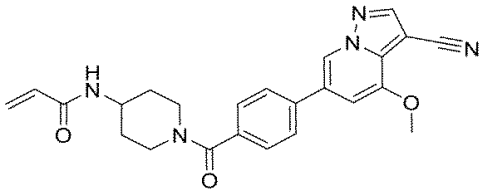
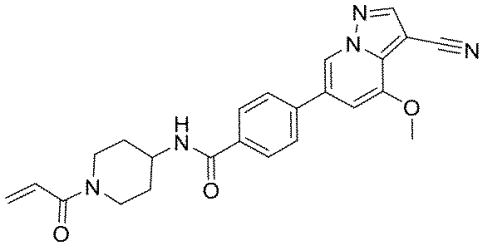
【表２３－５】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
155		(E)-6-(1-(1-(3-フルオロ-1-(4,4,4-トリフルオロブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	560.2(M+H)
156		6-(1-(1-(1-(ブト-2-イノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	504.2(M+H)
157		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	545.3(M+H)
158		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-メトキシアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	561.3(M+H)

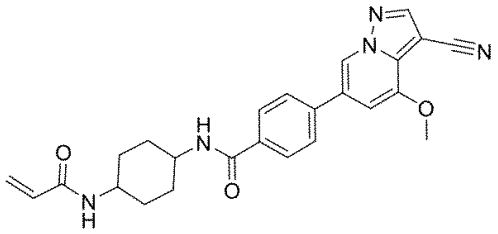
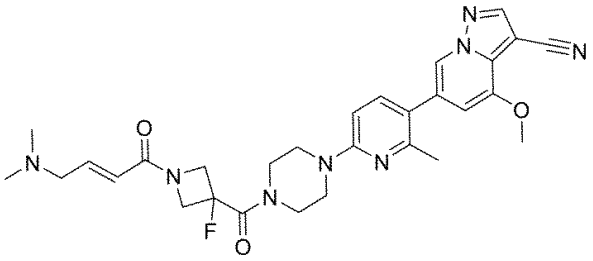
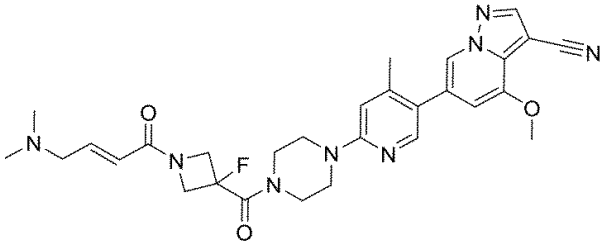
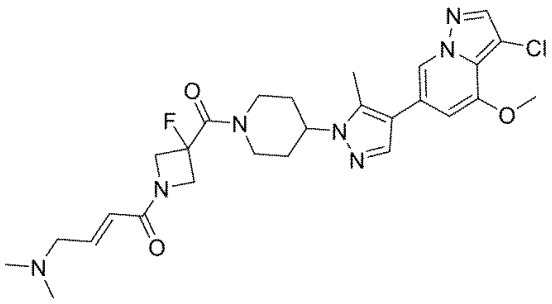
【表２３－６】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
159		(E)-6-(1-(1-((1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-メトキシアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	547.3(M+H)
160		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	521.2(M+H)
161		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	563.3(M+H)
162		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ	563.3(M+H)

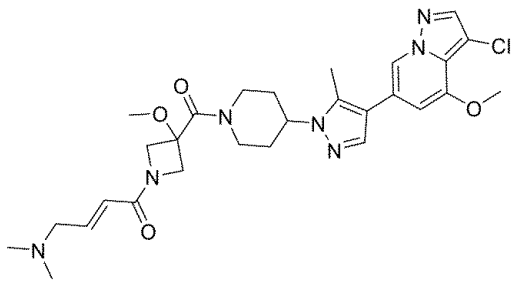
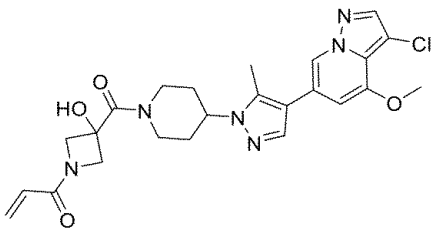
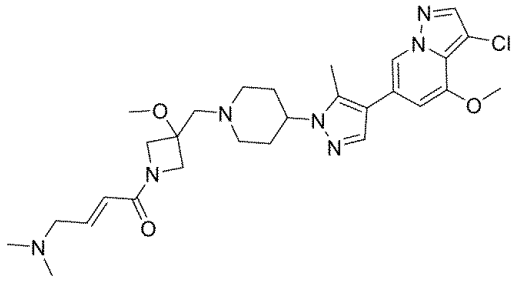
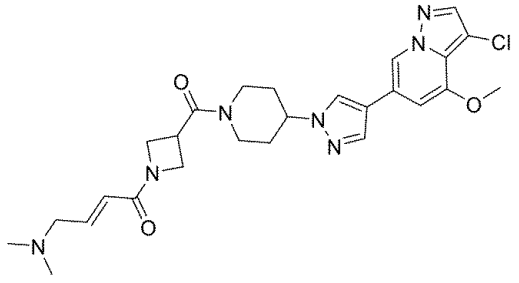
【表２３－７】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
		[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	
163		(E)-6-(2-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	550.2(M+H)
164		(E)-6-(1-(1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	550.2(M+H)
165		N-(1-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)アクリルアミド	430.2(M+H)
166		N-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミド	430.2(M+H)

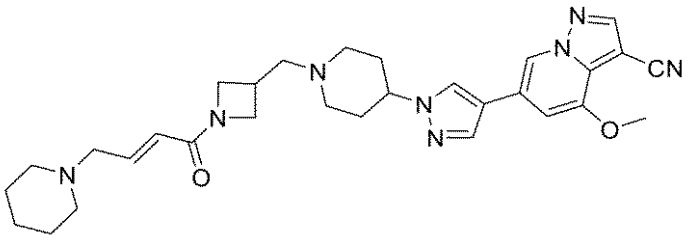
【表２３－８】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
167		N-(4-アクリルアミドシクロヘキシル)-4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミド	442.1(M-H)
168		(E)-6-(6-(4-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	561.3(M+H)
169		(E)-6-(6-(4-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	561.3(M+H)
170		(E)-1-(3-(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロアゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	558.2 (M+H)

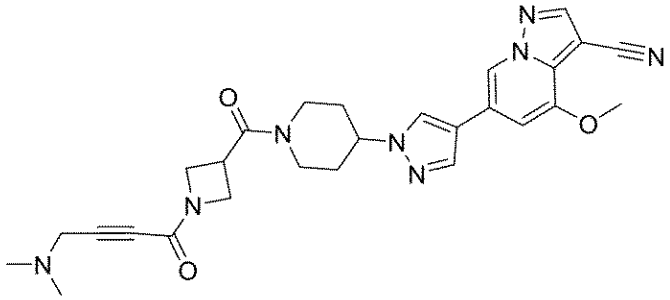
【表２３－９】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
171		(E)-1-(3-(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-メトキシアゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	570.3 (M+H)
172		1-(3-(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	499.1 (M+H)
173		(E)-1(3((4(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシアゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	556.3 (M+H)
174		(E)-1(3(4-(4-(3-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	526.2 (M+H)

【表２３－１０】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
175		(E)-4-メトキシ-6-(1-(1-((1-(4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	543.3 (M+H)

【１１４１】
実施例１７６
【化１５２】

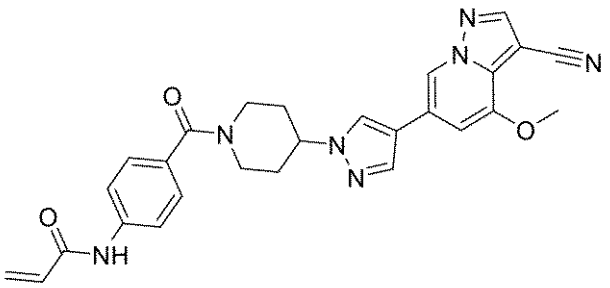


６－（１－（１－（１－（４－（ジメチルアミノ）ブト－２－イノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ＤＣＭ（３０４６μＬ）中の６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１１２；２４７ｍｇ、０．６０９ｍｍｏｌ）、リチウム４－（ジメチルアミノ）ブト－２－イノエート（７．９８ｍｇ、０．０８１４ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（９７．３ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮し、最初にシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ：アセトンを使用する）、次にＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む水中の５～９５％ＡＣＮを使用する）、最後に再びシリカクロマトグラフィー（溶出液としてＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨを使用する）によって３回精製し、表題化合物（３．２ｍｇ、収率１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４２】
実施例１７７

【化１５３】



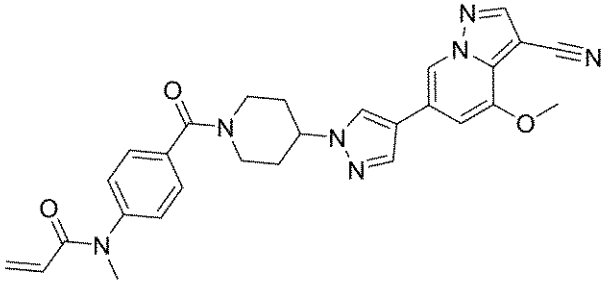
Ｎ－（４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）フェニル）アクリルアミド

ＤＣＭ（４７６２μＬ）中の４－メトキシ－６－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド（中間体Ｐ５４；３０７ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ）、４－アクリルアミド安息香酸（中間体Ｒ４；２０２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（８３２μＬ、４．７６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（３９８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１０分間撹拌した。その後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、ブライン（３倍）で洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ、次に勾配溶出液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨを使用する）によって精製した。純粋な画分を合わせ、真空内で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭに溶解し、ＭＴＢＥを加えた。固体沈殿物を収集し、真空で乾燥させ、表題化合物（４１５ｍｇ、収率８８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４３】

実施例１７８

【化１５４】



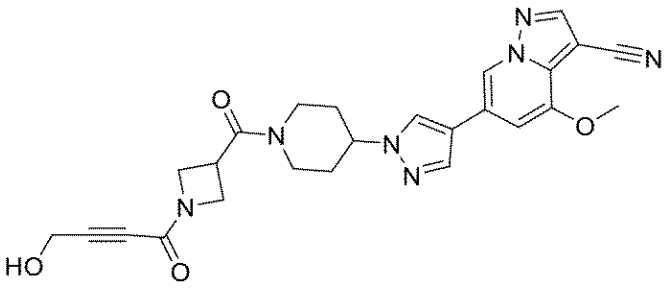
Ｎ－（４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）フェニル）－Ｎ－メチルアクリルアミド

ＴＨＦ（１５１３μＬ）中のＮ－（４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）フェニル）アクリルアミド（実施例１７７；１５０ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（６０重量％鉱油分散液；１５．１ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）、およびＭｅＩ（１８．９μｌ、０．３０３ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で３日間撹拌した。得られた懸濁液をＧＦ／Ｆ紙で濾過し、固体を廃棄し、濾液を真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（０～１００％ヘキサン：ＥｔＯＡｃ、次に０～１０％ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨを段階的勾配溶出液として使用する）によって精製し、表題化合物（５７ｍｇ、収率３７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４４】

実施例１７９

【化１５５】



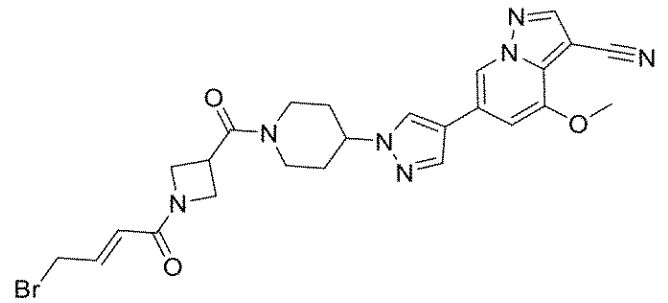
６－（１－（１－（１－（４－ヒドロキシブト－２－イノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ＤＭＦ（６１６．６μＬ）中の６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１１２；５０ｍｇ、０．１２３３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４２．９７μＬ、０．３０８３ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）ブト－２－イン酸（３９．６５ｍｇ、０．１８５０ｍｍｏｌ）で処理し、続いて１－プロパンホスホン酸環状無水物（７３．４１μＬ、０．１２３３ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３倍）で抽出した。その後、有機抽出物をブライン（３倍）で洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として２％Na_4OHを含む０～３０％ＤＣＭ：ＭｅＯＨを使用する）によって精製し、表題化合物（５ｍｇ、収率８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４５】

実施例１８０

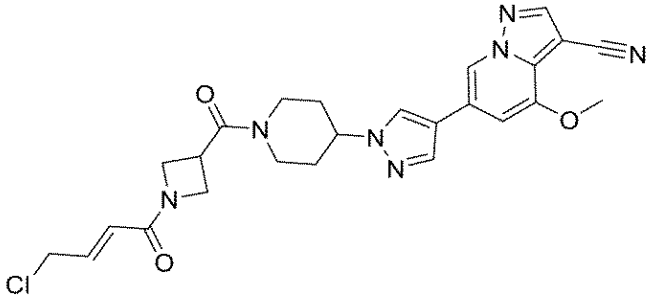
【化１５６】



（Ｅ）－６－（１－（１－（１－（４－ブロモブト－２－エノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

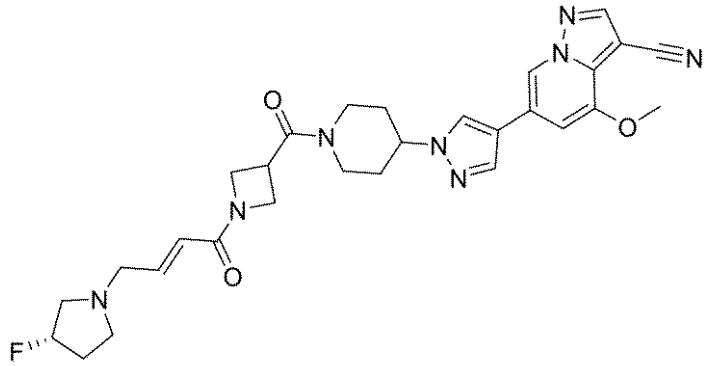
ＤＣＭ（１４８０μＬ）中のガンマ－ブロモクロトン酸（１２２ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８１ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２５８μＬ、１．４８ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で１５分間撹拌し、次に６－（１－（１－（アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１１２；１２０ｍｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）を導入した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した。次に、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％ＤＣＭ：アセトンを使用する）によって直接精製し、表題化合物（１２８ｍｇ、収率７１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４６】
実施例１８１
【化１５７】



（Ｅ）－６－（１－（１－（１－（４－クロロブト－２－エノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

表題化合物（２２．２ｍｇ、収率４６％）を、（Ｅ）－６－（１－（１－（１－（４－ブロモブト－２－エノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１８０）の合成について記載したのと同様の手順を使用して調製および精製し、ガンマ－ブロモクロトン酸をガンマ－クロロクロトン酸で置き換えた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０８．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１１４７】
実施例１８２
【化１５８】



（Ｓ，Ｅ）－６－（１－（１－（１－（４－（３－フルオロピロリジン－１－イル）ブト－２－エノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

ＤＭＦ（５４３μｌ、０．０５４３ｍｍｏｌ）中の（Ｓ）－３－フルオロピロリジン（９．６８ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４７．４μｌ、０．２７２ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｅ）－６－（１－（１－（１－（４－ブロモブト－２－エノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１８０；３０ｍｇ、０．０５４３ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で一晩撹拌した。その後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む水中の５～９５％ＡＣＮを使用する）によって直接精製し、ＴＦＡ塩として表題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（２倍）で抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２３．１ｍｇ、収率７６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５

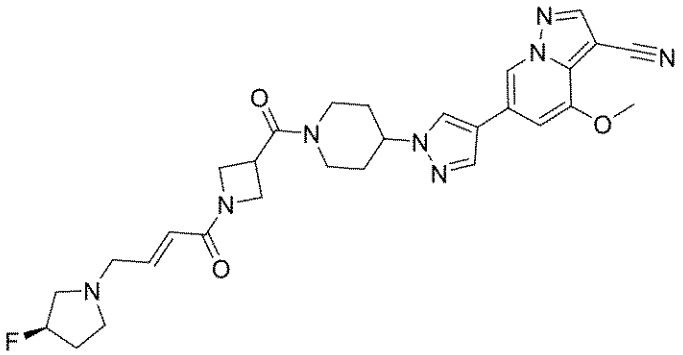
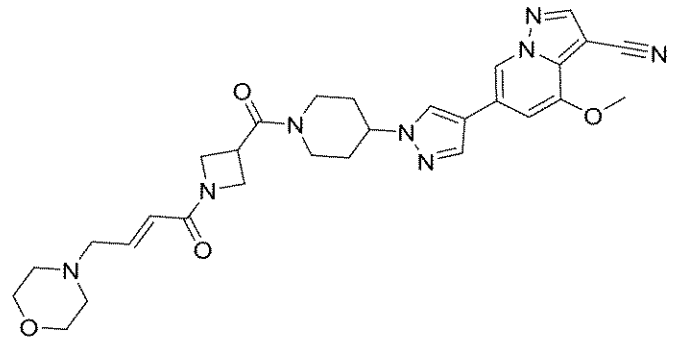
６１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４８】

表Ｃ３の化合物を、（Ｓ，Ｅ）－６－（１－（１－（１－（４－（３－フルオロピロリジン－１－イル）ブト－２－エノイル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１８２）の合成で記載されているのと同様の方法を使用して調製し、（Ｓ）－３－フルオロピロリジンを適切なアミン（表ＣＧｉを参照）で置き換えた。ＬＣＭＳによって反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、適切な勾配溶出液を使用したクロマトグラフィー精製によって表題化合物を精製し、必要に応じて、実施例１８２に見られるのと同様の抽出手順を使用して遊離塩基を単離した。

【表２４】

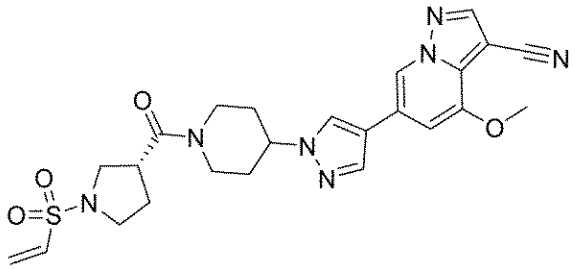
表Ｃ３

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
183		(R,E)-6-(1-(1-(1-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	561.3(M+H)
184		(E)-4-メトキシ-6-(1-(1-(1-(4-モルホリノブ-2-エノイル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	559.3(M+H)

【１１４９】

実施例１８５

【化１５９】



（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（１－（１－（ビニルスルホニル）ピロリジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

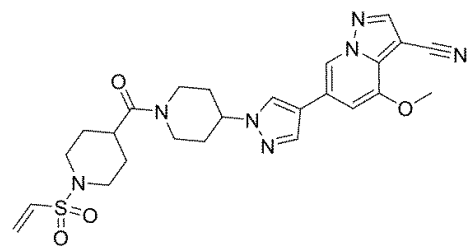
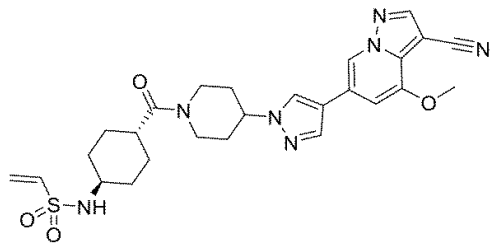
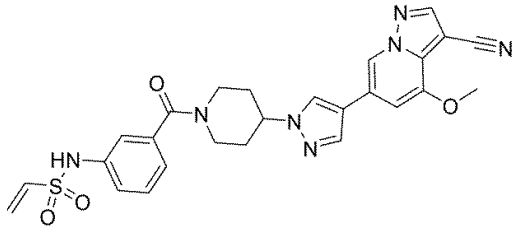
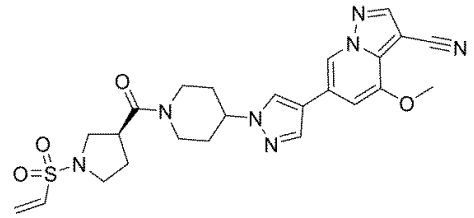
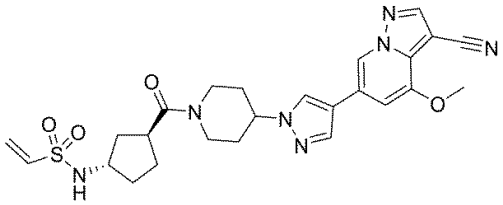
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（１－（ピロリジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１０４、表ＣＥ；３３ｍｇ、０．０７８７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（５４．８μＬ、０．３８３ｍｍｏｌ）および塩化エテンスルホニル（１３．４μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）で逐次処理し、次に周囲温度で２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空内で濃縮し、得られた残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％ＴＦＡを含む水中の５～９５％ＡＣＮを使用する）によって精製し、ＴＦＡ塩として表題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩を４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物（２０ｍｇ、収率５０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１５０】

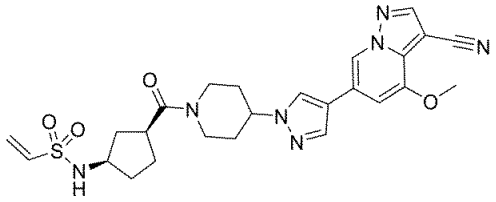
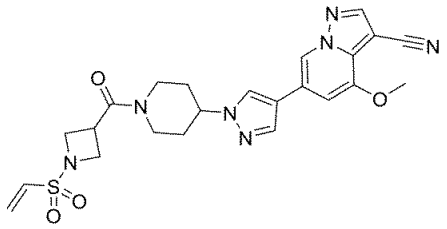
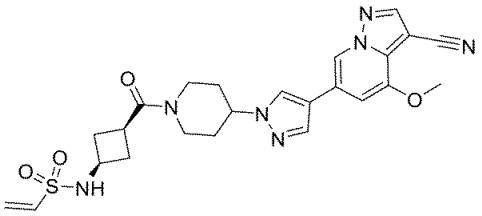
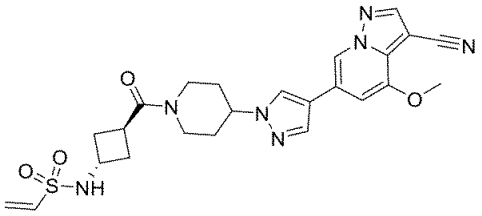
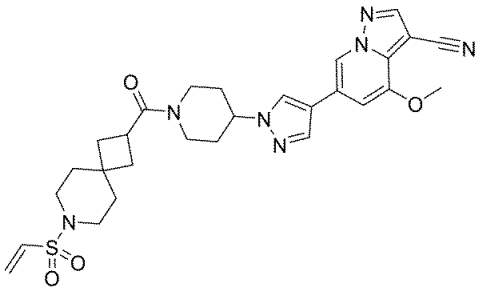
表Ｃ４の化合物は、（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（１－（１－（ビニルスルホニル）ピロリジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１８５）の合成に記載されたものと同様の方法を使用して調製され、以下の修飾：１．１～５当量の塩化エテンスルホニル、１～１０当量のＴＥＡ（注記されている場合＊ＴＥＡとビニル塩化スルホニルの添加の順序が逆になっている）、０．０１～０．１Ｍの溶媒（ＤＣＭ）濃度を使用することと、（Ｒ）－４－メトキシ－６－（１－（１－（ピロリジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１０４、表ＣＥ）を、合成中間体のセクションからの適切なアミン（例えば、表ＣＡ１、ＣＡ２、ＣＢ、ＣＣ、ＣＤ、ＣＥ、ＣＦなど）で置き換えることを利用した。ＬＣＭＳによって反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。必要に応じて、表題化合物を、適切な勾配溶出液を使用してクロマトグラフィーで精製し、続いて弱塩基で水性洗浄した（実施例１８５のように）。

【表２５－１】

表Ｃ４

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
186*		4-メトキシ-6-(1-(1-(1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	524.2(M+H)
187*		N-((1r,4r)-4-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)エテンスルホンアミド	536.1(M-H)
188		N-(3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エテンスルホンアミド	530.2(M-H)
189		(S)-4-メトキシ-6-(1-(1-(1-(ビニルスルホニル)ピロリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	510.2(M+H)
190		N-((1S,3S)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロペンチル)エテンスルホンアミド	524.4(M+H)

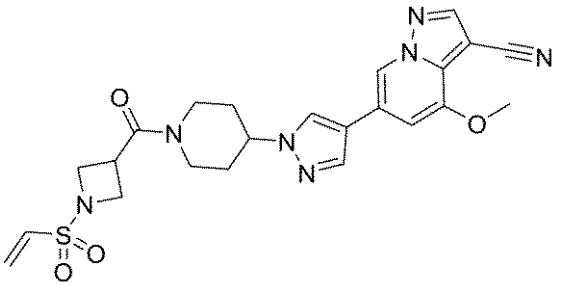
【表２５－２】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
191*		N-((1R、3S)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロペンチル)エテンスルホンアミド	524.2(M+H)
192*		4-メトキシ-6-(1-(1-(1-(ビニルスルホニル)アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	(以下に含まれる ^{1}H NMR データ)
193		N-((1s、3s)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロブチル)エテンスルホンアミド	510.2(M+H)
194*		N-((1r、3r)-3-(4-(4-(3-シアノ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロブチル)エテンスルホンアミド	508.1(M-H)
195*		4-メトキシ-6-(1-(1-(7-(ビニルスルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	(以下に含まれる ^{1}H NMR データ)

【１１５１】

実施例１９２

【化１６０】



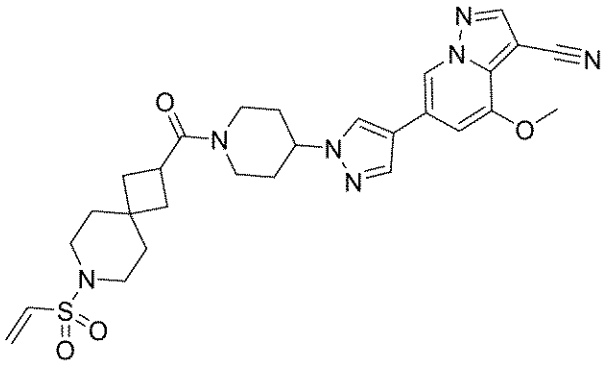
４－メトキシ－６－（１－（１－（１－（ビニルスルホニル）アゼチジン－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２７（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｓ，１Ｈ）、６．７０（ｓ，１Ｈ）、６．５７（ｍ，１Ｈ）、６．３３（ｍ，１Ｈ）、６．１８（ｍ，１Ｈ）、４．７０（ｍ，１Ｈ）、４．３８（ｍ，１Ｈ）、４．１０（ｍ，５Ｈ）、３．６３（ｍ，２Ｈ）、３．２０（ｍ，１Ｈ）、２．８６（ｍ，１Ｈ）、２．２３（ｍ，２Ｈ）、１．９６（ｍ，２Ｈ）、１．５６（ｍ，２Ｈ）。

【１１５２】

実施例１９５

【化１６１】



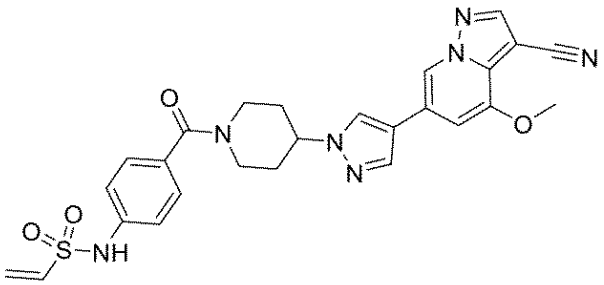
４－メトキシ－６－（１－（１－（７－（ビニルスルホニル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２７（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｓ，１Ｈ）、７．７６（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｓ，１Ｈ）、６．７１（ｓ，１Ｈ）、６．３８（ｍ，１Ｈ）、６．２０（ｍ，１Ｈ）、５．９９（ｍ，１Ｈ）、４．７３（ｍ，１Ｈ）、４．３７（ｍ，１Ｈ）、４．０６（ｓ，３Ｈ）、３．８３（ｍ，１Ｈ）、３．１７（ｍ，４Ｈ）、２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．１７（ｍ，４Ｈ）、１．９６（ｍ，４Ｈ）、１．７４（ｍ，２Ｈ）、１．６５（ｍ，２Ｈ）、１．３８（ｍ，２Ｈ）。

【１１５３】

実施例１９６

【化１６２】



Ｎ－（４－（４－（４－（３－シアノ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）フェニル）エテンスルホンアミド

ＤＭＳＯ（４．８２μＬ）中の６－（１－（１－（４－アミノベンゾイル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１０１；３０ｍｇ、０．０６８０ｍｍｏｌ）および塩化エテンスルホニル（６．９７μＬ、０．０８１５ｍｍｏｌ）の溶液を、ピリジン（２７．５μＬ、０．３４０ｍｍｏｌ）で処理し、次に周囲温度で１５分間撹拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を収集した。固体をＤＣＭに溶解し、溶液を水（３倍）およびブライン（２倍）で逐次抽出した。その後、有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０～１００％のＤＣＭ：アセトンを使用する）によって精製し、表題化合物（５．２ｍｇ、収率１４．４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【表２６－１】

略語：

10%Pd/C	パラジウム 10 重量%(乾燥基準)、活性炭、湿潤、Degussa
1-Boc-L-ニペコチン酸	(S)-1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸;または(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
ビス(ピナコラト)ジボロン	4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)
Boc	tert-ブチルカルボキシレート基
Boc-無水物	ジ-tert-ブチルジカーボネート
Boc-D-ニペコチン酸	(R)-1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸;または(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸
Boc-Inp-OH	1-Boc-ピペリジン-4-カルボン酸、Boc-イソニペコチン酸または 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸
$Cu(OAc)_2$	二酢酸銅(II);酢酸銅(II)
CuI	ヨウ化銅(I)
d	日、日(複数日)
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DI 水	脱イオン水
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
ジオキサン	1,4-ジオキサン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC-HCl	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド
当量	当量
Et_2O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
GF/F 紙	GF/F ガラスマイクロファイバー濾紙
h	時間、時間(複数時間)
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HBTU	3-[ビス(ジメチルアミノ)メチリウミル]-3H-ベンゾトリアゾール-1-オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOAc	酢酸
i-PrMgCl	イソプロピル塩化マグネシウム
iPrOH	イソプロパノール
K_2HPO_4	リン酸カリウム、二塩基性
KOAc	酢酸カリウム

【表２６－２】

LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
$Me_4N(AcO)_3BH$	テトラメチルアンモニウムトリアセトキシボロヒドリド
MeI	ヨードメタン
MeOH	メタノール
min	分、分(数分)
MSH	o-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン
MsCl	メタンスルホニルクロリド
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
NaBH(OAc)3	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
n-BuLi	n-ブチルリチウムまたは 1-ブチルリチウム
NCS	N-クロロスクシンイミド
NH_4OAc	酢酸アンモニウム
NIS	N-ヨードスクシンイミド
P1-HCO_3 樹脂	ストラトスフィア MP-HCO3
$Pd(PPh_3)_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd/C	パラジウム炭素
$Pd_2(dba)_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
$Pd_2(dba)_3$・$CHCl_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム錯体
$PdCl_2(dppf)$・CH_2Cl_2	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体
$PdCl_2(PPh_3)_2$	パラジウム(II)ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロリド
PPh_3	トリフェニルホスフィン
$PhN(Tf)_2$	1,1,1-トリフルオロ-N フェニル-N-((トリフロロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド
PPTS	ピリジニウム p-トルエンスルホナート
PS フリット	Biotage(登録商標)「アイソレートフェーズセパレータ」
PS 紙	Whatman(登録商標)シリコーン処理フェーズセパレータ濾紙
PVDF(0.45μm)ディスク	0.45 ミクロンの細孔径を有するポリフッ化ビニリデンメンブレン
rt	室温
s-BuOH	Sec-ブタノールまたは 2-ブタノール
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
t-BuOH	tert-ブタノールまたは 2-メチルプロパン-2-オール
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
Tf-O-Tf	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
トリホスゲン	炭酸(ビス(トリクロロメチル)
TsCl	4-トルエンスルホニルクロリド
X-phos	ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン

【１１５４】

生物活性

実施例Ａ

酵素アッセイ

ＦＧＦＲキナーゼのヒトアイソフォームを阻害する化合物の効力は、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓの均一系時間分解蛍光法（ＨＴＲＦ）ベースの結合アッセイ技術を使用して決定された。インキュベーションは、５ｎＭ脱リン酸化ＦＧＦＲ１（Ａｒｒａｙ Ｂｉｏｐｈａｒｍａ、ｐ１７０２；配列番号１、アミノ酸４５８～７６５、ＰＴＰ１ｂとの共発現によって脱リン酸化（タンパク質チロシンホスファターゼ１Ｂ））、５ｎＭ脱リン

酸化ＦＧＦＲ２（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ラムダタンパク質ホスファターゼで脱リン酸化されたカタログ番号ＰＶ４１０６（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ、カタログ番号Ｐ０７５３））または５ｎＭ脱リン酸化ＦＧＦＲ３（Ａｒｒａｙ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ、ｐ１８３６；配列番号５、アミノ酸４４９～７５９）、５０ｎＭキナーゼトレーサー２３６（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＲ９０７８Ａ）、２ｎＭビオチン－抗－６ＨＩＳ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ６０９０）および２ｎＭユーロピウム－ストレプトアビジン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ６０２５）のいずれかで、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸、ｐＨ　７．５）、５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、０．００５％のトリトンＸ－１００、１ｍＭのＤＴＴ、１ｍＭのＮａＶＯ$_4$、および１２μＬの最終容量の２％のＤＭＳＯからなる緩衝液中の試験化合物と共に、行われた。化合物は通常、ＤＭＳＯ中で、３倍または４倍連続希釈で調製し、アッセイに追加して適切な最終濃度を得た。２２℃で６０分間インキュベートした後、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチモードプレートリーダーを使用して、ＨＴＲＦ二重波長検出により、トレーサー置換の程度を測定し、レシオメトリック排出係数を使用して制御パーセント（ＰＯＣ）を計算した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、１μＭの適切な対照阻害剤の存在下で０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、最良適合曲線が５０ＰＯＣと交差した点であった。

【１１５５】

表ＥＡには、このアッセイでテストされた化合物のＩＣ５０値が含まれており、複数の測定が行われた場合の複数の測定の平均として示される。ＮＤ＝測定せず。

【表２７－１】

表ＥＡ．ＦＧＦＲ酵素結合ＩＣ５０値

実施例番号	FGFR1 結合 IC_{50}(nM)	FGFR2 結合 IC_{50}(nM)	FGFR3 結合 IC_{50}(nM)
1	50	ND	4
2	45	ND	4
3	44	ND	3
4	42	ND	6
5	47	ND	5
6	157	ND	18
7	52	ND	9
8	73	ND	8
9	56	ND	5
10	56	ND	4
11	210	ND	25
12	214	ND	32
13	245	ND	39
14	84	ND	7
15	32	ND	2
16	31	ND	6
17	45	ND	8
18	131	ND	26
19	56	ND	11
20	93	ND	18
21	57	ND	5
22	112	ND	8
23	431	ND	54
24	310	ND	69
25	350	ND	52
26	552	ND	128
27	191	ND	44
28	105	ND	17
29	251	ND	43
30	51	ND	5
31	26	ND	2
32	113	ND	31
33	20	ND	3
34	231	ND	36
35	119	ND	23
36	59	ND	4
37	289	44	3
38	33	ND	2
39	26	ND	2

【表２７－２】

実施例番号	FGFR1 結合 IC_{50}(nM)	FGFR2 結合 IC_{50}(nM)	FGFR3 結合 IC_{50}(nM)
40	38	ND	5
41	61	ND	3
42	43	ND	3
43	54	ND	4
44	97	ND	20
45	164	ND	44
46	23	ND	4
47	177	ND	22
48	109	ND	25
49	113	ND	13
50	27	14	3
51	70	38	9
52	86	32	14
53	179	ND	31
54	142	ND	25
55	98	ND	7
56	135	ND	18
57	214	ND	25
58	290	ND	41
59	115	ND	16
60	203	ND	32
61	346	ND	61
62	328	ND	64
63	199	ND	62
64	94	ND	20
65	177	ND	56
66	72	ND	10
67	47	ND	12
68	94	ND	13
69	77	ND	11
70	199	ND	30
71	147	ND	18
72	36	ND	7
73	58	ND	7
74	18	ND	3
75	120	ND	22
76	409	ND	55
77	393	ND	118
78	98	ND	8
79	447	ND	79

【表２７－３】

実施例番号	FGFR1 結合 IC_{50}(nM)	FGFR2 結合 IC_{50}(nM)	FGFR3 結合 IC_{50}(nM)
80	174	ND	22
81	186	ND	60
82	374	ND	23
83	420	17	14
84	777	21	22
85	247	36	3
86	342	12	9
87	322	51	16
88	202	12	3
89	236	53	8
90	379	54	14
91	284	19	2
92	444	ND	49
93	482	ND	40
94	346	ND	18
95	675	155	26
96	1625	ND	73
97	572	ND	53
98	218	ND	19
99	47	ND	5
100	57	ND	5
101	42	ND	3
102	44	22	6
103	70	39	10
104	72	45	12
105	435	226	97
106	62	30	9
107	108	56	16
108	55	28	11
109	56	ND	8
110	58	ND	8
111	144	ND	11
112	82	16	4
113	388	ND	45
114	850	ND	63
115	90	ND	11
116	141	ND	19
117	814	103	19
118	455	56	9
119	565	60	8

【表２７－４】

実施例番号	FGFR1 結合 IC_{50}(nM)	FGFR2 結合 IC_{50}(nM)	FGFR3 結合 IC_{50}(nM)
120	400	84	33
121	114	12	3
122	120	ND	7
123	221	ND	22
124	119	ND	9
125	13	ND	2
126	147	ND	11
127	59	ND	10
128	38	ND	6
129	271	ND	34
130	7	ND	3
131	7	ND	1
132	71	ND	7
133	2928	ND	160
134	35	ND	2
135	35	13	3
137	49	15	8
138	27	ND	2
139	104	ND	11
140	37	19	7
141	40	18	6
142	36	16	5
143	33	ND	2
144	276	ND	24
145	60	ND	4
146	51	ND	4
148	217	ND	14
149	229	ND	33
150	229	ND	22
151	171	38	11
152	320	49	7
153	210	11	2
154	430	69	19
155	426	51	10
156	598	26	18
157	274	6	6
158	168	8	2
159	144	24	3
160	571	33	16
161	589	44	5

【表２７－５】

実施例番号	FGFR1 結合 IC_{50}(nM)	FGFR2 結合 IC_{50}(nM)	FGFR3 結合 IC_{50}(nM)
162	1719	462	48
163	1138	125	34
164	350	14	3
165	800	ND	223
166	129	ND	48
167	1119	ND	192
168	608	219	34
169	788	ND	49
170	488	22	5
171	336	41	5
172	922	125	25
173	359	45	7
174	194	ND	12
175	90	ND	8
176	136	ND	15
177	ND	ND	ND
178	61	ND	8
179	22	6	1
180	14	4	2
181	32	12	3
182	40	15	2
183	46	19	4
184	52	20	6
185	40	ND	4
186	14	ND	2
187	31	ND	4
188	14	ND	1
189	27	ND	3
190	37	ND	3
191	103	ND	10
192	70	ND	12
193	36	3	2
194	93	ND	4
195	50	ND	4
196	31	ND	3

【１１５６】

実施例Ｂ

ＦＧＦＲ酵素活性アッセイ

ＦＧＦＲ１キナーゼ活性は、蛍光標識ペプチドとユーロピウム標識抗体を使用した時間分解蛍光エネルギー移動（ＴＲ－ＦＲＥＴ）による基質リン酸化の量を直接測定するＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎＴＭアッセイ技術によって測定された。簡単に説明すると、２００ｐＭのＨｉｓタグ付き組換えヒトＦＧＦＲ１触媒ドメイン（アミノ酸３０８～７３１）（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＲ４６６０Ａ）を１００ｎｍのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６４７－ポリ－ＧＴペプチド基質

（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ５８３６）、および１５μＭのＡＴＰで、２５０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２５ｍＭのＭｇＣｌ２、０．０５％のＴｒｉｔｏｎＸ－１００、ｐＨ７．５および２％のＤＭＳＯからなる緩衝液中の試験化合物と共に、インキュベートした。化合物を、典型的には、ＤＭＳＯ中の３倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。２２℃で２０分間インキュベートした後、２ｎＭの等量のＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ－ＰＹ２０抗体（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ５６９１）および１０ｍＭのＥＤＴＡを加え、キナーゼ反応をクエンチし、検出反応を開始した。２２℃で追加の６０分間インキュベートした後、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチモードプレートリーダーを使用して、ＴＲ－ＦＲＥＴ二重波長検出により、反応物を測定し、レシオメトリック排出係数を使用して制御パーセント（ＰＯＣ）を計算した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、酵素を用いず０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。

【１１５７】

ＦＧＦＲ２キナーゼ活性は、蛍光標識ペプチドとユーロピウム標識抗体を使用したＴＲ－ＦＲＥＴによる基質リン酸化の量を直接測定するＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎＴＭアッセイ技術によって測定された。簡単に説明すると、２００ｐＭのＨｉｓタグ付き組換えヒトＦＧＦＲ２細胞質ドメイン（アミノ酸４０３～８２２）（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＲ５３３２Ａ）を１００ｎｍのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６４７－ポリ－ＧＴペプチド基質（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ５８３６）、および１５μＭのＡＴＰで、２５０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２５ｍＭのＭｇＣｌ２、０．０５％のＴｒｉｔｏｎＸ－１００、ｐＨ７．５および２％のＤＭＳＯからなる緩衝液中の試験化合物と共に、インキュベートした。化合物を、典型的には、ＤＭＳＯ中の３倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。２２℃で２０分間インキュベートした後、２ｎＭの等量のＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ－ＰＹ２０抗体（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ５６９１）および１０ｍＭのＥＤＴＡに加え、キナーゼ反応をクエンチし、検出反応を開始した。２２℃で追加の６０分間インキュベートした後、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチモードプレートリーダーを使用して、ＴＲ－ＦＲＥＴ二重波長検出により、反応物を測定し、レシオメトリック排出係数を使用して制御パーセント（ＰＯＣ）を計算した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、酵素を用いず０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。

【１１５８】

ＦＧＦＲ３キナーゼ活性は、蛍光標識ペプチドとユーロピウム標識抗体を使用したＴＲ－ＦＲＥＴによる基質リン酸化の量を直接測定するＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎＴＭアッセイ技術によって測定された。簡単に説明すると、７５０ｐＭのＮ末端ＧＳＴ－ＨＩＳ６融合タンパク質と３Ｃ切断部位組換えヒトＦＧＦＲ３（アミノ酸Ｒ３９７～Ｔ８０６）（ＰｒｏＱｉｎａｓｅカタログ番号１０６８－００００－１）を１００ｎｍのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６４７－ポリ－ＧＴペプチド基質（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ５８３６）、および２５μＭのＡＴＰで、２５０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２５ｍＭのＭｇＣｌ２、０．０５％のＴｒｉｔｏｎＸ－１００、ｐＨ７．５および２％のＤＭＳＯからなる緩衝液中の試験化合物と共に、インキュベートした。化合物を、典型的には、ＤＭＳＯ中の３倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。２２℃で１０分間インキュベートした後、２ｎＭの等量のＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ－ＰＹ２０抗体（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＰＶ５６９１）および１０ｍＭのＥＤＴＡに加え、キナーゼ反応をクエンチし、検出反応を開始した。２２℃で追加の６０分間インキュベートした後、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチモードプレートリーダーを使用して、ＴＲ－Ｆ

ＲＥＴ二重波長検出により、反応物を測定し、レシオメトリック排出係数を使用して制御パーセント（ＰＯＣ）を計算した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、酵素を用いず０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。

【１１５９】

表ＥＢには、これらのアッセイでテストされた化合物のＩＣ５０値が含まれており、複数の測定が行われた場合の複数の測定の平均として示される。ＮＤ＝測定せず。

【表２８－１】

表ＥＢ．ＦＧＦＲ酵素活性IC_{50}値

実施例番号	FGFR1 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR2 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR3 酵素 FRET IC_{50}(nM)
1	5	15	5
2	4	14	4
3	8	5	2
4	11	4	3
5	25	11	7
6	10	4	4
7	18	6	2
8	18	7	3
9	32	5	4
10	34	6	6
11	22	7	7
12	12	3	3
13	10	2	3
14	8	3	3
15	7	2	2
16	20	4	2
17	17	7	6
18	18	4	2
19	20	8	7
20	14	3	3
21	10	3	3
22	21	5	4
23	36	12	16
24	63	23	31
25	53	18	12
26	188	42	58
27	63	13	21
28	18	5	9
29	24	8	11
30	9	3	2
31	8	2	2
32	13	4	3
33	20	4	1
34	19	5	2
35	19	5	3
36	11	3	4
37	16	7	4
38	10	3	3
39	11	5	3

【表２８－２】

実施例番号	FGFR1 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR2 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR3 酵素 FRET IC_{50}(nM)
40	9	3	2
41	2	1	2
42	11	6	2
43	6	3	2
44	11	3	2
45	32	9	8
46	12	2	3
47	35	5	4
48	11	3	7
49	43	13	5
50	24	4	10
51	34	9	22
52	66	14	34
53	26	7	3
54	47	16	16
55	19	5	9
56	28	8	10
57	34	7	6
58	55	8	8
59	47	16	16
60	31	7	7
61	28	6	5
62	18	5	2
63	26	7	3
64	23	5	2
65	26	6	3
66	16	5	7
67	8	3	5
68	6	4	5
69	12	6	6
70	16	4	6
71	18	4	6
72	25	5	3
73	20	4	4
74	19	6	2
75	39	14	13
76	52	17	13
77	35	12	11
78	17	23	12
79	36	11	10

【表２８－３】

実施例番号	FGFR1 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR2 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR3 酵素 FRET IC_{50}(nM)
80	26	7	7
81	31	8	9
82	73	9	10
83	77	9	7
84	100	15	6
85	77	13	7
86	617	96	11
87	240	18	32
88	152	69	29
89	108	50	15
90	165	56	21
91	197	99	19
92	285	131	39
93	376	127	41
94	73	22	8
95	842	324	103
96	384	155	291
97	117	38	72
98	22	6	9
99	13	5	3
100	9	5	2
101	13	3	4
102	38	11	22
103	49	10	20
104	63	20	20
105	193	42	125
106	61	11	25
107	68	9	27
108	20	7	10
109	12	4	6
110	16	5	6
111	12	4	3
112	21	9	20
113	107	42	105
114	308	150	258
115	85	25	18
116	54	19	27
117	789	359	43
118	551	239	41
119	334	219	39

【表２８－４】

実施例番号	FGFR1 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR2 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR3 酵素 FRET IC_{50}(nM)
120	338	39	72
121	28	13	9
122	28	12	9
123	40	13	8
124	38	17	8
125	4	3	3
126	13	6	5
127	7	5	3
128	7	5	3
129	14	9	6
130	3	3	2
131	9	10	4
132	14	13	8
133	119	63	264
134	5	16	6
135	20	4	6
137	12	4	5
138	7	3	2
139	13	3	4
140	21	2	4
141	43	5	6
142	20	3	5
143	10	2	2
144	11	5	4
145	4	3	3
146	12	2	2
148	47	6	4
149	39	6	4
150	8	6	7
151	86	9	17
152	99	35	16
153	39	4	5
154	335	16	19
155	255	114	11
156	375	84	24
157	90	30	18
158	77	30	8
159	70	7	10
160	248	179	34
161	154	31	20

【表２８－５】

実施例番号	FGFR1 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR2 酵素 FRET IC_{50}(nM)	FGFR3 酵素 FRET IC_{50}(nM)
162	311	69	99
163	2210	1169	229
164	102	15	8
165	62	18	15
166	61	15	14
167	68	18	17
168	148	50	72
169	156	80	83
170	903	239	17
171	111	19	24
172	856	454	101
173	281	28	41
174	16	6	4
175	4	10	5
176	1197	732	1163
177	11	4	8
178	14	5	12
179	15	3	3
180	19	5	6
181	9	2	2
182	12	3	3
183	16	4	5
184	15	4	6
185	16	5	3
186	5	8	5
187	17	5	4
188	11	5	3
189	8	3	4
190	9	3	1
191	19	5	4
192	14	9	3
193	7	3	2
194	13	4	7
195	19	7	5
196	10	8	2

【１１６０】

実施例Ｃ

ＦＧＦＲ　ｋｏｂｓアッセイ

ＬＣ／ＭＳ　ＦＧＦＲ１およびＦＧＦＲ３　ｋｏｂｓアッセイは、以下のように実施された。５００ｎＭ　ＦＧＦＲ１（アレイＢｉｏＰｈａｒｍａコンストラクトｐ１７０２；配列番号１、アミノ酸４５８～７６５）またはＦＧＦＲ３（アレイＢｉｏＰｈａｒｍａコンストラクトｐ１７００；配列番号５、アミノ酸４４９～７５９）を、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）の３μＭ化合物、ｐＨ７．４、５ｍＭのＭｇＣｌ２、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．５ｍＭのＴＣＥＰ（ト

リス（２－カルボキシエチル）ホスフィン）および総量２０μＬの２％のＤＭＳＯでインキュベートした。各時点で、２０μＬの０．４％ギ酸で反応物をクエンチした。各化合物によるタンパク質修飾の程度は、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ６５２０Ｑ－ＴＯＦ ＬＣ／ＭＳのＬＣ／ＭＳによって決定された。次に、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｍａｓｓｈｕｎｔｅｒソフトウェアを使用して、タンパク質シグナルを自動的にデコンボリューションした。デコンボリューションされた質量信号は、さらなる処理と正規化のためにＴｉｂｃｏ Ｓｐｏｔｆｉｒｅデータ分析プログラムにエクスポートされた。

【１１６１】

データ分析には５つのステップが含まれた。まず、「ＤＭＳＯコントロール」のシグナルを分析して、各時点で未修飾のＦＧＦＲ１またはＦＧＦＲ３に関連するシグナルの割合を決定した。次に、共有結合修飾に関連するシグナルのパーセントを決定した。第三に、平均的な非修飾「ＤＭＳＯコントロール」シグナルを使用して、各時点での修飾タンパク質シグナルを正規化した。未修飾タンパク質のパーセントは、指数関数的減衰モデルに適合した。ここで、A_0は反応開始時の未修飾パーセントであり、k_{obs}はその期間にわたって観察された速度定数である。

【１１６２】

表ＥＣには、これらのアッセイでテストされた化合物のk_{obs}値が含まれており、複数の測定が行われた場合の複数の測定の平均として示される。ＮＤ＝測定せず。

【表２９－１】

表ＥＣ．k_{obs}値

実施例番号	FGFR1 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)	FGFR3 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)
1	0.00122	0.01496
2	0.00076	0.00444
3	0.00172	0.01875
4	0.00052	0.00283
5	0.00047	0.00287
6	0.00093	0.00902
7	0.00042	0.00305
8	0.00124	0.01122
9	0.00590	0.02298
10	0.00340	0.01566
11	0.00020	0.00206
12	0.00029	0.00231
13	0.00056	0.00418
14	0.00069	0.00997
15	0.00168	0.01716
16	0.00054	0.00124
17	0.00041	0.00163
18	ND	0.00040
19	ND	0.00045
20	ND	0.00051
21	0.00085	0.00661
22	0.00187	0.01080
23	0.00247	0.01176
24	0.00250	0.00708
25	0.00103	0.00672
26	ND	0.00070
27	0.00017	0.00184
28	0.00075	0.00294
29	0.00075	0.00297
30	0.00104	0.01214
31	0.00146	0.02377
32	ND	0.00043
33	ND	0.00053
34	ND	0.00040
35	ND	0.00043
36	0.00127	0.01426
37	0.00447	0.07092
38	0.00134	0.01168
39	0.01019	0.20195
40	0.00138	0.01133

【表２９－２】

実施例番号	FGFR1 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)	FGFR3 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)
41	0.00254	0.02709
42	0.00113	0.01575
43	0.00050	0.00410
44	0.00014	0.00100
45	0.00016	0.00116
46	ND	0.00153
47	0.00093	0.00501
48	0.00071	0.00114
49	0.00143	0.01768
50	0.00381	0.04375
51	0.00338	0.01769
52	0.00086	0.00929
53	0.00038	0.00112
54	ND	0.00025
55	0.00277	0.02050
56	0.00181	0.01264
57	0.00051	0.00150
58	0.00058	0.00158
59	0.00106	0.00665
60	ND	0.00083
61	ND	0.00064
62	0.00033	0.00106
63	0.00050	0.00130
64	ND	0.00074
65	ND	0.00020
66	0.00332	0.02230
67	0.00146	0.00341
68	0.00181	0.00950
69	0.00422	0.01649
70	0.00278	0.01140
71	0.00457	0.02545
72	0.00049	0.00117
73	0.00108	0.00908
74	ND	0.00063
75	0.00081	0.00200
76	0.00070	0.00317
77	ND	0.00028
78	0.00146	0.01629
79	ND	0.00116
80	0.00024	0.00111
81	0.00086	0.00615

【表２９－３】

実施例番号	FGFR1 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)	FGFR3 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)
82	0.00034	0.00319
83	0.00058	0.00547
84	0.00183	0.02394
85	0.00492	0.10605
86	0.00258	0.02116
87	0.00052	0.00502
88	0.00646	0.05581
89	0.00364	0.02499
90	0.00243	0.01468
91	0.00431	0.04322
92	0.00191	0.00836
93	0.00120	0.00896
94	0.00145	0.01518
95	0.00409	0.04202
96	0.00363	0.03335
97	0.00276	0.01865
98	0.00167	0.01995
99	0.00044	0.00353
100	0.00250	0.02324
101	0.00223	0.01185
102	0.00313	0.02912
103	0.00388	0.02186
104	0.00386	0.03006
105	0.00042	0.00147
106	0.00246	0.01259
107	0.00291	0.01688
108	0.00291	0.01344
109	0.00060	0.00352
110	0.00068	0.00626
111	0.00263	0.04009
112	0.00852	0.11082
113	0.00304	0.02175
114	0.00369	0.03264
115	0.00160	0.01937
116	0.00277	0.02585
117	0.00318	0.03885
118	0.00303	0.02502
119	0.00359	0.04536
120	0.00068	0.00758
121	0.00369	0.06393
122	0.00127	0.01396

【表２９－４】

実施例番号	FGFR1 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)	FGFR3 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)
123	0.00126	0.01169
124	0.00241	0.02484
125	0.00246	0.01842
126	0.00280	0.01992
127	0.00133	0.01654
128	0.00134	0.01702
129	0.00148	0.01646
130	0.00132	0.01127
131	0.00146	0.01762
132	0.00146	0.01300
133	0.00274	0.02206
134	0.00288	0.02537
135	0.00290	0.02201
137	ND	0.00097
138	0.01359	0.34459
139	0.00047	0.00281
140	0.00008	ND
141	0.00014	0.00171
142	0.00091	0.00708
143	0.00278	0.02052
144	ND	0.00271
145	0.00179	0.01811
146	0.00306	0.01542
148	0.00184	0.00827
149	0.00121	0.00455
150	0.00266	0.02533
151	0.00080	0.00820
152	0.00338	0.03526
153	0.00975	0.15777
154	0.00081	0.00747
155	0.03227	ND
156	0.00080	0.00585
157	0.00250	0.03267
158	0.00588	0.10081
159	0.00408	0.06050
160	0.00659	0.08254
161	0.00744	0.11288
162	0.00455	0.07862
163	0.00486	0.03573
164	0.00713	0.17048
165	0.00005	0.00020

【表２９－５】

実施例番号	FGFR1 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)	FGFR3 Enz k_{obs}(分$^{-1}$)
166	0.00032	0.00177
167	0.00004	0.00039
168	0.00847	0.06456
169	0.00576	0.08000
170	0.00774	0.13879
171	0.00471	0.08040
172	0.00191	0.02599
173	0.00434	0.06559
174	0.00242	0.02588
175	0.00204	0.01233
176	0.04970	ND
177	0.00324	0.01958
178	0.00131	0.01469
179	0.01248	0.18905
180	0.04552	0.13290
181	0.00249	0.02709
182	0.00202	0.01781
183	0.00259	0.02414
184	0.00043	0.00475
185	0.00917	0.06081
186	0.01483	0.08793
187	0.00383	0.01828
188	ND	0.08524
189	0.01182	0.07280
190	0.00423	0.02714
191	0.00583	0.02236
192	ND	0.10084
193	0.00275	0.02874
194	0.00596	0.03375
195	ND	0.02572
196	ND	0.14256

【１１６３】

実施例Ｄ

ＦＧＦＲ　ｐＥＲＫアッセイ

ＦＧＦＲ１　ｐＥＲＫ細胞アッセイ：

ドキシサイクリン（ｄｏｘ）誘導ヒト野生型ＦＧＦＲ１（配列番号１）をトランスフェクトしたＨＥＫ－２９３細胞を、コラーゲンまたはポリ－Ｄ－リジンコーティング９６ウェル平底プレートに、１０％のＦＢＳおよび１μｇ／ｍｌドキシサイクリン含有のＤＭＥＭ（ダルベッコの改変イーグル培地）中の４×１０^{5}細胞／ウェルで播種し、５％CO_2、３７℃で２４時間付着させた。細胞は、５μＭの最大最終濃度で１：３段階希釈を使用して化合物で処理された。化合物を、３７℃、５％CO_2で１時間細胞上でインキュベートした。次に、細胞を３７℃で５分間、５％CO_2で１００ｎｇ／ｍｌのヒトＦＧＦ酸性（

Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号２３２－ＦＡ／ＣＦ）の最終濃度で刺激した。培地を除去し、ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を含有する溶解緩衝液で細胞を溶解した。ホスホＥＲＫ１／２は、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙサンドイッチアッセイ（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙカタログ番号Ｋ１５１ＤＷＤ）を使用して測定した。このアッセイは、ホスホＥＲＫ１／２を捕捉し、スルホタグ付きの全ＥＲＫ１／２抗体で検出する。化学発光シグナルは、セクターイメージャープレートリーダーで読み取られた。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、対照化合物を用いて０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。

【１１６４】

ＦＧＦＲ２　ｐＥＲＫ細胞アッセイ：

ｄｏｘ誘導性ヒト野生型ＦＧＦＲ２（配列番号３）をトランスフェクトしたＨＥＫ－２９３細胞を、コラーゲンまたはポリ－Ｄ－リジンコーティング９６ウェル平底プレートに、１０％のＦＢＳおよび１μｇ／ｍｌドキシサイクリン含有の完全ＤＭＥＭ培地中の４×１０^{5}細胞／ウェルで播種し、５％ＣＯ$_2$、３７℃で２４時間付着させる。細胞は、５μＭの最大最終濃度で１：３段階希釈を使用して化合物で処理される。化合物を、３７℃、５％ＣＯ$_2$で１時間細胞上でインキュベートする。次に、細胞を３７℃で５分間、５％ＣＯ$_2$で３０ｎｇ／ｍｌのヒトＦＧＦ酸性（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号２３２－ＦＡ／ＣＦ）の最終濃度で刺激する。培地を除去し、ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を含有する溶解緩衝液で細胞を溶解する。ホスホＥＲＫ１／２は、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙサンドイッチアッセイ（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙカタログ番号Ｋ１５１ＤＷＤ）を使用して測定する。このアッセイは、ホスホＥＲＫ１／２を捕捉し、スルホタグ付きの全ＥＲＫ１／２抗体で検出する。化学発光シグナルは、セクターイメージャープレートリーダーで読み取られる。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、対照化合物を用いて０ＰＯＣを測定する。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。

【１１６５】

ＦＧＦＲ３　ｐＥＲＫ細胞アッセイ：

ｄｏｘ誘導性ヒト野生型ＦＧＦＲ３（配列番号５）をトランスフェクトしたＨＥＫ－２９３細胞を、コラーゲンまたはポリ－Ｄ－リジンコーティング９６ウェル平底プレートに、１０％のＦＢＳおよび１μｇ／ｍｌドキシサイクリン含有の完全ＤＭＥＭ培地中の４×１０^{5}細胞／ウェルで播種し、５％ＣＯ$_2$、３７℃で２４時間付着させる。細胞は、５μＭの最大最終濃度で１：３段階希釈を使用して化合物で処理された。化合物を、３７℃、５％ＣＯ$_2$で１時間細胞上でインキュベートした。次に、細胞を３７℃で５分間、５％ＣＯ$_2$で１００ｎｇ／ｍｌのヒトＦＧＦ酸性（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号２３２－ＦＡ／ＣＦ）の最終濃度で刺激した。培地を除去し、ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を含有する溶解緩衝液で細胞を溶解した。ホスホＥＲＫ１／２は、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙサンドイッチアッセイ（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙカタログ番号Ｋ１５１ＤＷＤ）を使用して測定した。このアッセイは、ホスホＥＲＫ１／２を捕捉し、スルホタグ付きの全ＥＲＫ１／２抗体で検出する。化学発光シグナルは、セクターイメージャープレートリーダーで読み取られた。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、対照化合物を用いて０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。

【１１６６】

表ＥＤには、これらのアッセイでテストされた化合物のＩＣ５０値が含まれており、複数の測定が行われた場合の複数の測定の平均として示される。ＮＤ＝測定せず。

【表３０－１】

表ＥＤ．ｐＥＲＫセルＩＣ$_{50}$値

実施例番号	FGFR1 細胞 pERK IC_{50}(nM)	FGFR3 細胞 pERK IC_{50}(nM)
1	525	86
3	870	108
31	247	26
36	363	43
37	59	8
39	52	8
41	91	12
42	631	77
43	428	90
50	103	25
51	198	61
52	759	262
55	381	71
82	3360	853
83	5000	549
84	2531	108
85	462	19
86	2374	159
87	2352	520
88	605	34
89	541	22
90	2241	43
91	341	15
92	2527	205
93	1911	174
94	4505	450
95	1071	98
96	2101	351
97	ND	384
100	180	21
102	239	44
103	573	137
104	1115	146
105	3960	2658
106	955	244
107	1351	355
108	116	47
111	288	34
112	122	21

【表３０－２】

実施例番号	FGFR1 細胞 pERK IC_{50}(nM)	FGFR3 細胞 pERK IC_{50}(nM)
113	1573	186
114	1309	248
115	5000	1241
116	1226	164
117	1203	36
118	674	62
119	591	50
120	523	142
121	169	25
122	492	52
134	96	13
135	342	40
137	989	318
138	116	16
140	206	105
141	5000	3906
142	769	119
146	496	96
151	1964	592
152	5000	849
153	2	25
154	2633	122
155	157	31
156	3106	91
157	5000	1154
158	1833	108
159	737	30
160	3277	481
161	1619	133
162	1440	357
163	1652	207
164	5000	188
168	502	99
169	751	175
170	915	55
171	888	50
172	3288	171
173	1282	164
179	1600	236
180	130	45

【表３０－３】

実施例番号	FGFR1 細胞 pERK IC_{50}(nM)	FGFR3 細胞 pERK IC_{50}(nM)
181	196	34
182	3634	348
183	4566	592
184	5000	2832
186	35	6
188	134	19
193	328	47
194	401	58

【１１６７】
実施例Ｅ
ｐＦＧＦＲアッセイ
ＦＧＦＲ１　ｐＦＧＦＲ細胞アッセイ：
ｄｏｘ誘導性ヒト野生型ＦＧＦＲ１（配列番号１）をトランスフェクトしたＨＥＫ－２９３細胞を、コラーゲンまたはポリ－Ｄ－リジンコーティング９６ウェル平底プレートに、１０％のＦＢＳおよび１μｇ／ｍｌドキシサイクリン含有の完全ＤＭＥＭ培地中の４×１０^{5}細胞／ウェルで播種し、５％CO_2、３７℃で２４時間付着させる。細胞は、５μＭの最大最終濃度で１：３段階希釈を使用して化合物で処理された。化合物を、３７℃、５％CO_2で１時間細胞上でインキュベートした。培地を除去し、ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を含有する溶解緩衝液で細胞を溶解した。ホスホＦＧＦＲ１は、ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号ＤＹＣ５０７９またはＣｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙカタログ番号１２９０９）によって測定された。ＥＬＩＳＡは総ＦＧＦＲ１を捕捉し、総ホスホチロシンを検出する。Ｖｅｒｓａｍａｘリーダーを用いて４５０ｎｍの波長で各ウェルの光学密度を測定した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、対照化合物を用いて０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、IC_{50}値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。
【１１６８】
ＦＧＦＲ２　ｐＦＧＦＲ細胞アッセイ：
ｄｏｘ誘導性ヒト野生型ＦＧＦＲ２（配列番号３）をトランスフェクトしたＨＥＫ－２９３細胞を、コラーゲンまたはポリ－Ｄ－リジンコーティング９６ウェル平底プレートに、１０％のＦＢＳおよび１μｇ／ｍｌドキシサイクリン含有の完全ＤＭＥＭ培地中の４×１０^{5}細胞／ウェルで播種し、５％CO_2、３７℃で２４時間付着させる。細胞は、５μＭの最大最終濃度で１：３段階希釈を使用して化合物で処理された。化合物を、３７℃、５％CO_2で１時間細胞上でインキュベートした。次に、細胞を３７℃で５分間、５％CO_2で３０ｎｇ／ｍｌのヒトＦＧＦ酸性（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号２３２－ＦＡ／ＣＦ）の最終濃度で刺激した。培地を除去し、ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を含有する溶解緩衝液で細胞を溶解した。ホスホＦＧＦＲ２はＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号ＤＹＣ６８４）によって測定された。ＥＬＩＳＡは総ＦＧＦＲ２を捕捉し、総ホスホチロシンを検出する。Ｖｅｒｓａｍａｘリーダーを用いて４５０ｎｍの波長で各ウェルの光学密度を測定した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、対照化合物を用いて０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、IC_{50}値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。

【１１６９】
ＦＧＦＲ３　ｐＦＧＦＲ細胞アッセイ：
ｄｏｘ誘導性ヒト野生型ＦＧＦＲ３（配列番号５）をトランスフェクトしたＨＥＫ－２９３細胞を、コラーゲンまたはポリ－Ｄ－リジンコーティング９６ウェル平底プレートに、１０％のＦＢＳおよび１μｇ／ｍｌドキシサイクリン含有の完全ＤＭＥＭ培地中の４×１０^{5}細胞／ウェルで播種し、５％CO_2、３７℃で２４時間付着させる。細胞は、５μＭの最高最終濃度で１：３段階希釈を使用して化合物で処理された。化合物を、３７℃、５％CO_2で１時間細胞上でインキュベートした。次に、細胞を３７℃で５分間、５％CO_2で１００ｎｇ／ｍｌのヒトＦＧＦ酸性の最終濃度で刺激した。培地を除去し、ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を含有する溶解緩衝液で細胞を溶解した。ホスホＦＧＦＲ３は、ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号ＤＹＣ２７１９）によって測定された。ＥＬＩＳＡは総ＦＧＦＲ３を捕捉し、総ホスホチロシンを検出する。Ｖｅｒｓａｍａｘリーダーを用いて４５０ｎｍの波長で各ウェルの光学密度を測定した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、対照化合物を用いて０ＰＯＣを測定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合させ、ＩＣ５０値は、曲線が５０ＰＯＣと交差した点である。
【１１７０】
表ＥＥには、これらのアッセイでテストされた化合物のＩＣ５０値が含まれており、複数の測定が行われた場合の複数の測定の平均として示される。ＮＤ＝測定せず。

【表３１－１】

表ＥＥ．ｐＦＧＦＲ細胞ＩＣ$_{50}$値

実施例番号	FGFR1 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)	FGFR2 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)	FGFR3 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)
1	ND	ND	26
3	ND	ND	41
6	ND	ND	72
7	ND	ND	110
8	ND	ND	149
9	ND	37	28
10	ND	36	38
11	ND	14	ND
12	ND	ND	242
13	ND	ND	39
14	ND	ND	25
15	ND	ND	10
21	ND	ND	40
22	ND	ND	87
23	ND	ND	90
24	ND	ND	435
25	ND	ND	83
28	ND	ND	285
29	ND	ND	359
30	ND	ND	23
31	ND	ND	15
36	ND	197	37
37	ND	ND	12
38	ND	ND	9
39	ND	ND	101
40	ND	ND	16
41	ND	ND	10
42	ND	ND	31
43	ND	79	64
49	ND	ND	20
50	ND	178	ND
51	ND	433	ND
52	ND	766	ND
55	ND	ND	64
56	ND	ND	182
59	ND	ND	667
66	ND	ND	82
68	ND	ND	187
69	ND	ND	311

【表３１－２】

実施例番号	FGFR1 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)	FGFR2 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)	FGFR3 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)
70	ND	ND	104
71	ND	ND	35
73	ND	ND	313
76	ND	ND	1900
78	ND	ND	536
81	ND	ND	117
82	ND	ND	814
83	ND	ND	546
84	ND	ND	77
85	ND	61	16
88	ND	143	ND
89	ND	96	ND
90	ND	109	ND
91	ND	108	ND
94	ND	ND	336
98	ND	ND	1134
100	ND	ND	21
101	ND	ND	69
102	ND	129	ND
106	ND	1198	ND
108	ND	236	ND
111	ND	348	43
117	ND	283	ND
118	ND	267	ND
119	ND	322	ND
121	ND	ND	31
122	ND	ND	71
123	ND	ND	57
124	ND	ND	24
125	ND	ND	9
126	ND	ND	20
127	ND	ND	18
128	ND	ND	28
129	ND	ND	23
130	ND	ND	295
131	ND	ND	15
132	ND	ND	31
134	ND	ND	12
135	ND	83	ND
138	ND	ND	17

【表３１－３】

実施例番号	FGFR1 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)	FGFR2 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)	FGFR3 細胞 pFGFR IC_{50}(nM)
142	ND	424	ND
143	ND	ND	527
144	ND	34	ND
145	ND	ND	257
146	ND	ND	80
148	ND	ND	351
150	ND	ND	2323
153	ND	188	ND
154	ND	327	ND
156	ND	244	ND
158	ND	1547	ND
159	ND	451	ND
161	ND	537	ND
164	ND	1178	ND
170	ND	171	ND
171	ND	263	ND
174	ND	ND	139
175	ND	ND	52
176	ND	ND	18
177	123	ND	57
178	ND	ND	44
179	ND	1684	ND
181	ND	292	ND
185	ND	ND	12
186	ND	42	6
187	ND	ND	74
188	ND	160	24
189	ND	ND	9
190	ND	ND	32
191	ND	ND	20
192	ND	ND	12
193	ND	ND	53
194	ND	ND	43
195	ND	ND	14
196	ND	ND	26

【１１７１】

同等物

当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態と同等のものを多く認識し、または通常の実験のみを使用して確認することができるであろう。そのような同等物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図されている。

【１１７２】

参照による組み込み

本明細書で引用された全ての特許、公開された特許出願、ウェブサイト、および他の参考文献の全内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

【図面】

【図１－１】

配列番号１

ＦＧＦＲ１のアルファＡ１アイソフォーム（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００５３４Ｂ８を参照のこと）

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLAESN
RTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKFNRMPVAPY
WTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCI
VENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYV
QILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAF
LISCMVGSVIVYKMKSGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVTVSADSSASMNSGVLLVRPSRLSSSGTPMLAGVSEYE
LPEDPRWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGLDKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKH
KNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARRPPGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDLVSCAYQVARGMEYLASKK
CIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDIHHIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRIYTHQSDVWSFGVLLWEIFT
LGGSPYPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRIVALTSNQEYLDLSMP
LDQYSPSFPDTRSSTCSSGEDSVFSHEPLPEEPCLPRHPAQLANGGLKRR

配列番号２

ＦＧＦＲ１のアルファＢ１アイソフォーム（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００００１Ｃ０Ｆを参照のこと）

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLAESN
RTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKFNRMPVAPY
WTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCI
VENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYV
QILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAF
LISCMVGSVIVYKMKSGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVSADSSASMNSGVLLVRPSRLSSSGTPMLAGVSEYE
LPEDPRWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGLDKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKH
KNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARRPPGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDLVSCAYQVARGMEYLASKK
CIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDIHHIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRIYTHQSDVWSFGVLLWEIFT
LGGSPYPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRIVALTSNQEYLDLSMP
LDQYSPSFPDTRSSTCSSGEDSVFSHEPLPEEPCLPRHPAQLANGGLKRR

配列番号３

ＦＧＦＲＩのＩＩＩｃアイソフォーム（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ａを参照のこと）

MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEVRCLLKDAAVISWTKDGV
HLGPNNRTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYFMVNVTDAISSGDDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAP
YWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCPAGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIGGYKVRNQHWSLIMESVVPSDKGNYTC
VVENEYGSINHTYHLDVVERSPHRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSKYGPDGLPY
LKVLKAAGVNTTDKEIEVLYIRNVTFEDAGEYTCLAGNSIGISFHSAWLTVLPAPGREKEITASPDYLEIAIYCIGV
FLIACMVVTVILCRMKNTTKKPDFSSQPAVHKLTKRIPLRRQVTVSAESSSSMNSNTPLVRITTRLSSTADTPMLAG
VSEYELPEDPKWEFPRDKLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAVGIDKDKPKEAVTVAVKMLKDDATEKDLSDLVSEMEMMK
MIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLRARRPPGMEYSYDINRVPEEQMTFKDLVSCTYQLARGMEY
LASQKCIHRDLAARNVLVTENNVMKIADFGLARDINNIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLM
WEIFTLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRILTLTTNEEYL
DLSQPLEQYSPSYPDTRSSCSSGDDSVFSPDPMPYEPCLPQYPHINGSVKT

配列番号４

ＦＧＦＲ２のＩＩＩｂアイソフォーム（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９９Ａを参照のこと）

MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEVRCLLKDAAVISWTKDGV
HLGPNNRTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYFMVNVTDAISSGDDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAP
YWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCPAGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIGGYKVRNQHWSLIMESVVPSDKGNYTC
VVENEYGSINHTYHLDVVERSPHRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSKYGPDGLPY
LKVLKAAGVNTTDKEIEVLYIRNVTFEDAGEYTCLAGNSIGISFHSAWLTVLPAPGREKEITASPDYLEIAIYCIGV
FLIACMVVTVILCRMKNTTKKPDFSSQPAVHKLTKRIPLRRQVTVSAESSSSMNSNTPLVRITTRLSSTADTPMLAG
VSEYELPEDPKWEFPRDKLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAVGIDKDKPKEAVTVAVKMLKDDATEKDLSDLVSEMEMMK
MIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLRARRPPGMEYSYDINRVPEEQMTFKDLVSCTYQLARGMEY
LASQKCIHRDLAARNVLVTENNVMKIADFGLARDIHHIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLM
WEIFTLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRILTLTTNEEYL
DLSQPLEQYSPSYPDTRSSCSSGDDSVFSPDPMPYEPCLPQYPHINGSVKT

【図１－２】

LKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTEADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPKQQAPGREKEITASPDYLEIAIYCIG
VFLIACMVVTVILCRMKNTTKKPDFSSQPAVHKLTKRIPLRRQVTVSAESSSSMNSNTPLVRITTRLSSTADTPMLA
GVSEYELPEDPKWEFPRDKLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAVGIDKDKPKEAVTVAVKMLKDDATEKDLSDLVSEMEMM
KMIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLRARRPPGMEYSYDINRVPEEQMTFKDLVSCTYQLARGME
YLASQKCIHRDLAARNVLVTENNVMKIADFGLARDINNIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVL
MWEIFTLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRILTLTTNEEY
LDLSQPLEQYSPSYPDTRSSCSSGDDSVFSPDPMPYEPCLPQYPHINGSVKT

配列番号５

ＦＧＦＲ３のＩＩＩｃアイソフォーム（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ｃを参照のこと）

MGAPACALALCVAVAIVAGASSESLGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKD
GTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCHFSVRVTDAPSSGDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWT
RPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPSDRGNYTCVVE
NKFGSIRQTYTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTV
LKTAGANTTDKELEVLSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHHSAWLVVLPAEEELVEADEAGSVYAGILSYGVGFFL
FILVVAAVTLCRLRSPPKKGLGSPTVHKISRFPLKRQVSLESNASMSSNTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELELPAD
PKWELSRARLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAIGIDKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKHKNII
NLLGACTQGGPLYVLVEYAAKGNLREFLRARRPPGLDYSFDTCKPPEEQLTFKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCIHR
DLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDVHNLDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLGGS
PYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVTSTDEYLDLSAPFEQY
SPGGQDTPSSSSSGDDSVFAHDLLPPAPPSSGGSRT

配列番号６

ＦＧＦＲ３のＩＩＩｃアイソフォーム（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００２Ａ９ＡＣを参照のこと）

MGAPACALALCVAVAIVAGASSESLGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKD
GTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCHFSVRVTDAPSSGDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWT
RPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPSDRGNYTCVVE
NKFGSIRQTYTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTV
LKSWISESVEADVRLRLANVSERDGGEYLCRATNFIGVAEKAFWLSVHGPRAAEEELVEADEAGSVYAGILSYGVGF
FLFILVVAAVTLCRLRSPPKKGLGSPTVHKISRFPLKRQVSLESNASMSSNTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELELP
ADPKWELSRARLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAIGIDKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKHKN
IINLLGACTQGGPLYVLVEYAAKGNLREFLRARRPPGLDYSFDTCKPPEEQLTFKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCI
HRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDVHNLDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLG
GSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVTSTDEYLDLSAPFE
QYSPGGQDTPSSSSSGDDSVFAHDLLPPAPPSSGGSRT

配列番号７

ＦＧＦＲ４のアイソフォーム１（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１２Ａ７２Ｄを参照のこと）

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLCCGRAERGGHWYKEGSRLAPAG
RVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDSLTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQR
MEKKLHAVPAGNTVKFRCPAAGNPTPTIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSDRGTYTCLVENAVG
SIRYNYLLDVLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFPYVQVLKTA
DINSSEVEVLYLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTAAPEARYTDIILYASGSLALAVLLL
LAGLYRGQALHGRHPRPPATVQKLSRFFLARQFSLESGGSSGKSSSSLVRGVRLSSSGPALLAGLVSLDLPLDPLWEF
PRDRLVLGKPLGEGCFGQVVRAEAFGMDPARPDQASTVAVKMLKDNASDKDLADLVSEMEVMKLIGRHKNIINLLGV
CTQEGPLYVIVECAAKGNLREFLRARRPPGPDLSPDGPRSSEGPLSFPVLVSCAYQVARGMQYLESRKCIHRDLAAR
NVLVTEDNVMKIADFGLARGVHHIDYYKKTSNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGILLWEIFTLGGSPYPGI
PVEELFSLLREGHRMDRPPHCPPELYGLMRECWHAAPSQRPTFKQLVEALDKVLLAVSEEYLDLRLTFGPYSPSGGD
ASSTCSSSDSVFSHDPLPLGSSSFPFGSGVQT

【図１－３】

配列番号８

ＦＧＦＲ４のアイソフォーム２（ＵｎｉＰａｒｃエントリーＵＰＩ０００００１３Ｅ０Ｂ８を参照のこと）

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLCCGRAERGGHWYKEGSRLAPAG
RVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDSLTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQR
MEKKLHAVPAGNTPTPTIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSDRGTYTCLVENAVG
SIRYNYLLDVLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIVINGSSFGADGFPYVQVLKTA
DINSSEVEVLYLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTAAPEARYTDIILYASGSLALAVLLL
LAGLYRGQALHGRHPRPPATVQKLSRFFLARQFSLESGGSSGKSSSSLVRGVRLSSSGPALLAGLVSLDLPLDPLWEF
PRDRLVLGKPLGEGCFGQVVRAEAFGMDPARPDQASTVAVKMLKDNASDKDLADLVSEMEVMKLIGRHKNIINLLGV
CTQEGPLYVIVECAAKGNLREFLRARRPPGPDLSPDGPRSSEGPLSFPVLVSCAYQVARGMQYLESRKCIHRDLAAR
NVLVTEDNVMKIADFGLARGVHHIDYYKKTSNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGILLWEIFTLGGSPYPGI
PVEELFSLLREGHRMDRPPHCPPELYGLMRECWHAAPSQRPTFKQLVEALDKVLLAVSEEYLDLRLTFGPYSPSGGD
ASSTCSSSDSVFSHDPLPLGSSSFPFGSGVQT

【配列表】

2022515198000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/066278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/497 A61K31/4995 A61P35/00
ADD.
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/207711 A1 (KATZ JASON [US] ET AL) 25 August 2011 (2011-08-25) Compounds of series 2, in particular compounds 2-2, 2-4, 2-5 and further compounds of table 2.; paragraph [0679] - paragraph [0684]; claims	1-21
Y	WO 2018/040885 A1 (NANJING TRANSTHERA BIOSCIENCES CO LTD [CN]) 8 March 2018 (2018-03-08) abstract; claims; tables 1, 2	1-21
Y	US 2017/066812 A1 (BIFULCO JR NEIL [US] ET AL) 9 March 2017 (2017-03-09) claims 26-58	1-21

-/--

[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
20 February 2020	02/03/2020

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/US2019/066278

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YUMING WANG ET AL: "Discovery of Potent Irreversible Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 61, no. 20, 9 March 2018 (2018-03-09), pages 9085-9104, XP055523638, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01843 page 9087, right-hand column, paragraph 1; table 3 -----	1-21
Y	TJEERD BARF ET AL: "Irreversible Protein Kinase Inhibitors: Balancing the Benefits and Risks", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 14, 26 July 2012 (2012-07-26), pages 6243-6262, XP055096173, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3003203 page 6247; figure 5; compound 4 -----	1-21

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/066278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011207711 A1	25-08-2011	AU 2009279936 A1	11-02-2010
		CA 2732520 A1	11-02-2010
		EP 2320907 A1	18-05-2011
		JP 2011530511 A	22-12-2011
		US 2011207711 A1	25-08-2011
		WO 2010017047 A1	11-02-2010
WO 2018040885 A1	08-03-2018	AU 2017317864 A1	28-03-2019
		CN 107793395 A	13-03-2018
		EP 3508482 A1	10-07-2019
		JP 2019529374 A	17-10-2019
		KR 20190039583 A	12-04-2019
		US 2019209564 A1	11-07-2019
		WO 2018040885 A1	08-03-2018
US 2017066812 A1	09-03-2017	AU 2013290074 A1	29-01-2015
		AU 2017272281 A1	04-01-2018
		BR 112015000653 A2	05-11-2019
		CA 2878412 A1	16-01-2014
		CN 104540809 A	22-04-2015
		CN 109627239 A	16-04-2019
		EP 2872491 A2	20-05-2015
		HK 1206023 A1	31-12-2015
		JP 6104377 B2	29-03-2017
		JP 2015523383 A	13-08-2015
		KR 20150029030 A	17-03-2015
		NZ 703495 A	23-02-2018
		RU 2015104342 A	27-08-2016
		RU 2019102203 A	05-03-2019
		SG 11201500125Q A	27-02-2015
		US 2014088100 A1	27-03-2014
		US 2014378481 A1	25-12-2014
		US 2015210694 A1	30-07-2015
		US 2017066812 A1	09-03-2017
		US 2018362613 A1	20-12-2018
		US 2019359682 A1	28-11-2019
		WO 2014011900 A2	16-01-2014
		ZA 201500215 B	29-11-2017

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	*31/5386(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4995		
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１	
Ａ６１Ｋ	*31/499(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5386		
Ａ６１Ｋ	*31/437(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/499		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437		
Ｃ１２Ｎ	*9/99 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
		Ａ６１Ｋ	45/00		
		Ｃ１２Ｎ	9/99	ＺＮＡ	

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

２００、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内

(72)発明者　モレノ，デイビッド エイ
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内

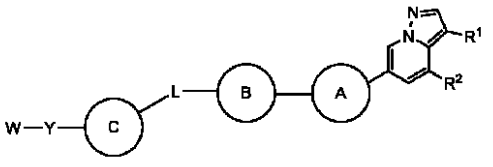
(72)発明者　レン，リィ
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内

(72)発明者　タン，トニー ピー
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内

(72)発明者　ウォールズ，シェイン エム
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4C065　AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ03 KK06 LL01 PP08
4C072　MM02 MM10 UU01
4C084　AA19 MA02 MA52 NA05 NA14 ZB26 ZC20 ZC41
4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA04 MA52 NA05 NA14 ZB26 ZC20 ZC41

【要約の続き】



I