(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521232
(P2025-521232A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 498/18 (2006.01)		C07D	498/18	CSP　4C084
A61K 31/504 (2006.01)		A61K	31/504	4C086
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	1/04	
A61P 1/18 (2006.01)		A61P	1/18	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全129頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572442(P2024-572442)
(86)(22)出願日　令和5年6月9日(2023.6.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月23日(2024.12.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068235
(87)国際公開番号　WO2023/240263
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　63/351,146
(32)優先日　令和4年6月10日(2022.6.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/455,649
(32)優先日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　519359402
レボリューション メディシンズ インコーポレイテッド
ＲＥＶＯＬＵＴＩＯＮ ＭＥＤＩＣＩＮＥＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ９４０６３ カリフォルニア州 レッドウッド シティ サジナウ ドライブ ７００
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
最終頁に続く

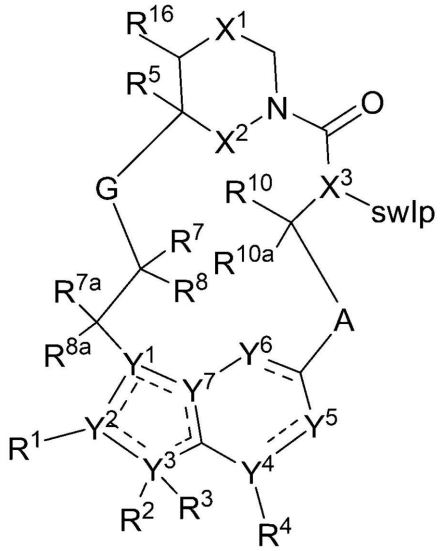
(54)【発明の名称】　大環状ＲＡＳ阻害剤

(57)【要約】
本開示は、Ｒａｓタンパク質を阻害可能な大環状化合物、ならびにその医薬組成物及びタンパク質複合体と、がん治療におけるそれらの使用とを特徴とする。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉａの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化１】



式Ｉａ

（式中、点線は０、１、２、３、または４個の非隣接二重結合を示し；
Ａは、任意選択で置換されているC_2～C_4アルキレン、任意選択で置換されているC_1～C_4ヘテロアルキレン、または任意選択で置換されているC_2～C_4アルケニレンであり；
Ｇは、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキレン、任意選択で置換されているC_1～C_4アルケニレン、任意選択で置換されているC_1～C_4ヘテロアルキレン、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ（R^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（R^7R^8）－に結合している）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（R^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（R^7R^8）－に結合している）、任意選択で置換されているC_1～C_4ヘテロアルキレン、または３～８員のヘテロアリーレンであり；
ｓｗＩｐ（スイッチＩ／Ｐ－ループ）は、Ｒａｓタンパク質のスイッチＩ結合ポケットと、Ｐ－ループの残基１２または１３の両方に非共有結合する有機部分であり；
X^1は、任意選択で置換されているC_1～C_2アルキレン、ＮＲ、Ｏ、またはＳ（Ｏ）$_n$であり；
X^2はＯまたはＮＨであり；
X^3はＮまたはＣＨであり；
ｎは、０、１、または２であり；
Ｒは、水素、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｓ（Ｏ）Ｒ’、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、またはＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；
それぞれのＲ’は独立して、Ｈまたは任意選択で置換されているC_1～C_4アルキルであり；
Y^1は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり；
Y^2、Y^3、Y^4、及びY^7は独立して、ＣまたはＮであり；
Y^5は、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；
Y^6は、Ｃ（Ｏ）、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；
R^1は、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換され

ているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであるか、あるいは、

Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{2}は、存在しないか、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{3}は存在しないか、あるいは

Ｒ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{4}は存在しないか、水素、ハロゲン、シアノ、または、１～３個のハロゲンで任意選択で置換されているメチルであり；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲンで任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、シアノ、ヒドロキシ、またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、シクロプロピル、またはシクロブチルであり；

Ｒ^{6}は水素またはメチルであり；Ｒ^{7}は水素、ハロゲン、または、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであるか、あるいは、

Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

Ｒ^{7}とＲ^{8}は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、Ｃ＝ＣＲ^7’Ｒ^8’；Ｃ＝Ｎ（ＯＨ）、Ｃ＝Ｎ（Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｃ＝ＮＨ、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{7a}とＲ^{8a}は独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであるか、または、それらが結合する炭素と組み合わさり、カルボニルを形成し；

Ｒ$^{7'}$は、水素、ハロゲン、または任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり；Ｒ$^{8'}$は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

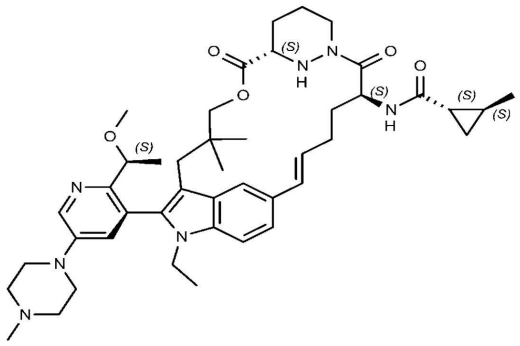
Ｒ$^{7'}$とＲ$^{8'}$は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{10}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり；

Ｒ^{10a}は、水素またはハロであり；

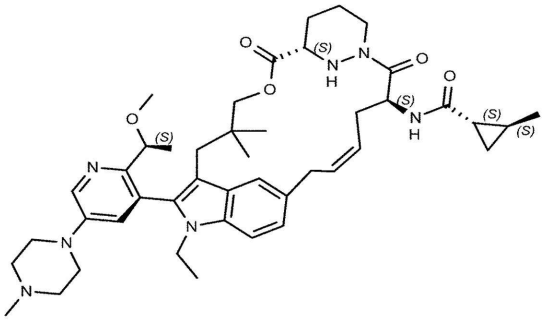
Ｒ^{16}は、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルである）であって；

ここで、
ｉ．前記化合物は、
【化２】



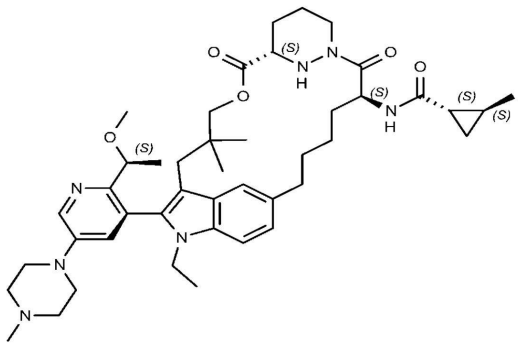
実施例Ａ、

【化３】



実施例Ｂ、

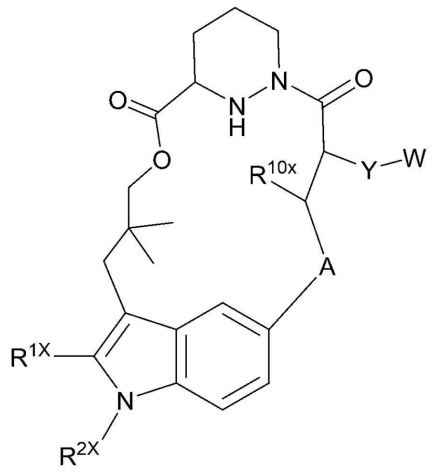
もしくは
【化４】



実施例Ｃ

ではないか；または
ｉｉ．Ｗがシクロプロピルである場合、前記化合物は、式Ｘの化合物ではなく、式Ｘは
、

【化５】



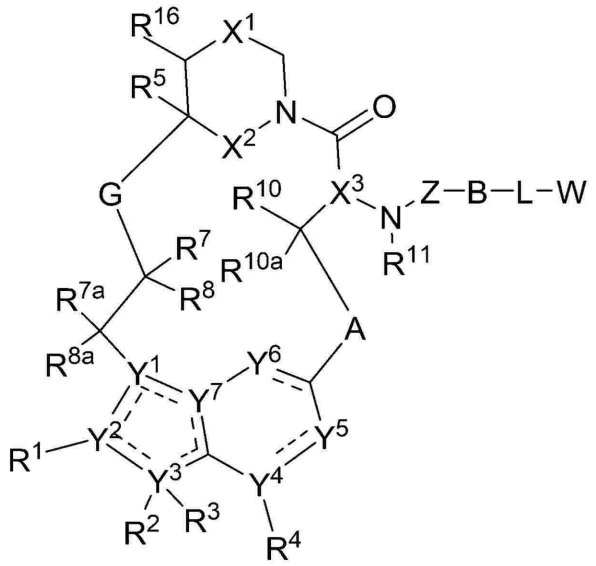
（式Ｘ）

（式中、Ｒ^{1X}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～１５員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{2x}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；
Ｙは、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＣＨ$_3$－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＳ（Ｏ）－、－ＮＨＳ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－）である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

式Ｉｂの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化６】



式Ｉｂ

（式中、点線は０、１、２、３、または４個の非隣接二重結合を示し；
Ａは、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニレンであり；
Ｂは存在しないか、－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｏ－、－ＣＨ（Ｒ^9）－、または＞Ｃ＝ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$（式中、炭素は、－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；
Ｇは、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルケニレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または３～８員のヘテロアリーレンであり；
Ｌは存在しないか、またはリンカーであり；
Ｗは、水素、シアノ、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアミド、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$グアニジノアルキル、Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１０員のシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている３～１０員のヘテロアリールであり；
Ｚは－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり；
Ｘ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン、ＮＲ、Ｏ、またはＳ（Ｏ）$_n$であり；
Ｘ^{2}はＯまたはＮＨであり；
Ｘ^{3}はＮまたはＣＨであり；
ｎは、０、１、または２であり；

Ｒは、水素、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｓ（Ｏ）Ｒ’、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、またはＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；

それぞれのＲ’は独立して、Ｈまたは任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；

Ｙ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり；

Ｙ^2、Ｙ^3、Ｙ^4、及びＹ^{7}は独立して、ＣまたはＮであり；

Ｙ^{5}は、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；

Ｙ^{6}は、Ｃ（Ｏ）、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであるか、あるいは、

Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{2}は、存在しないか、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；Ｒ^{3}は存在しないか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{4}は存在しないか、水素、ハロゲン、シアノ、または、１～３個のハロゲンで任意選択で置換されているメチルであり；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲンで任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、シアノ、ヒドロキシ、またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、シクロプロピル、またはシクロブチルであり；

Ｒ^{6}は水素またはメチルであり；Ｒ^{7}は水素、ハロゲン、または、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであるか、あるいは、

Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

Ｒ^{7}とＲ^{8}は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、Ｃ＝ＣＲ^7’Ｒ^8’；Ｃ＝Ｎ（ＯＨ）、Ｃ＝Ｎ（Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｃ＝ＮＨ、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{7a}とＲ^{8a}は独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであるか、または、それらが結合する炭素と組み合わさり、カルボニルを形成し；

Ｒ^7’は、水素、ハロゲン、または任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり；Ｒ^8’は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置

換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

$R^{7'}$と$R^{8'}$は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{9}は、水素、Ｆ、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_6ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；

R^{9}とＬは、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

$R^{9'}$は、水素または任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルであり；

R^{10}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C_1～C_3アルコキシ、またはC_1～C_3アルキルであり；

R^{10a}は、水素またはハロであり；

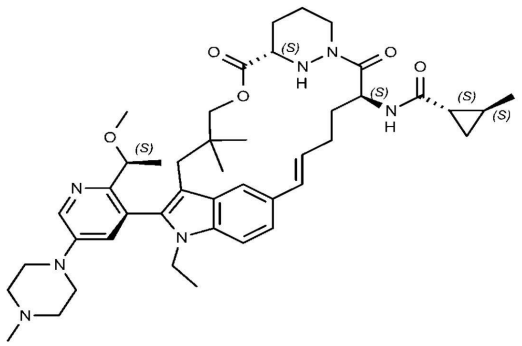
R^{11}は、水素またはC_1～C_3アルキルであり；

R^{16}は、水素またはC_1～C_3アルキルである）、であって；

ここで、

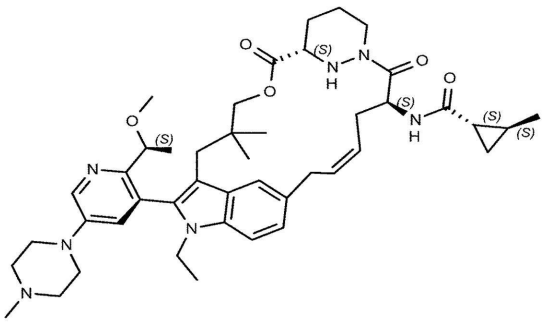
ｉ．前記化合物は、

【化７】



実施例Ａ、

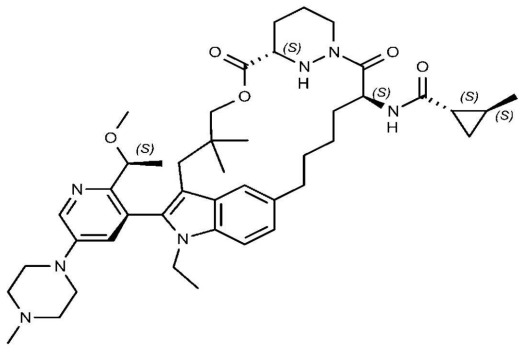
【化８】



実施例Ｂ、

もしくは

【化９】

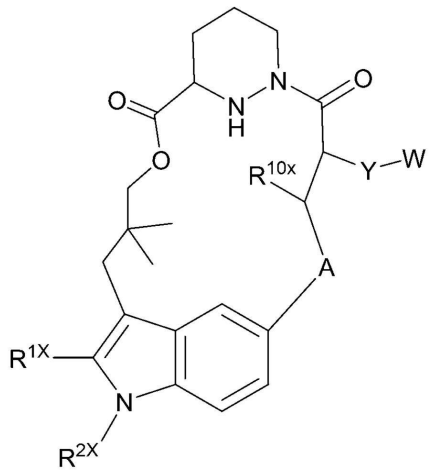


実施例Ｃ

ではないか；または

ｉｉ．Ｗがシクロプロピルである場合、前記化合物は、式Ｘの化合物ではなく、式Ｘは、

【化１０】



（式Ｘ）

（式中、R^{1X}は、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_6ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～１５員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

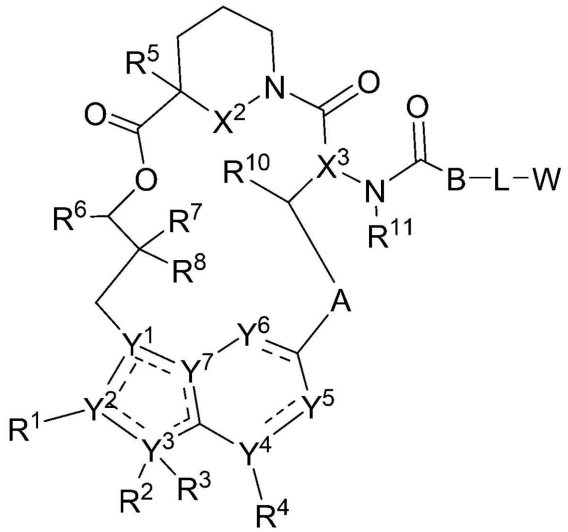
R^{2x}は、水素、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；

Ｙは、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＣＨ$_3$－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＳ（Ｏ）－、－ＮＨＳ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－である）である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

Ｚが－Ｃ（Ｏ）－である、請求項２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４】
前記化合物が式Ｉｃの構造を有する、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化１１】

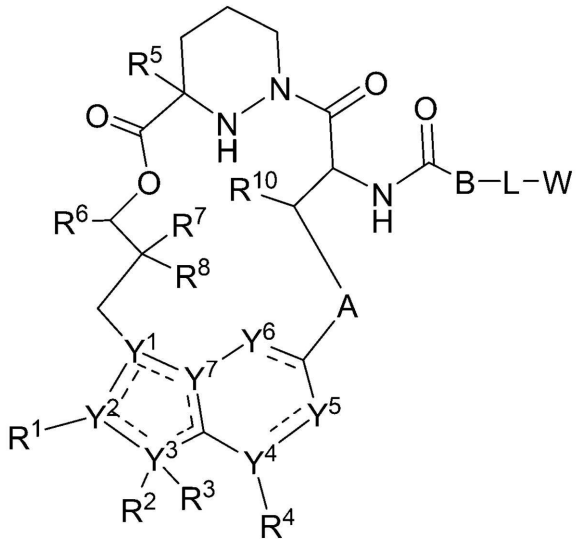


式Ｉｃ

（式中、Y^5及びY^6は独立して、ＣＨまたはＮであり；
R^1は、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_6ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；
R^2は、水素、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；R^3は存在しないか、あるいはR^2とR^3は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^9は、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_6ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；
R^{10}は、水素、ヒドロキシ、C_1～C_3アルコキシ、またはC_1～C_3アルキルである）。

【請求項５】
前記化合物が式Ｉｄの構造を有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化１２】



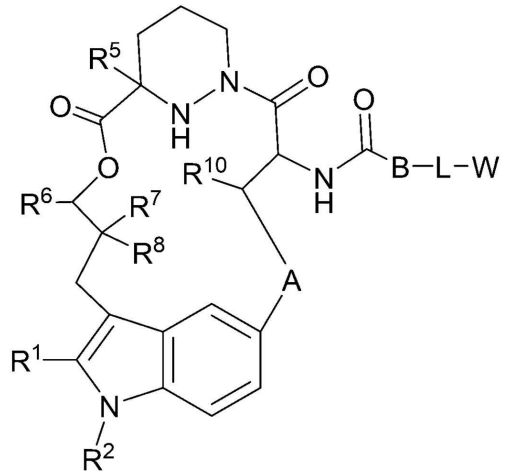
式Ｉｄ

（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；
Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；
Ｙ^{5}及びＹ^{6}は独立して、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；Ｒ^{3}は存在しないか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{10}は、水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）。

【請求項６】
前記化合物が式Ｉｅの構造を有する、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、ま

たはその薬学的に許容される塩：

【化１３】



式Ｉｅ

（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；

Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；Ｒ^{3}は存在しないか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

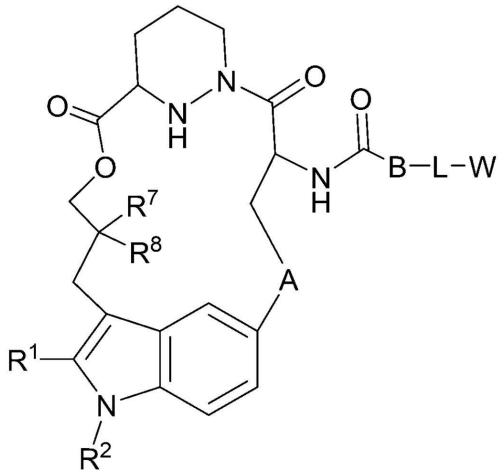
Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{10}は、水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）。

【請求項７】

前記化合物が式Ｉｆの構造を有する、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化１４】



式Ｉｆ

（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；

Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたは３～６員のシクロアルキルであり；

Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；

Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；

Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルである）。

【請求項８】

Ｒ^{1}が、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

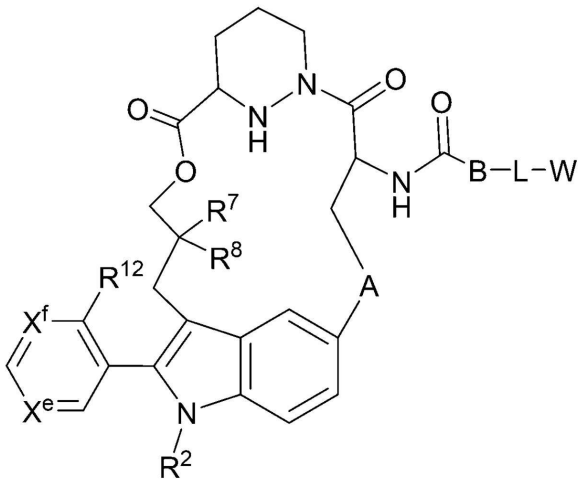
【請求項９】

Ｒ^{1}が、任意選択で置換されている６員のアリール、または任意選択で置換されている６員のヘテロアリールである、請求項８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１０】

前記化合物が式Ｉｇの構造を有する、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化１５】



式Ｉｇ

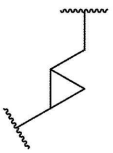
（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；
Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたは３～６員のシクロアルキルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；
Ｘ^{e}は、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{17}であり；
Ｘ^{f}はＮまたはＣＨであり；
Ｒ^{12}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり；
Ｒ^{17}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールである）。

【請求項１１】
Ｒ^{7}がメチルである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

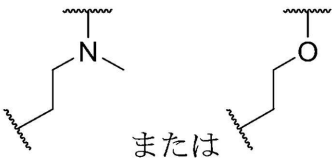
【請求項１２】
Ｒ^{8}がメチルである、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

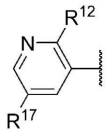
Ａが、任意選択で置換されている$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{4}$アルキレンである、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ａが、任意選択で置換されている$Ｃ_{3}$アルキレンである、請求項１３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
Ａが、
【化１６】



である、請求項１４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１６】
Ａが、任意選択で置換されている$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{4}$アルケニレンである、請求項１～１２のいずれか１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１７】
Ａが、任意選択で置換されている$Ｃ_{3}$アルケニレンである、請求項１６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１８】
Ａが、任意選択で置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$ヘテロアルキレンである、請求項１～１２のいずれか１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１９】
Ａが、任意選択で置換されている$Ｃ_{2}$ヘテロアルキレンである、請求項１８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２０】
Ａが、
【化１７】

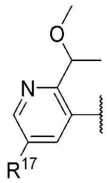


である、請求項１９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
$Ｒ^{1}$が、
【化１８】

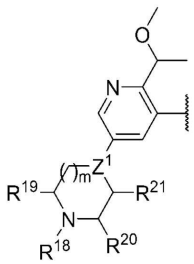


である、請求項１０～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】
Ｒ^{1}が、
【化１９】

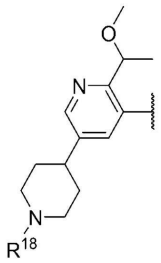


である、請求項２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
Ｒ^{1}が、
【化２０】



である、請求項２２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
（式中、Ｚ^{1}は、ＮまたはＣＨであり、
ｍは１または２であり；
Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、及びＲ^{21}は、それぞれ独立して、水素、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールから選択されるか、または
Ｒ^{18}とＲ^{20}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～８員のヘテロシクロアルキルを形成するか、または
Ｒ^{20}とＲ^{21}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のヘテロシクロアルキルを形成するか、または
Ｒ^{19}とＲ^{20}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている４～８員のヘテロシクロアルキルを形成する）。
【請求項２４】
Ｒ^{1}が、

【化２１】

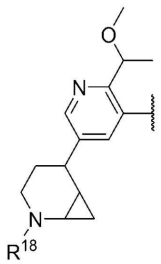


である、請求項２２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

Ｒ^{1}が、

【化２２】



である、請求項２２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

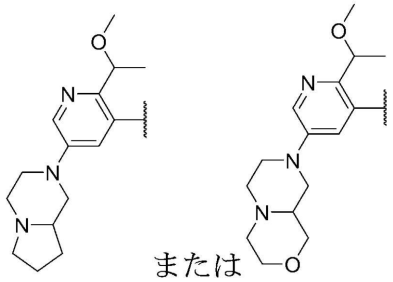
【請求項２６】

Ｒ^{18}がメチルである、請求項２４または２５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２７】

Ｒ^{1}が、

【化２３】



または

である、請求項２２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

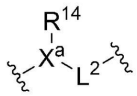
【請求項２８】

Ｂが－ＣＨＲ^{9}－である、請求項２～２７のいずれか１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２９】

Ｒ^{9}が、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルである、請求項２８に記載の化合物、またはその薬学的に

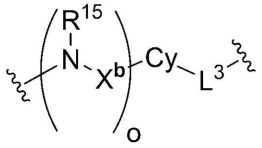
許容される塩。
【請求項３０】
Ｂが、任意選択で置換されている６員のアリーレンである、請求項２～２７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
Ｂが存在しない、請求項２～２７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
前記リンカーが式ＩＩの構造を有する、請求項２～３１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
$A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$
式ＩＩ
（式中、A^1は、前記リンカーとＢとの間の結合であり；A^2は、Ｗと前記リンカーとの間の結合であり；B^1、B^2、B^3、及びB^4はそれぞれ独立して、任意選択で置換されているC_1～C_2アルキレン、任意選択で置換されているC_1～C_3ヘテロアルキレン、Ｏ、Ｓ、及びNR^Nから選択され；R^Nは、水素、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_3シクロアルキル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルキニル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されているC_1～C_7ヘテロアルキルであり；C^1及びC^2はそれぞれ独立して、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、またはホスホリルから選択され；ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、及びｋはそれぞれ独立して、０または１であり；D^1は、任意選択で置換されているC_1～C_{10}アルキレン、任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニレン、任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニレン、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリーレン、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている６～１０員のアリーレン、任意選択で置換されているC_2～C_{10}ポリエチレングリコレン、もしくは、任意選択で置換されているC_1～C_{10}ヘテロアルキレン、または、$A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$を$-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$に結合させる化学結合である）。
【請求項３３】
前記リンカーが非環式である、請求項２～３２のいずれか１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３４】
前記リンカーが式ＩＩａの構造を有する、請求項３３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化２４】



式ＩＩａ

（式中、X^aは存在しないか、またはＮであり、
R^{14}は存在しないか、水素、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、または、任意選択で置換されているC_1～C_3シクロアルキルであり；
L^2は存在しないか、－Ｃ（Ｏ）－、－SO_2－、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキレン、または任意選択で置換されているC_1～C_4ヘテロアルキレンであり、
X^a、R^{14}、またはL^2のうちの少なくとも１つが存在する）。

【請求項３５】
前記リンカーが環状基であるか、環状基を含む、請求項２～３２のいずれか１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３６】
前記リンカーが式ＩＩｂの構造を有する、請求項２～３２、または３１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化２５】



式ＩＩｂ

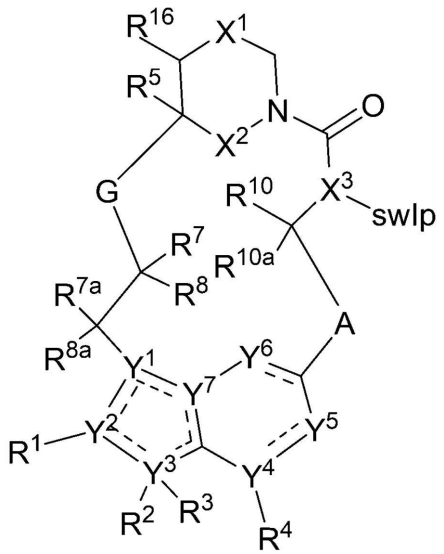
（式中、ｏは０または１であり；
X^bは、Ｃ（Ｏ）またはSO_2であり；
R^{15}は、水素または任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルであり；
Ｃｙは、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～８員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６～１０員のアリーレン、または任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリーレンであり；
L^3は存在しないか、－Ｃ（Ｏ）－、－SO_2－、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキレン、または任意選択で置換されているC_1～C_4ヘテロアルキレンである）。
【請求項３７】
前記リンカーが存在しない、請求項２～３１のいずれか１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３８】
Ｗが水素である、請求項２～３７のいずれか１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３９】
Ｗが、任意選択で置換されているシクロプロピル、任意選択で置換されているシクロブチル、任意選択で置換されているシクロペンチル、任意選択で置換されているシクロヘキシル、任意選択で置換されているピペリジン、任意選択で置換されているピペラジン、任意選択で置換されているピリジン、または、任意選択で置換されているフェニルである、請求項２～３７のいずれか１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４０】
Ｗが任意選択で置換されているアミノである、請求項２～３７のいずれか１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４１】
Ｗが任意選択で置換されているアミドである、請求項２～３７のいずれか１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４２】
Ｗが、任意選択で置換されているC_1～C_4アルコキシである、請求項２～３７のいずれか１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４３】
Ｗが、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキルである、請求項２～３７のいずれか１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４４】
Ｗが、任意選択で置換されているC_1～C_4ヒドロキシアルキルである、請求項２～３７のいずれか１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４５】
Ｗが、任意選択で置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アミノアルキルである、請求項２～３７のいずれか１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４６】
Ｗが、任意選択で置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$ハロアルキルである、請求項２～３７のいずれか１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４７】
Ｗが、任意選択で置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$グアニジノアルキルである、請求項２～３７のいずれか１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４８】
Ｗが、$Ｃ_{0}$～$Ｃ_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキルである、請求項２～３７のいずれか１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４９】
Ｗが、任意選択で置換されている３～１０員のシクロアルキルである、請求項２～３７のいずれか１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５０】
Ｗが、任意選択で置換されている３～１０員のヘテロアリールである、請求項２～３７のいずれか１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５１】
Ｗが、任意選択で置換されている６～１０員のアリールである、請求項２～３７のいずれか１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５２】
表１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５３】
請求項１～５２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。
【請求項５４】
がんの治療を必要とする対象におけるがんの治療方法であって、前記対象に、請求項１～５２のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または、請求項５３に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。
【請求項５５】
前記がんが膵臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、食道癌、卵巣癌、または子宮癌である、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記がんがＲａｓ変異を含む、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記Ｒａｓ変異が、位置１２、１３、または６１におけるものである、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記Ｒａｓ変異が、位置１２におけるものである、請求項５６または５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記Ｒａｓ変異が、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１３Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及びＱ６１Ｋ、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される位置におけるものである、請求項５７に記載の方法。
【請求項６０】
前記Ｒａｓ変異が、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、及びＧ１２Ｒ、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される位置におけるものである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】

前記Ｒａｓ変異が、Ｇ１２Ｄ、及びＧ１２Ｖ、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される位置におけるものである、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記がんが膵臓癌である、請求項５４～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６３】
前記がんが肺癌である、請求項５４～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
前記がんが結腸直腸癌である、請求項５４～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６５】
Ｒａｓタンパク質関連障害の治療を必要とする対象におけるＲａｓタンパク質関連障害の治療方法であって、前記対象に、請求項１～５２のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または、請求項５３に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。
【請求項６６】
細胞内でのＲａｓタンパク質の阻害方法であって、前記細胞を、請求項１～５２のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または、請求項５３に記載の医薬組成物の有効量と接触させることを含む、方法。
【請求項６７】
２つ以上のＲａｓタンパク質が前記細胞内で阻害される、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記細胞ががん細胞である、請求項６６または６７に記載の方法。
【請求項６９】
前記がん細胞が膵臓癌細胞である、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記がん細胞が肺癌細胞である、請求項６８に記載の方法。
【請求項７１】
前記がん細胞が結腸直腸癌細胞である、請求項６８に記載の方法。
【請求項７２】
前記Ｒａｓタンパク質がＫＲＡＳである、請求項５６～７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７３】
前記方法が、追加の抗がん療法を投与することをさらに含む、請求項５４～７２のいずれか１項に記載の方法または使用。
【請求項７４】
前記追加の抗がん療法が、ＥＧＦＲ阻害剤、第２のＲａｓ阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、ＳＯＳ１阻害剤、Ｒａｆ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＰＴＥＮ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ｍＴＯＲＣ１阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、またはこれらの組み合わせである、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記追加の抗がん療法がＳＨＰ２阻害剤である、請求項７３または７４に記載の方法。
【請求項７６】
前記追加の抗がん療法がＳＨＰ２阻害剤及びＰＤ－Ｌ１阻害剤を含む、請求項７３または７４に記載の方法。
【請求項７７】
前記追加の抗がん療法が第２のＲａｓ阻害剤及びＰＤ－Ｌ１阻害剤を含む、請求項７３または７４に記載の方法。
【請求項７８】
前記第２のＲａｓ阻害剤がＫＲＡＳ^{G12C}阻害剤である、請求項７４または７５に記載の方法。

【請求項７９】
前記第２のＲａｓ阻害剤がＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}（ＯＮ）阻害剤である、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
前記第２のＲａｓ阻害剤がＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}（ＯＦＦ）阻害剤である、請求項７８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年６月１０日に出願された米国出願第６３／３５１，１４６号、及び２０２３年３月３０日に出願された米国出願第６３／４５５，６４９号に対する優先権の権益を主張するものであり、これらそれぞれの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
圧倒的多数の小分子薬物は、標的タンパク質上で機能的に重要なポケットに結合することにより作用し、これによって、当該タンパク質の活性を制御する。例えば、スタチンとして知られる、コレステロール低下剤は、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼの酵素活性部位に結合し、それにより、酵素がその基質とかみ合うことを防止する。多くのこのような薬物／標的相互作用ペアが知られているという事実は、ある程度の人をミスリードし、妥当な時間、努力、及びリソースの量を考慮すると、すべてではないにせよ、大部分のタンパク質について小分子モジュレーターを発見することができるということを信じさせる可能性がある。これは、事実とはほど遠い。すべてのヒトタンパク質のうち約１０％のみが、小分子により標的化可能であるというのが、現在の推定である（非特許文献１）。他の９０％は現在、上述した小分子創薬に対して、不応性または難治性であると考えられている。このような標的は一般に、「新薬の開発ができない」と呼ばれている。これらの新薬の開発ができない標的は、医学的に重要なヒトタンパク質の、広大かつ大量の、利用されていないリザーバーを含む。したがって、このような新薬の開発ができない標的の機能を制御可能な、新規の分子モダリティを発見することに、多くの関心が存在する。
【０００３】
Ｒａｓタンパク質（Ｋ－Ｒａｓ、Ｈ－Ｒａｓ、及びＮ－Ｒａｓ）が、さまざまなヒトのがんにおいて不可欠な役割を果たし、それゆえに、抗がん療法に対する適切な標的であることが、文献では十分に確立されてきた。実際、Ｒａｓタンパク質における変異は、米国でのすべてのヒトのがんの約３０％を占め、これらの多くは致死性である。変異の活性化、過剰発現、または上流活性化によるＲａｓタンパク質の調節不全は、ヒト腫瘍において一般的であり、Ｒａｓにおける変異の活性化は、ヒトのがんにおいて頻繁に発見されている。例えば、Ｒａｓタンパク質中のコドン１２における変異の活性化は、ＧＴＰの、ＧＴＰａｓｅ活性化タンパク質（ＧＡＰ）依存性及び固有の加水分解速度の両方を阻害し、Ｒａｓ変異体タンパク質の集団を「オン」（ＧＴＰ結合）状態（Ｒａｓ（ＯＮ））に著しく歪め、発がん性ＭＡＰＫシグナル伝達をもたらすことにより機能する。特に、Ｒａｓは、ＧＴＰに対するピコモル親和性を示し、低濃度のこのヌクレオチドの存在下においてさえも、Ｒａｓが活性化されることを可能にする。Ｒａｓのコドン１３における変異（例えば、Ｇ１３Ｄ）、及びコドン６１における変異（例えば、Ｑ６１Ｋ）もまた、いくつかのがんにおいて、発がん性活性の原因である。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Ｂｏｊａｄｚｉｃ ａｎｄ Ｂｕｃｈｗａｌｄ，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ １８：６７４－６９９（２０１９）

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
近年の数十年の間に、Ｒａｓに対して大規模な創薬努力がなされてきたものの、Ｒａｓの「オン」形態を直接標的化する薬物は依然として認可されていない。さまざまなＲａｓ変異により駆動されるがんに対する追加の医薬を明らかにする、さらなる努力が必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
Ｒａｓ阻害剤を本明細書で提供する。これらのＲａｓ阻害剤は、Ｒａｓ（ＯＮ）を標的とし、すなわち、Ｒａｓ（ＯＮ）に選択的に結合するか、またはＲａｓ（ＯＮ）を阻害する（例えば、ＧＤＰが結合した不活性状態のＲａｓに対して選択的である）。本明細書に記載されるアプローチは、合成リガンドと通常の生理学的条件下で相互作用しない２つの細胞内タンパク質：目的の標的タンパク質（例えば、Ｒａｓ）、及び、細胞内で広範に発現するサイトゾルシャペロン（プレゼンタータンパク質）（例えば、サイクロフィリンＡ）との間での、高親和性の３成分複合体の形成を必要とする。より具体的には、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＲａｓの阻害剤は、Ｒａｓタンパク質と、広範に発現するサイトゾルシャペロンのサイクロフィリンＡ（ＣＹＰＡ）との間で、高親和性のトリ複合体の形成を駆動することにより、Ｒａｓ中での新規の結合ポケットを誘導する。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物及びそれらが形成する複合体により、Ｒａｓでの阻害効果が影響を受ける一方法は、発がん性シグナルを伝播するのに必要であるＲａｓと、ＲＡＦ及びＰＩ３Ｋなどの下流エフェクター分子との間での相互作用部位の立体閉塞によるものであると、本発明者らは考えている。
【０００７】
そのため、いくつかの実施形態では、本開示は、構造式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする：
【０００８】
【化１】



式Ｉａ

【０００９】
（式中、点線は０、１、２、３、または４個の非隣接二重結合を示し；
Ａは、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニレンで

あり；
Ｇは、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルケニレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または３～８員のヘテロアリーレンであり；
ｓｗＩｐ（スイッチＩ／Ｐ－ループ）は、Ｒａｓタンパク質のスイッチＩ結合ポケットと、Ｐ－ループの残基１２または１３の両方に非共有結合する有機部分であり（例えば、参照により本明細書に組み込まれている、Ｊｏｈｎｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２９２：１２９８１－１２９９３（２０１７）を参照されたい）；
Ｘ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン、ＮＲ、Ｏ、またはＳ（Ｏ）$_n$であり；
Ｘ^{2}はＯまたはＮＨであり；
Ｘ^{3}はＮまたはＣＨであり；
ｎは、０、１、または２であり；
Ｒは、水素、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｓ（Ｏ）Ｒ’、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、またはＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；
それぞれのＲ’は独立して、Ｈまたは任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；
Ｙ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり；
Ｙ^2、Ｙ^3、Ｙ^4、及びＹ^{7}は独立して、ＣまたはＮであり；
Ｙ^{5}は、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；
Ｙ^{6}は、Ｃ（Ｏ）、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；
Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであるか、あるいは、
Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
Ｒ^{2}は、存在しないか、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は存在しないか、あるいは
Ｒ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
Ｒ^{4}は存在しないか、水素、ハロゲン、シアノ、または、１～３個のハロゲンで任意選択で置換されているメチルであり；
Ｒ^{5}は、水素、ハロゲンで任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、シアノ、ヒドロキシ、またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、シクロプロピル、またはシクロブチルであり；
Ｒ^{6}は水素またはメチルであり；Ｒ^{7}は水素、ハロゲン、または、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであるか、あるいは、
Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^8は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルコキシ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

R^7とR^8は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、C＝C$R^{7'}R^{8'}$；C＝N（OH）、C＝N（O－C_1～C_3アルキル）、C＝O、C＝S、C＝NH、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{7a}とR^{8a}は独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであるか、または、それらが結合する炭素と組み合わさり、カルボニルを形成し；

$R^{7'}$は、水素、ハロゲン、または任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであり；$R^{8'}$は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルコキシ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

$R^{7'}$と$R^{8'}$は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{10}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C_1～C_3アルコキシ、またはC_1～C_3アルキルであり；

R^{10a}は、水素またはハロであり；

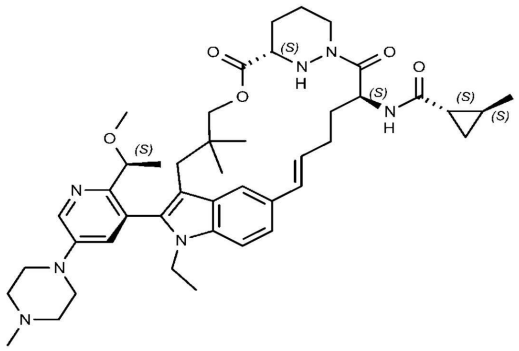
R^{16}は、水素またはC_1～C_3アルキルである）；

ここで、いくつかの実施形態では、

ｉ．化合物は、

【００１０】

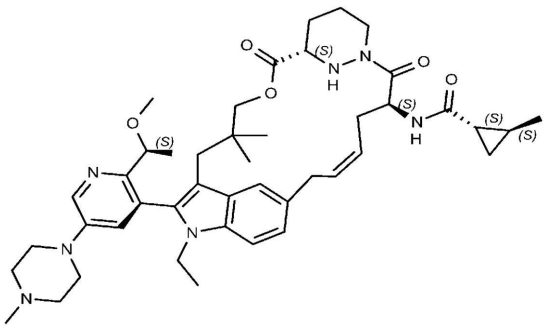
【化２】



実施例Ａ、

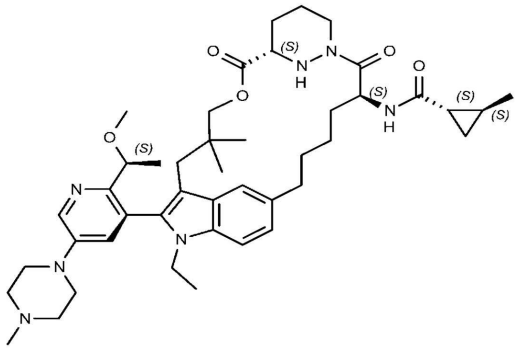
【００１１】

【化３】



実施例Ｂ、

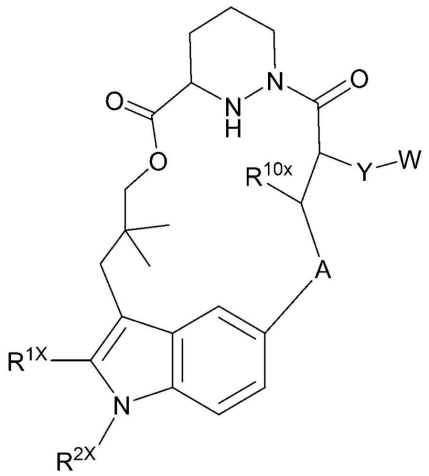
【００１２】
もしくは
【００１３】
【化４】



実施例Ｃ

【００１４】
ではないか；
または
ｉｉ．Ｗがシクロプロピルである場合、その化合物は、式Ｘの化合物ではなく、式Ｘは
、
【００１５】

【化５】



（式Ｘ）

【００１６】

（式中、Ｒ^{1X}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～１５員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2x}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；

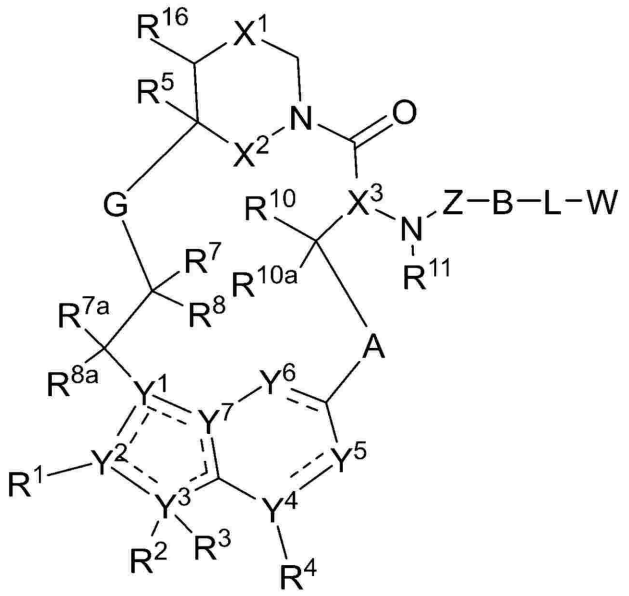
Ｙは、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＣＨ$_3$－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＳ（Ｏ）－、－ＮＨＳ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－である）である。

【００１７】

いくつかの実施形態では、本開示は、構造式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする：

【００１８】

【化６】



式Ｉｂ

【００１９】
（式中、点線は０、１、２、３、または４個の非隣接二重結合を示し；
Ａは、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニレンであり；
Ｂは存在しないか、－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｏ－、－ＣＨ（Ｒ^9）－、または＞Ｃ＝ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$（式中、炭素は、－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；
Ｇは、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルケニレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または３～８員のヘテロアリーレンであり；
Ｌは存在しないか、またはリンカーであり；
Ｗは、水素、シアノ、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアミド、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$グアニジノアルキル、Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１０員のシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている３～１０員のヘテロアリールであり；
Ｚは－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり；
Ｘ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン、ＮＲ、Ｏ、またはＳ（Ｏ）$_n$であり；
Ｘ^{2}はＯまたはＮＨであり；
Ｘ^{3}はＮまたはＣＨであり；

nは、０、１、または２であり；
Rは、水素、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルキニル、C（O）R’、C（O）OR’、C（O）N（R’）$_2$、S（O）R’、$S(O)_2R'$、または$S(O)_2N(R')_2$であり；
それぞれのR’は独立して、Hまたは任意選択で置換されているC_1～C_4アルキルであり；
Y^1は、C、CH、またはNであり；
Y^2、Y^3、Y^4、及びY^7は独立して、CまたはNであり；
Y^5は、CH、CH_2、またはNであり；
Y^6は、C（O）、CH、CH_2、またはNであり；
R^1は、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_6ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであるか、あるいは、
R^1とR^2は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^2は、存在しないか、水素、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；R^3は存在しないか、あるいはR^2とR^3は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^4は存在しないか、水素、ハロゲン、シアノ、または、１～３個のハロゲンで任意選択で置換されているメチルであり；
R^5は、水素、ハロゲンで任意選択で置換されているC_1～C_4アルキル、シアノ、ヒドロキシ、またはC_1～C_4アルコキシ、シクロプロピル、またはシクロブチルであり；
R^6は水素またはメチルであり；R^7は水素、ハロゲン、または、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであるか、あるいは、
R^6とR^7は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^8は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルコキシ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、
R^7とR^8は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、C＝C$R^{7'}R^{8'}$；C＝N（OH）、C＝N（O－C_1～C_3アルキル）、C＝O、C＝S、C＝NH、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{7a}とR^{8a}は独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであるか、または、それらが結合する炭素と組み合わさり、カルボニルを形成し；
$R^{7'}$は、水素、ハロゲン、または任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであり；$R^{8'}$は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルコキシ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキル、任意選択で置換されている

Ｃ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

Ｒ７’とＲ８’は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ９は、水素、Ｆ、任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ９とＬは、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ９’は、水素または任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキルであり；

Ｒ１０は、水素、ハロ、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、またはＣ１～Ｃ３アルキルであり；

Ｒ１０ａは、水素またはハロであり；

Ｒ１１は、水素またはＣ１～Ｃ３アルキルであり；

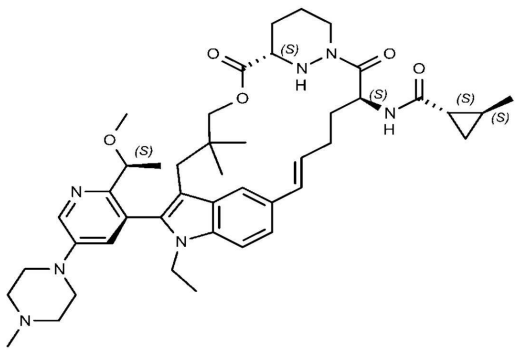
Ｒ１６は、水素またはＣ１～Ｃ３アルキルである）；

ここで、いくつかの実施形態では：

ｉ．化合物は、

【００２０】

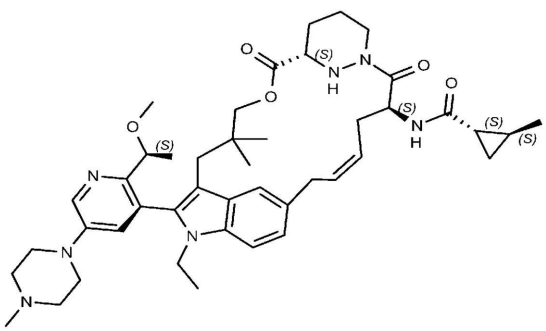
【化７】



実施例Ａ、

【００２１】

【化８】



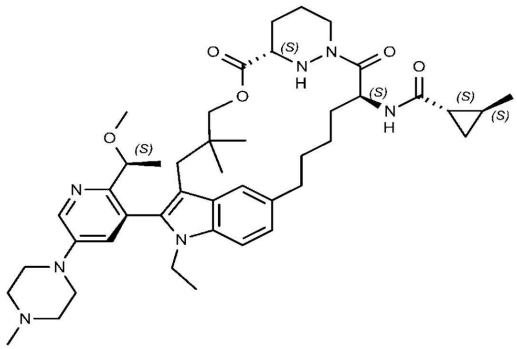
実施例Ｂ、

【００２２】

もしくは

【００２３】

【化９】



実施例Ｃ

【００２４】

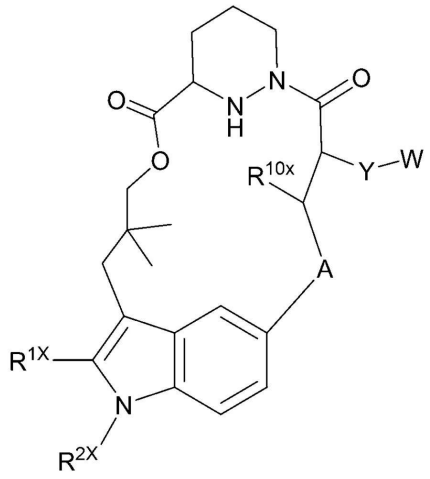
ではないか；

または

ｉｉ．Ｗがシクロプロピルである場合、その化合物は、式Ｘの化合物ではなく、式Ｘは、

【００２５】

【化１０】



（式Ｘ）

【００２６】

（式中、Ｒ^{1X}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～１５員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2x}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；

Ｙは、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＣＨ$_3$－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＳ（Ｏ）－、－ＮＨＳ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－である）である。

【００２７】

式Ｉａまたは式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物もまた提供される。

がんの治療を必要とする対象における、がんの治療方法であって、当該方法が、対象に、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法もまた提供される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、Ｒａｓタンパク質関連障害の治療を必要とする対象における、Ｒａｓタンパク質関連障害の治療方法であって、当該方法が、対象に、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。

【００２９】

細胞内でのＲａｓタンパク質の阻害方法であって、当該方法が、細胞を、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と接触させることを含む、方法がさらに提供される。

【００３０】

本発明の一実施形態に関して論じられるあらゆる限定は、本発明の任意の他の実施形態に適用され得ることが具体的に想到される。さらに、本発明の任意の化合物または組成物を、本発明の任意の方法で使用することができ、本発明の任意の方法を使用して、本発明の任意の化合物または組成物を生成または利用することができる。

【００３１】

定義及び化学用語

本出願において、文脈から別段に明確でない限り、（ｉ）「ａ」という用語は「１つ以上の」を意味し、（ｉｉ）「または（ｏｒ）」という用語は、明示的に選択肢のみを指す場合、または選択肢が相互に排他的である場合を除いて、「及び／または」を意味するために使用されるが、本開示では選択肢のみを指す定義と「及び／または」がサポートされており；（ｉｉｉ）「～を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、それら自身により提示されるか、または、１つ以上の追加の構成要素もしくはステップと一緒に提示されるかにかかわらず、箇条書きされた構成要素またはステップを包含すると理解され、（ｉｖ）範囲が示される場合、端点が含まれる。

【００３２】

本明細書で使用する場合、「約」という用語は、値が、値を決定するために用いられるデバイスまたは方法の誤差の標準偏差を含むことを示すために使用される。特定の実施形態では、「約」という用語は、別途記載のない限り、または別途文脈から明らかでない限り（例えば、そのような数が可能な値の１００％を超える場合を除いて）、記載された値の２５％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ未満のいずれかの方向（より大きいまたはより小さい）の範囲内の値の範囲を指す。

【００３３】

本明細書で使用される場合、隣接する原子について記載する文脈における「隣接する」という用語は、共有結合により直接結合した二価原子を指す。

本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」及び類似の用語は、明示的に記載されるか否かにかかわらず、式Ｉａまたは式Ｉｂの化合物及びそのサブ式、ならびに、表１の化合物、加えて、それらの塩（例えば、薬学的に許容される塩）、溶媒和物、水和物、立体異性体（アトロプ異性体を含む）、及び互変異性体を含む、本明細書に記載されるＲａｓ阻害剤を指す。

【００３４】

「野生型」という用語は、自然において（変異体、疾患、改変されたものなどと対照的に）「正常」な状態または文脈で見られる構造または活性を有する実体を指す。野生型遺伝子及びポリペプチドは多くの場合、複数の異なる形態（例えば、対立遺伝子）で存在することを、当業者は理解するであろう。

【００３５】

本明細書に記載される特定の化合物は、１つ以上の異なる異性体（例えば、立体異性体、幾何異性体、アトロプ異性体、互変異性体）形態、または、同位体（例えば、重水素で置換された水素などの、１つ以上の原子が、原子の異なる同位体で置換されている）形態で存在することができることを、当業者は理解するであろう。特に明記しない限り、または、文脈より明らかでない限り、記載された構造は、個別での、または組み合わせでの、任意のこのような異性体または同位体形態を表すものと理解することができる。

【００３６】

本明細書に記載される化合物は、不斉である（例えば、１つ以上の立体中心を有する）ことができる。他に示さない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図される。不斉置換炭素原子を含む本開示の化合物は、光学活性形態、またはラセミ形態で単離され得る。光学的に活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は、当該技術分野において既知であり、例えば、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成による。本明細書に記載の化合物中には、オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの多くの幾何異性体も存在することができ、全てのそのような安定した異性体が本開示において企図される。本開示の化合物におけるＣｉｓ及びｔｒａｎｓの幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体の形態として単離され得る。

【００３７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される１つ以上の化合物は、異なる互変異性形態で存在することができる。文脈から明らかとなるように、明示的に除外されない限り、このような化合物への言及は、このような互変異性形態をすべて包含する。いくつかの実施形態では、互変異性形態は、隣接する二重結合による単結合の交換と、同時にプロトンが移動することとによって得られる。特定の実施形態では、互変異性形態はプロトトロピック互変異性体であることができ、これは、参照形態と同一の実験式及び全電荷を有する、異性体のプロトン化状態である。プロトトロピック互変異性形態を有する部分の例は、ケトン－エノールペア、アミド－イミド酸ペア、ラクタム－ラクチムペア、アミド－イミド酸ペア、エナミン－イミンペア、ならびに、１Ｈ－及び３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－、及び４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－及び２Ｈ－イソインドール、ならびに、１Ｈ－及び２Ｈ－ピラゾールなどの、プロトンが、複素環式系の２つ以上の位置を占めることができる環状形態である。いくつかの実施形態では、互変異性形態は、平衡であるか、または、適切な置換により、一方の形態に立体的に固定され得る。特定の実施形態では、互変異性形態は、アセタール相互変換により生じる。

【００３８】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、及び^{125}Ｉなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられる。同位体標識した化合物（例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃで標識した化合物）は、化合物または基質組織分配アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム標識（すなわち、^{3}Ｈ）、及び炭素１４（すなわち、^{14}Ｃ）同位体は、調製及び検出可能性の容易さから、有用であり得る。さらに、より重い同位体、例えば重水素（すなわち、^{2}Ｈ）などによる置換により、代謝安定性がより高くなり、結果として特定の治療的利点が得られ得る（例えばインビボ半減期が長くなるか、または必要な投与量が少なくなる）。いくつかの実施形態では、１つ以上の水素原子が^{2}Ｈもしくは^{3}Ｈにより置き換えられるか、または、１個以上の炭素原子が^{13}Ｃ－もしくは^{14}Ｃ－濃縮炭素により置き換えられる。^{15}Ｏ

、^{13}Ｎ、^{11}Ｃ、及び^{18}Ｆなどのポジトロン放出同位体は、基質受容体占有を検査するための陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）研究に有用である。同位体標識した化合物の調製は、当業者に既知である。例えば、同位体標識された化合物は一般に、本明細書に記載される本発明の化合物に対して開示した手順に類似する手順に従い、同位体標識していない試薬を、同位体標識した試薬で置き換えることにより調製することができる。

【００３９】

従来技術で公知なように、多くの化学成分を、さまざまな異なる固体形態、例えば、非晶質形態または結晶形態（例えば多形体、水和物、溶媒和物）などに採用することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、任意の固体形態を含む、任意のこのような形態で利用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で記載または説明する化合物を、水和物または溶媒和物形態で提供または利用することができる。

【００４０】

本明細書のさまざまな箇所において、本開示の化合物の置換基を、群または範囲で開示する。本開示が、このような群及び範囲のメンバーのそれぞれ１つ１つの個別の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル」という用語は、具体的には、メチル、エチル、$Ｃ_{3}$アルキル、$Ｃ_{4}$アルキル、$Ｃ_{5}$アルキル、及び$Ｃ_{6}$アルキルを個別に開示することを意図する。さらに、化合物が、置換基が群または範囲で開示される複数の位置を含む場合、特に明記しない限り、本開示は、それぞれの位置における、それぞれの及びすべての、個別のメンバーの部分的組み合わせを含む個別の化合物及び化合物の群（例えば、属及び下位属）を包含することが意図される。

【００４１】

「任意選択で置換されているＸ」（例えば、「任意選択で置換されているアルキル」）という用語は、「Ｘであって、Ｘは任意選択で置換されている」（例えば、「アルキルであって、当該アルキルは任意選択で置換されている」）に等しいことを意図している。特徴「Ｘ」（例えば、アルキル）それ自体は任意選択のものであると意味することを意図しているわけではない。本明細書中に記載されるように、目的の特定の化合物は、１つ以上の「任意選択で置換されている」部分を含み得る。一般的に、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語が先行するかどうかにかかわらず、指定された部分の１つ以上の水素が適切な置換基、例えば、本明細書に記載される置換基または基のいずれかで置き換えられていることを意味する。別途指示されない限り、「任意選択で置換されている」基は、基の置換可能なそれぞれの位置に好適な置換基を有してもよく、任意の所与の構造の２つ以上の位置が特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、すべての位置で同じであるか、または異なるかのいずれかであってよい。例えば、「任意選択で置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル－$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{9}$ヘテロアリール」という用語において、アルキル部分、ヘテロアリール部分、またはこの両方が、任意選択で置換されていてよい。本開示により想到される置換基の組み合わせは好ましくは、安定した、または化学的に適した化合物の形成をもたらすものである。「安定した」という用語は、本明細書で使用される場合、化合物の生産、検出、ならびに、特定の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書にて開示された１つ以上の目的のための使用を可能にするような条件に供する際に、実質的に変化しない化合物を指す。

【００４２】

「任意選択で置換されている」基の置換可能な炭素原子における、好適な一価の置換基は、独立して、重水素、ハロゲン、$－(ＣＨ_{2})_{0～4}Ｒ^{○}$、$－(ＣＨ_{2})_{0～4}ＯＲ^{○}$、$－Ｏ(ＣＨ_{2})_{0～4}Ｒ^{○}$、$－Ｏ－(ＣＨ_{2})_{0～4}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{○}$、$－(ＣＨ_{2})_{0～4}ＣＨ(ＯＲ^{○})_{2}$、$－(ＣＨ_{2})_{0～4}ＳＲ^{○}$、$Ｒ^{○}$で置換されていてもよい$－(ＣＨ_{2})_{0～4}Ｐｈ$、$Ｒ^{○}$で置換されていてもよい$－(ＣＨ_{2})_{0～4}Ｏ(ＣＨ_{2})_{0～1}Ｐｈ$、；$Ｒ^{○}$で置換されていてもよい－ＣＨ＝ＣＨＰｈ、$Ｒ^{○}$で置換されていてもよい$－(ＣＨ_{2})_{0～4}Ｏ(ＣＨ_{2})_{0～1}$－ピリジル、さらに任意選択で（例えばメチルで）置換されてもよい４～１１員の飽和または不飽和のヘテロシクロアルキル（例えば、４～８員の飽和または不飽和のヘテロシクロアルキル（例えば、ピリジル））、３～８員の飽和または

不飽和のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチル）、－NO_2、－CN、－N_3、－$(CH_2)_{0\sim4}N(R^o)_2$、－$(CH_2)_{0\sim4}N(R^o)C(O)R^o$、－$N(R^o)C(S)R^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}N(R^o)C(O)NR^o_2$、－$N(R^o)C(S)NR^o_2$、－$(CH_2)_{0\sim4}N(R^o)C(O)OR^o$、－$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$、－$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$、－$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^o$、－$C(S)R^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}-C(O)-N(R^o)_2$、－$(CH_2)_{0\sim4}-C(O)-N(R^o)-S(O)_2-R^o$、－$C(NCN)NR^o_2$、－$(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^o_3$、－$(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^o$、－$OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR^o$、－$SC(S)SR^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^o_2$、－$C(S)NR^o_2$、－$C(S)SR^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^o_2$、－$C(O)N(OR^o)R^o$、－$C(O)C(O)R^o$、－$C(O)CH_2C(O)R^o$、－$C(NOR^o)R^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}SSR^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^o$、－$(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^o$、－$S(O)_2NR^o_2$、－$(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^o$、－$N(R^o)S(O)_2NR^o_2$、－$N(R^o)S(O)_2R^o$、－$N(OR^o)R^o$、－$C(NOR^o)NR^o_2$、－$C(NH)NR^o_2$、－$P(O)_2R^o$、－$P(O)R^o_2$、－$P(O)(OR^o)_2$、－$OP(O)R^o_2$、－$OP(O)(OR^o)_2$、－$OP(O)(OR^o)R^o$、－$SiR^o_3$、－（$C_{1\sim4}$直鎖または分岐鎖のアルキレン）O－$N(R^o)_2$、または－（$C_{1\sim4}$直鎖または分岐鎖のアルキレン）C（O）O－$N(R^o)_2$（式中、それぞれの$R^o$は、以下に定義されるように置換されていてもよく、独立して、水素、－$C_{1\sim6}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0\sim1}$Ph、－CH_2－（５～６員のヘテロアリール環）、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、３～６員の、飽和の環、部分的不飽和の環、もしくはアリール環であるか、あるいは、上述の定義にかかわらず、独立して存在する２つの$R^○$は、その間に入っている原子（複数可）と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、３～１２員の飽和の、部分的不飽和の、もしくはアリールの、単環式環もしくは二環式環を形成し、これらは、以下で定義するように置換されていてよい）であってよい。

【００４３】

R^o（またはその間に入っている原子と一緒に、２つの独立したR^oによって形成される環）上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、－$(CH_2)_{0\sim2}R^●$、－（ハロ$R^●$）、－$(CH_2)_{0\sim2}OH$、－$(CH_2)_{0\sim2}OR^●$、－$(CH_2)_{0\sim2}CH(OR^●)_2$、－O（ハロ$R^●$）、－CN、－$N_3$、－$(CH_2)_{0\sim2}C(O)R^●$、－$(CH_2)_{0\sim2}C(O)OH$、－$(CH_2)_{0\sim2}C(O)OR^●$、－$(CH_2)_{0\sim2}SR^●$、－$(CH_2)_{0\sim2}SH$、－$(CH_2)_{0\sim2}NH_2$、－$(CH_2)_{0\sim2}NHR^●$、－$(CH_2)_{0\sim2}NR^●_2$、－$NO_2$、－$SiR^●_3$、－$OSiR^●_3$、－$C(O)SR^●$、－（$C_{1\sim4}$直鎖または分岐鎖のアルキレン）$C(O)OR^●$、または－$SSR^●$（式中、それぞれの$R^●$は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、１つ以上のハロゲンによってのみ置換されており、独立して、$C_{1\sim4}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0\sim1}$Ph、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、５～６員の、飽和の環、部分的不飽和の環、もしくはアリール環から選択される）であってよい。R^oの飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、＝O及び＝Sが挙げられる。

【００４４】

「任意選択で置換されている」基の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、以下が挙げられる：＝O、＝S、＝NNR^*_2、＝NNHC（O）R^*、＝NNHC（O）OR^*、＝NNHS（O）$_2R^*$、＝NR^*、＝NOR^*、－O（C（R^*_2））$_{2\sim3}$O－、または－S（C（R^*_2））$_{2\sim3}$S－（式中、それぞれの独立したR^*は、水素、以下で定義するように置換されることができる$C_{1\sim6}$脂肪族、または、窒素、酸素、も

しくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、非置換の、５～６員の、飽和の環、部分的不飽和の環、もしくはアリール環から選択される）。「任意選択で置換されている」基の近接した置換可能な炭素に結合した好適な二価の置換基としては、－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2～3}$Ｏ－が挙げられる（式中、それぞれの独立したＲ＊は、水素、以下で定義するように置換されることができるＣ$_{1～6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、非置換の、５～６員の、飽和の環、部分的不飽和の環、もしくはアリール環から選択される）。

【００４５】

Ｒ＊の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$が挙げられる（式中、それぞれのＲ●は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、１つ以上のハロゲンによってのみ置換されており、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、５～６員の、飽和の環、部分的不飽和の環、もしくはアリール環である）。

【００４６】

「任意選択で置換されている」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†が挙げられる（式中、それぞれのＲ†は独立して、水素、以下で定義するように置換されることができるＣ$_{1～6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、非置換の、３～６員の、飽和の環、部分的不飽和の環、もしくはアリール環であるか、または、上の定義にかかわらず、独立して存在する２つのＲ†は、その間に入っている原子（複数可）と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、非置換の３～１２員の飽和の、部分的不飽和の、もしくはアリールの単環式環もしくは二環式環を形成する）。

【００４７】

Ｒ†の脂肪族基上の好適な置換基は独立して、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$である（式中、それぞれのＲ●は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、１つ以上のハロゲンによってのみ置換されており、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する、５～６員の、飽和の環、部分的不飽和の環、もしくはアリール環である）。Ｒ†の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、＝Ｏ及び＝Ｓが挙げられる。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「アセチル」という用語は、基－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$を指す。

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－Ｃ$_{1～20}$アルキル基を指し、アルコキシ基は、酸素原子を介して化合物の残りの部分に結合する。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、１～２０（例えば、１～１０、または１～６）個の炭素を含む、飽和の、直鎖または分枝鎖の、一価の炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は非分枝鎖（即ち、直鎖）であり、いくつかの実施形態では、アルキル基は分枝鎖である。アルキル基は、メチル、エチル、ｎ－プロピル及びイソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル及びｔｅｒｔ－ブチル、ならびにネオペンチルにより例示されるが、これらに限定されない。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、２つの水素原子を取り除くことによる、直鎖または分枝鎖の、飽和の炭化水素から誘導される飽和の二価炭化水素基

を表し、メチレン、エチレン、イソプロピレンなどにより例示される。「C_x～C_yアルキレン」という用語は、ｘ～ｙ個の炭素を有するアルキレン基を表す。ｘの例示的な値は１、２、３、４、５、及び６であり、ｙの例示的な値は２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４、１６、１８、または２０である（例えば、C_1～C_6、C_1～C_{10}、C_2～C_{20}、C_2～C_6、C_2～C_{10}、またはC_2～C_{20}アルキレン）。いくつかの実施形態では、アルキレンは、本明細書で定義されるように、１、２、３、または４個の置換基でさらに置換することができる。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、特に明記されない限り、１つ以上の炭素－炭素二重結合を含む２～２０個の炭素（例えば、２～６、または２～１０個の炭素）の、一価の、直鎖または分枝鎖の基を表し、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、及び２－ブテニルにより例示される。アルケニルは、シス及びトランスの異性体の両方を含む。本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、特に明記されない限り、１つ以上の炭素－炭素二重結合を含む２～２０個の炭素（例えば、２～６、または２～１０個の炭素）の、二価の、直鎖または分枝鎖の基を表す。

【００５２】

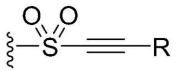
本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、炭素－炭素三重結合を含む２～２０個の炭素原子（例えば、２～４、２～６、または２～１０個の炭素）による、一価の、直鎖または分枝鎖の基を表し、エチニル及び１－プロピニルにより例示される。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「アルキニルスルホン」という用語は、構造

【００５４】

【化１１】



【００５５】

（式中、Ｒは、本明細書に記載される化学的に適した任意の置換基である）を含む基を表す。

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、－Ｎ（$R^{\dagger}$）$_2$、例えば、－ＮH_2及び－Ｎ（CH_3）$_2$を表す。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「アミノアルキル」という用語は、１個以上の炭素原子上で、１つ以上のアミノ部分により置換されているアルキル部分を表す。

本明細書に記載される「アミノ酸」という用語は、側鎖、アミノ基、及び酸性基（例えば、－CO_2Ｈまたは－SO_3Ｈ）を有する分子を指し、アミノ酸は、側鎖、アミノ基、または酸基（例えば、側鎖）により、親分子基に結合する。本明細書で使用される場合、最も広い意味における「アミノ酸」という用語は、例えば、１つ以上のペプチド結合の形成によりポリペプチド鎖に組み込まれることが可能な任意の化合物または物質を指す。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、一般構造H_2Ｎ－Ｃ（Ｈ）（Ｒ）－ＣＯＯＨを有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸は天然に存在するアミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は合成アミノ酸であり、いくつかの実施形態では、アミノ酸はＤ－アミノ酸であり、いくつかの実施形態では、アミノ酸はＬ－アミノ酸である。「標準的なアミノ酸」とは、天然に存在するペプチドで一般的に見出される、２０個の標準的なＬ－アミノ酸のいずれかを意味する。例示的なアミノ酸としては、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、任意選択で置換されているヒドロキシルノルバリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、ピロリシ

ン、セレノシステイン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンが挙げられる。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、炭素原子により形成される一価の単環式、二環式、または多環式の環系を表し、ペンダント基に結合する環は芳香族である。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フェナントレニル、及びアントラセニルである。アリール環は、安定構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素環原子にて、そのペンダント基に結合することができ、特に明記されない限り、環原子のいずれかが任意選択で置換されていてもよい。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「C_0」という用語は、結合を表す。例えば、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_5アルキレン－Ｈ）－という用語の一部は、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）－（C_0アルキレン－Ｈ）－を含み、これは、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）－Ｈ）－によってもまた表される。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「炭素環式」及び「カルボシクリル」という用語は、一価の任意選択で置換されているC_3～C_{12}単環式、二環式、または三環式の環状構造を指し、これは架橋され、縮合され、またはスピロ環式であってよく、すべての環が炭素原子により形成され、少なくとも１つの環が非芳香族である。炭素環式構造としてはシクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル基が挙げられる。カルボシクリル基の例は、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロオクチニル、１，２－ジヒドロナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インデニル、インダニル、デカリニルなどである。炭素環式環は、安定構造をもたらす任意の環原子にて、そのペンダント基に結合することができ、特に明記されない限り、環原子のいずれかが任意選択で置換されていてもよい。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「カルボニル」という用語は、Ｃ＝Ｏとして表すこともできるＣ（Ｏ）基を表す。

本明細書で使用される場合、「カルボキシル」という用語は、－CO_2H、（Ｃ＝Ｏ）（ＯＨ）、ＣＯＯＨ、もしくはＣ（Ｏ）ＯＨ、または、非プロトン化の対応基を意味する。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「シアノ」という用語は、－ＣＮ基を表す。

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、一価の飽和環式炭化水素基を表し、特に明記されない限り、これは架橋され、縮合され、または、３～８個の環炭素を有するスピロ環式であってよく、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、及びシクロヘプチルにより例示される。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」という用語は、一価の、非芳香族の、飽和の環式炭化水素基を表し、特に明記されない限り、これは架橋され、縮合され、または、３～８個の環炭素を有するスピロ環式であってよく、１つ以上の炭素－炭素二重結合を含む。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「ジアステレオマー」という用語は、互いに鏡像ではなく、互いに重ね合わせることができない立体異性体を意味する。

本明細書で使用される場合、「エナンチオマー」という用語は、少なくとも８０％（すなわち、少なくとも９０％の１つのエナンチオマー、及び最大１０％の他のエナンチオマー）、好ましくは少なくとも９０％、ならびに、より好ましくは、少なくとも９８％の光学純度または鏡像異性体過剰率（当該技術分野において標準的な方法で測定される）を有する、本発明の化合物の、それぞれ個別の光学活性形態を意味する。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「ハロアセチル」という用語は、少なくとも１つの水素がハロゲンにより置換されているアセチル基を指す。
本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、１つ以上の炭素原子上において、１つ以上の同一または異なるハロゲン部分で置換したアルキル部分を表す。
【００６５】
本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、臭素、塩素、ヨウ素、またはフッ素から選択されるハロゲンを表す。
本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも１個の炭素原子がヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、またはＳ原子）で置き換えられている本明細書で定義される「アルキル」基を指す。ヘテロ原子は、ラジカルの中央または末端に現れ得る。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキレン」という用語は、別途明記されない限り、２～２０個の炭素（例えば、２～６個または２～１０個の炭素）の二価のアルキレン直鎖基またはアルキレン分岐鎖基を表し、少なくとも１つの炭素が原子がヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、またはＳ原子）で置換されている。ヘテロ原子は、ラジカルの中央または端部に出現し得る。
【００６６】
本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つの完全な芳香環を含む一価の、単環式または多環式の環状構造を表す。すなわち、これらは単環式または多環式の環系内に４ｎ＋２個のπ電子を含み、その芳香環内にＮ、Ｏ、またはＳから選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む。例示的な非置換ヘテロアリール基は、１～１２（例えば、１～１１、１～１０、１～９、２～１２、２～１１、２～１０、または２～９）個の炭素のものである。「ヘテロアリール」という用語は、上記ヘテロ芳香族環のいずれかが１つ以上のアリールまたは炭素環式環、例えばフェニル環もしくはシクロヘキサン環に縮合した、二環式、三環式、及び四環式の基を含む。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、ピラゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、及び４－アザインドリルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール環は、安定構造をもたらす任意の環原子にて、そのペンダント基に結合することができ、特に明記されない限り、環原子のいずれかが任意選択で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、１、２、３、または４個の置換基で置換される。
【００６７】
本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、一価の、単環式、二環式または多環式の環系を表し、これは架橋され、縮合され、またはスピロ環式であってよく、少なくとも１つの環は非芳香族であり、非芳香環は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を含む。５員環は０～２個の二重結合を有し、６及び７員の環は０～３個の二重結合を有する。例示的な非置換ヘテロシクロアルキル基は、１～１２（例えば、１～１１、１～１０、１～９、２～１２、２～１１、２～１０、または２～９）個の炭素のものである。「ヘテロシクロアルキル」という用語はまた、１つ以上の炭素またはヘテロ原子が、単環式環、例えばキヌクリジニル基の２つの非隣接メンバーに架橋する、架橋多環式構造を有する複素環式化合物もまた表す。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、上記複素環式環のいずれかが１つ以上の芳香族、炭素環式、複素芳香族、または複素環式環、例えば、アリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、ピリジン環、またはピロリジン環に縮合した、二環式、三環式、及び四環式の基を含む。ヘテロシクロアルキル基の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロピロロピリジン、及びデカヒドロナフチリジニルである。ヘテロシクロアルキル環は、安定構造をもたらす任意の環原子にて、そのペンダント基に結合することができ、特に明記されない限り、環原子のいずれかが任意選択で置換されていてもよい。
【００６８】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ基を表す。
本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、１個以上の炭素原子上で、１つ以上の－ＯＨ部分により置換されたアルキル部分を表す。
【００６９】
本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、本発明のいずれか化合物の、任意の互変異性体、立体異性体、アトロプ異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを意味する。本発明の化合物は１つ以上のキラル中心または二重結合を有することができ、それゆえに、立体異性体、例えば二重結合異性体（すなわち幾何Ｅ／Ｚ異性体）、またはジアステレオマー（例えば、エナンチオマー（すなわち（＋）もしくは（－））、もしくはｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体）として存在することが認識されている。本発明によれば、本明細書に図示される化学構造、すなわち本発明の化合物は、すべての対応する立体異性体、すなわち、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、またはジアステレオ異性的に純粋な形態）とエナンチオマー及び立体異性体の混合物、例えば、ラセミ化合物との両方を包含する。本発明の化合物の、エナンチオマー及び立体異性体の混合物は典型的には、周知の方法、例えばキラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩複合体としての化合物の結晶化、または、化合物のキラル溶媒中での結晶化により、構成成分であるエナンチオマーまたは立体異性体に展開することができる。エナンチオマー及び立体異性体は、周知の不斉合成法により、立体異性的または鏡像異性的に純粋な中間体、試薬、及び触媒からもまた得ることができる。
【００７０】
本明細書で使用される場合、「リンカー」という用語は、第１の部分（例えば、大環状部分）を第２の部分（例えば、架橋基）に接続する、二価の有機部分を指す。いくつかの実施形態では、リンカーにより、以下の実施例、及び本明細書で提供されるＲａｓ－ＲＡＦ破壊アッセイプロトコールにおいて、２μＭ以下のＩＣ５０を達成可能となる化合物がもたらされる。
【００７１】
本バイオケミカルアッセイの目的は、試験化合物が、ヌクレオチドを積載したＲａｓアイソフォームとサイクロフィリンＡとの間での３元複合体形成を容易にする能力を測定することであり、得られる３元複合体は、ＢＲＡＦ^{RBD}構築物への結合を破壊し、ＲＡＦエフェクターを介してのＲａｓシグナル伝達を阻害する。
【００７２】
２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．３）、０．００２％のＴｗｅｅｎ２０、０．１％のＢＳＡ、１００ｍＭのＮａＣｌ、及び５ｍＭの$MgCl_2$を含むアッセイ緩衝液内で、タグなしサイクロフィリンＡ、Ｈｉｓ６－Ｋ－Ｒａｓ－ＧＭＰＰＮＰ（または他のＲａｓバリアント）、ならびにＧＳＴ－ＢＲＡＦ^{RBD}を、それぞれ２５μＭ、１２．５ｎＭ、及び５０ｎＭの終濃度にて、３８４ウェルアッセイプレートで組み合わせる。化合物は、３０μＭの終濃度から開始する、１０点３倍希釈系列としてプレートウェルに存在する。２５℃で３時間のインキュベーションの後、抗Ｈｉｓ　Ｅｕ－Ｗ１０２４と抗ＧＳＴアロフィコシアニンの混合物を、それぞれ１０ｎＭ及び５０ｎＭの終濃度にてアッセイ試料ウェルに添加し、反応物をさらに１．５時間インキュベートする。ＴＲ－ＦＲＥＴシグナルを、マイクロプレートリーダー（励起３２０ｎｍ、蛍光６６５／６１５ｎｍ）で読み取る。Ｒａｓ：ＲＡＦ複合体の破壊を促進する化合物は、ＤＭＳＯ対照ウェルに対して、ＴＲ－ＦＲＥＴ比率の低下を誘発するものとして同定される。
【００７３】
いくつかの実施形態では、リンカーは、２０個以下の直鎖原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、１５個以下の直鎖原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、１０個以下の直鎖原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは５００ｇ／ｍｏｌ未満の分子量を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは４００ｇ／ｍｏｌ未満の分子量を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは３００ｇ／ｍｏｌ未満の分子量

を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは２００ｇ／ｍｏｌ未満の分子量を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは１００ｇ／ｍｏｌ未満の分子量を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは５０ｇ／ｍｏｌ未満の分子量を有する。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、化合物が有し得る、すべての可能な異なる異性体形態、及び構造形態（例えば、本明細書で記載される任意の式の化合物）、特に、アトロプ異性体を含む、基本的な分子構造のすべての可能な立体化学異性形態及び構造異性体形態、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、または配座異性体を指す。本発明のいくつかの化合物は、異なる互変異性形態で存在することができ、後者のものはすべて、本発明の範囲に含まれる。

【００７５】

本明細書で使用される場合、「スルホニル」という用語は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－基を表す。

本明細書で使用される場合、「チオカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｓ）－基を指す。

【００７６】

本明細書に記載される特定の化合物は、例えば塩形態、保護形態、プロドラッグ形態、エステル形態、異性体形態（例えば、光学または構造異性体）、同位体形態などといった、さまざまな形態のいずれかで提供または利用することができることを、本開示を読む当業者は理解するであろう。いくつかの実施形態では、特定の化合物への言及は、当該化合物の特定の形態に関連し得る。いくつかの実施形態では、特定の化合物への言及は、任意の形態におけるその化合物に関連し得る。いくつかの実施形態では、例えば、化合物の単一の立体異性体の調製物は、化合物のラセミ混合物とは異なる化合物の形態と考えられ得、化合物の特定の塩は、化合物の別の塩形態とは異なる形態と考えられ得、二重結合の１つの構造異性体（（Ｚ）または（Ｅ））を含む調製物は、二重結合の他の構造異性体（（Ｅ）または（Ｚ））を含むものとは異なる形態であると考えられ得、１つ以上の原子が、参照調製物中に存在するものとは異なる同位体である調製物は、異なる形態であると考えられ得る。

【発明を実施するための形態】

【００７７】

化合物

Ｒａｓ阻害剤を本明細書で提供する。これらのＲａｓ阻害剤は、Ｒａｓ（ＯＮ）を標的とし、すなわち、Ｒａｓ（ＯＮ）に選択的に結合するか、またはＲａｓ（ＯＮ）を阻害する（例えば、ＧＤＰが結合した不活性状態のＲａｓに対して選択的である）。本明細書で使用される場合、「ＲＡＳ（ＯＮ）阻害剤」という用語は、ＧＴＰが結合した活性状態のＲＡＳを標的にする、すなわち、これに選択的に結合する、または、これを選択的に阻害する（例えば、ＧＤＰが結合した不活性状態のＲＡＳよりも選択的である）阻害剤を指す。ＧＴＰが結合した活性状態のＲＡＳの阻害としては、例えば、ＧＴＰが結合した活性状態のＲＡＳからの発がん性シグナル伝達の阻害が挙げられる。いくつかの実施形態では、ＲＡＳ（ＯＮ）阻害剤は、ＧＴＰが結合した活性状態のＲＡＳに選択的に結合する、及び、これを選択的に阻害する阻害剤である。特定の実施形態では、ＲＡＳ（ＯＮ）阻害剤もまた、（例えば、ＧＴＰが結合した活性状態のＲＡＳよりも、低い親和性、または阻害定数で）ＧＤＰが結合した不活性状態のＲＡＳに結合することができる、または、これを阻害することができる。いくつかの実施形態では、ＲＡＳ（ＯＮ）阻害剤は、８００～１１００Ｄａ（両端を含む）の分子量を有する。したがって、例えば、「ＫＲＡＳ（ＯＮ）阻害剤」という用語は、その、ＧＤＰ結合「オン」位置において、ＫＲＡＳに結合する任意の阻害剤を指す。「ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}（ＯＮ）阻害剤」は、ＫＲＡＳのＧ１２Ｃ変異体に選択的に結合するか、またはそれを標的とするＫＲＡＳ阻害剤である。ＲＡＳ（ＯＮ）阻害剤の非限定的な例（その一部はＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}（ＯＮ）阻害剤である）は、ＷＯ２０２１０９１９８２、ＷＯ２０２１０９１９６７、ＷＯ２０２１０９１９５６、及びＷＯ２０２０１３２５９７に提供される。

【００７８】
本明細書で使用される場合、「ＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤」という用語は、ＧＤＰが結合した不活性状態のＲＡＳを標的にする、すなわち、これに選択的に結合する、または、これを選択的に阻害する（例えば、ＧＴＰが結合した活性状態のＲＡＳよりも選択的である）阻害剤を指す。ＧＤＰが結合した不活性状態のＲＡＳの阻害としては、例えば、ＧＤＰのＧＴＰによる交換を阻害することによって不活性状態を隔離することで、ＲＡＳの、活性な立体配座の適合を阻害することが挙げられる。特定の実施形態では、ＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤もまた、（例えば、ＧＤＰが結合した不活性状態のＲＡＳよりも、低い親和性、または阻害定数で）ＧＴＰが結合した活性状態のＲＡＳに結合することができる、または、これを阻害することができる。いくつかの実施形態では、ＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤は、７００Ｄａを下回る分子量を有する。いくつかの実施形態では、ＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤は、７００Ｄａを下回る分子量を有する。したがって、例えば「ＫＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤」という用語は、その、ＧＤＰ結合「オフ」位置において、ＫＲＡＳに結合する任意の阻害剤を指す。「ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}（ＯＦＦ）阻害剤」は、ＫＲＡＳのＧ１２Ｃ変異体に選択的に結合するか、またはそれを標的とするＫＲＡＳ阻害剤である。ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}（ＯＦＦ）阻害剤は当該技術分野で公知であり、非限定的な例としては、アダグラシブ及びソトラシブが挙げられる。さらなるＫＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤が本明細書で提供される。

【００７９】
「阻害剤」という用語は、生体分子（例えば、タンパク質）が、反応を完了または開始しないようにする化合物または剤（例えば、ペプチド、抗体）を意味する。阻害剤は、競合的、不競合的、または非競合的手段により、反応を阻害することができる。

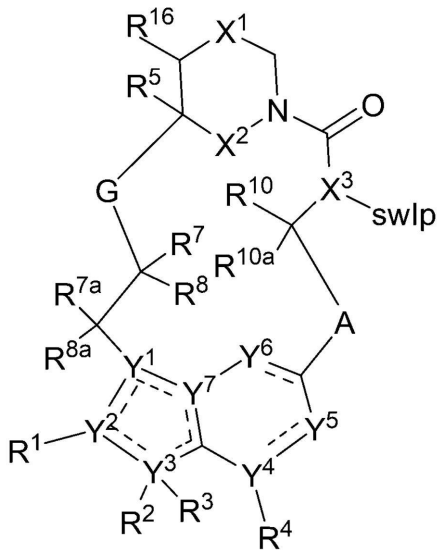
【００８０】
本明細書に記載されるアプローチは、合成リガンドと通常の生理学的条件下で相互作用しない２つの細胞内タンパク質：目的の標的タンパク質（例えば、Ｒａｓ）、及び、細胞内で広範に発現するサイトゾルシャペロン（プレゼンタータンパク質）（例えば、サイクロフィリンＡ）との間での、高親和性の３成分複合体の形成を必要とする。より具体的には、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＲａｓの阻害剤は、Ｒａｓタンパク質と、広範に発現するサイトゾルシャペロンのサイクロフィリンＡ（ＣＹＰＡ）との間で、高親和性のトリ複合体の形成を駆動することにより、Ｒａｓ中での新規の結合ポケットを誘導する。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物及びそれらが形成する複合体により、Ｒａｓでの阻害効果が影響を受ける一方法は、発がん性シグナルを伝播するのに必要であるＲａｓと、ＲＡＦなどの下流エフェクター分子との間での相互作用部位の立体閉塞によるものであると、本発明者らは考えている。

【００８１】
理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物の、Ｒａｓ及びシャペロンタンパク質（例えばサイクロフィリンＡ）との非共有相互作用が、Ｒａｓ活性の阻害に寄与し得ると、本発明者らは仮定している。例えば、ファン・デル・ワールス相互作用、疎水相互作用、親水相互作用、及び水素結合相互作用、ならびにこれらの組み合わせが、本発明の化合物が複合体を形成し、Ｒａｓ阻害剤として作用する能力に寄与し得る。したがって、さまざまなＲａｓタンパク質（例えば、野生型ＲａｓもしくはＲａｓ^{ａｍｐ}、またはＫ－Ｒａｓ、Ｎ－Ｒａｓ、Ｈ－Ｒａｓ、及び位置１２、１３、及び６１におけるこれらの変異体、例えば、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１３Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及びＱ６１Ｌ、ならびに本明細書に記載される他のもの、ならびにＲａｓタンパク質の組み合わせ）が、本発明の化合物により阻害され得る。

【００８２】
したがって、式Ｉａの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供される：

【００８３】

【化１２】



式Ｉａ

【００８４】

（式中、点線は０、１、２、３、または４個の非隣接二重結合を示し；

Ａは、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニレンであり；

Ｇは、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルケニレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または３～８員のヘテロアリーレンであり；

ｓｗＩｐ（スイッチＩ／Ｐ－ループ）は、Ｒａｓタンパク質のスイッチＩ結合ポケットと、Ｐ－ループの残基１２または１３の両方に非共有結合する有機部分であり（例えば、参照により本明細書に組み込まれている、Ｊｏｈｎｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２９２：１２９８１－１２９９３（２０１７）を参照されたい）；

Ｘ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン、ＮＲ、Ｏ、またはＳ（Ｏ）$_n$であり；

Ｘ^{2}はＯまたはＮＨであり；

Ｘ^{3}はＮまたはＣＨであり；

ｎは、０、１、または２であり；

Ｒは、水素、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｓ（Ｏ）Ｒ’、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、またはＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；

それぞれのＲ’は独立して、Ｈまたは任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；

Ｙ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり；

Ｙ^2、Ｙ^3、Ｙ^4、及びＹ^{7}は独立して、ＣまたはＮであり；

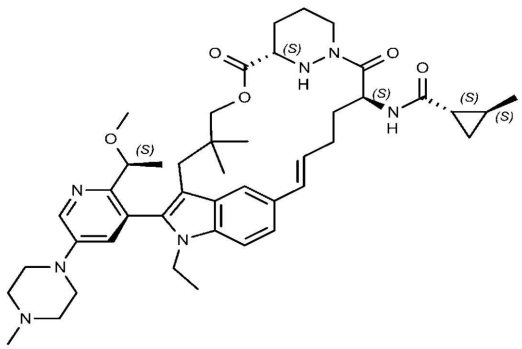
Ｙ^{5}は、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；

Ｙ^{6}は、Ｃ（Ｏ）、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル

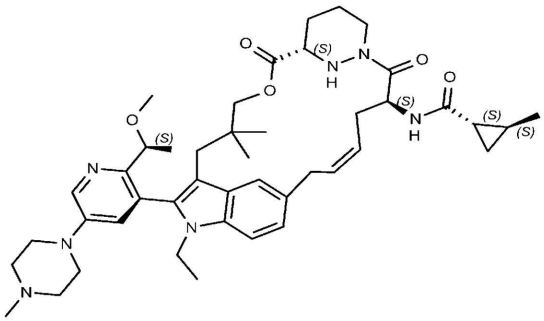
、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであるか、あるいは、
R^1とR^2は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^2は、存在しないか、水素、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；
R^3は存在しないか、あるいは
R^2とR^3は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^4は存在しないか、水素、ハロゲン、シアノ、または、１～３個のハロゲンで任意選択で置換されているメチルであり；
R^5は、水素、ハロゲンで任意選択で置換されているC_1～C_4アルキル、シアノ、ヒドロキシ、またはC_1～C_4アルコキシ、シクロプロピル、またはシクロブチルであり；
R^6は水素またはメチルであり；R^7は水素、ハロゲン、または、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであるか、あるいは、
R^6とR^7は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^8は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルコキシ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、
R^7とR^8は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、C＝C$R^{7'}R^{8'}$；C＝N（OH）、C＝N（O－C_1～C_3アルキル）、C＝O、C＝S、C＝NH、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{7a}とR^{8a}は独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであるか、または、それらが結合する炭素と組み合わさり、カルボニルを形成し；
$R^{7'}$は、水素、ハロゲン、または任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルであり；$R^{8'}$は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルコキシ、任意選択で置換されているC_1～C_3アルキル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、
$R^{7'}$と$R^{8'}$は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{10}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C_1～C_3アルコキシ、またはC_1～C_3アルキルであり；
R^{10a}は、水素またはハロであり；
R^{16}は、水素またはC_1～C_3アルキルである）；
ここで、いくつかの実施形態では、

ｉ．化合物は、
【００８５】
【化１３】



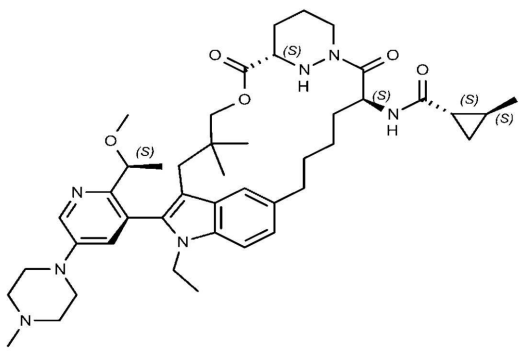
実施例Ａ、

【００８６】
【化１４】



実施例Ｂ、

【００８７】
もしくは
【００８８】
【化１５】



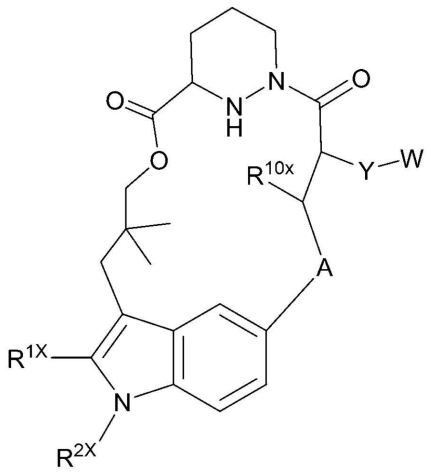
実施例Ｃ

【００８９】
ではないか；
または

ｉｉ．Ｗがシクロプロピルである場合、その化合物は、式Ｘの化合物ではなく、式Ｘは、

【００９０】

【化１６】



（式Ｘ）

【００９１】

（式中、Ｒ^{1X}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～１５員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2x}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；

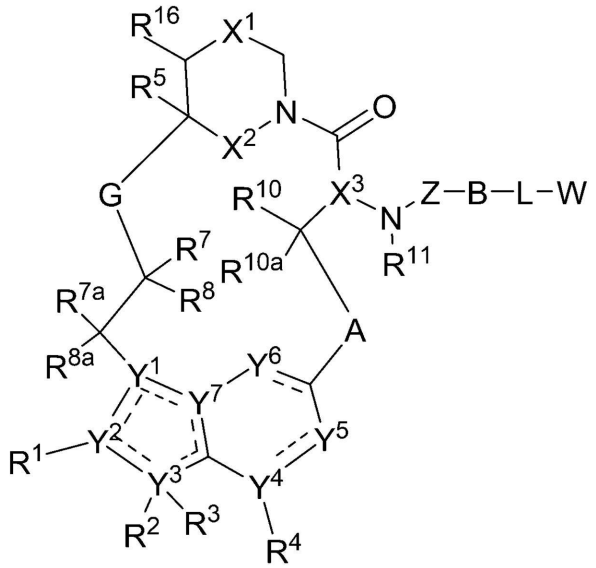
Ｙは、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＣＨ$_3$－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＳ（Ｏ）－、－ＮＨＳ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－である）である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、式Ｉｂの構造を有する：

【００９３】

【化１７】



式Ｉｂ

【００９４】
（式中、点線は０、１、２、３、または４個の非隣接二重結合を示し；
Ａは、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニレンであり；
Ｂは存在しないか、－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－Ｏ－、－ＣＨ（Ｒ^9）－、または＞Ｃ＝ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$（式中、炭素は、－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；
Ｇは、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルケニレン、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^6）－（式中、Ｃは－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ^8）－に結合している）、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレン、または３～８員のヘテロアリーレンであり；
Ｌは存在しないか、またはリンカーであり；
Ｗは、水素、シアノ、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアミド、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$グアニジノアルキル、Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１０員のシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている３～１０員のヘテロアリールであり；
Ｚは－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり；
Ｘ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン、ＮＲ、Ｏ、またはＳ（Ｏ）$_n$であり；
Ｘ^{2}はＯまたはＮＨであり；
Ｘ^{3}はＮまたはＣＨであり；
ｎは、０、１、または２であり；

Ｒは、水素、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｓ（Ｏ）Ｒ’、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、またはＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；

それぞれのＲ’は独立して、Ｈまたは任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；

Ｙ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり；

Ｙ^2、Ｙ^3、Ｙ^4、及びＹ^{7}は独立して、ＣまたはＮであり；

Ｙ^{5}は、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；

Ｙ^{6}は、Ｃ（Ｏ）、ＣＨ、ＣＨ$_2$、またはＮであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであるか、あるいは、

Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{2}は、存在しないか、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；Ｒ^{3}は存在しないか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{4}は存在しないか、水素、ハロゲン、シアノ、または、１～３個のハロゲンで任意選択で置換されているメチルであり；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲンで任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、シアノ、ヒドロキシ、またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、シクロプロピル、またはシクロブチルであり；

Ｒ^{6}は水素またはメチルであり；Ｒ^{7}は水素、ハロゲン、または、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであるか、あるいは、

Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

Ｒ^{7}とＲ^{8}は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、Ｃ＝ＣＲ^7’Ｒ^8’；Ｃ＝Ｎ（ＯＨ）、Ｃ＝Ｎ（Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｃ＝ＮＨ、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{7a}とＲ^{8a}は独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであるか、または、それらが結合する炭素と組み合わさり、カルボニルを形成し；

Ｒ^7’は、水素、ハロゲン、または任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり；Ｒ^8’は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置

換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリール、または、任意選択で置換されている６～１０員のアリールであるか、あるいは、

$R^{7'}$と$R^{8'}$は、それらが結合する炭素原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{9}は、水素、Ｆ、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_6ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；

R^{9}とＬは、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

$R^{9'}$は、水素または任意選択で置換されているC_1～C_6アルキルであり；

R^{10}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C_1～C_3アルコキシ、またはC_1～C_3アルキルであり；

R^{10a}は、水素またはハロであり；

R^{11}は、水素またはC_1～C_3アルキルであり；

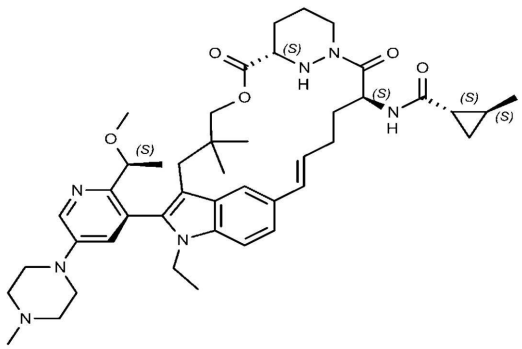
R^{16}は、水素またはC_1～C_3アルキルである）；

ここで、いくつかの実施形態では：

ｉ．化合物は、

【００９５】

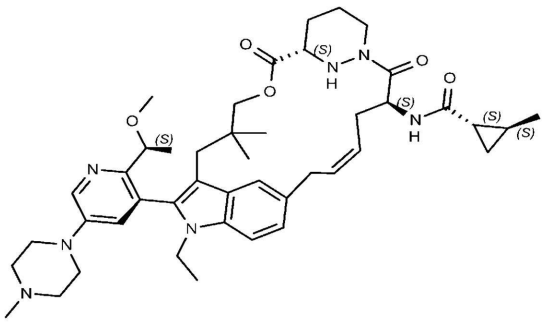
【化１８】



実施例Ａ、

【００９６】

【化１９】

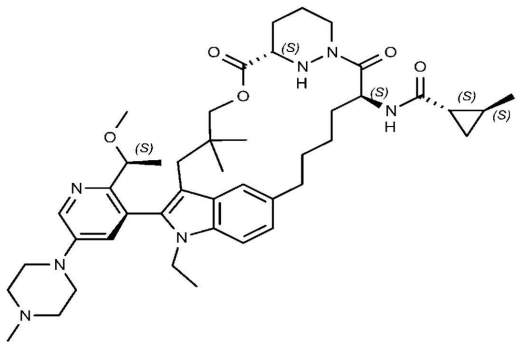


実施例Ｂ、

【００９７】

もしくは

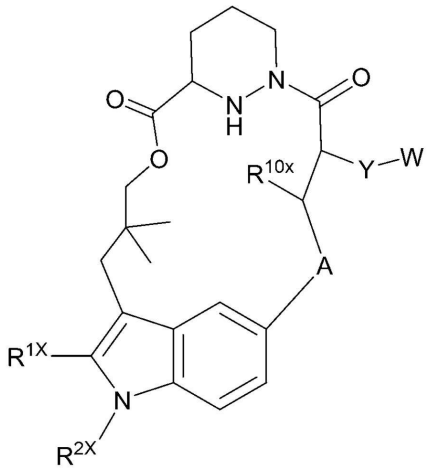
【００９８】
【化２０】



実施例Ｃ

【００９９】
ではないか；
または
ｉｉ．Ｗがシクロプロピルである場合、その化合物は、式Ｘの化合物ではなく、式Ｘは、

【０１００】
【化２１】



（式Ｘ）

【０１０１】
（式中、Ｒ^{1X}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～１５員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{2x}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；

Ｙは、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＣＨ$_3$－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＳ（Ｏ）－、－ＮＨＳ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ－である）である。

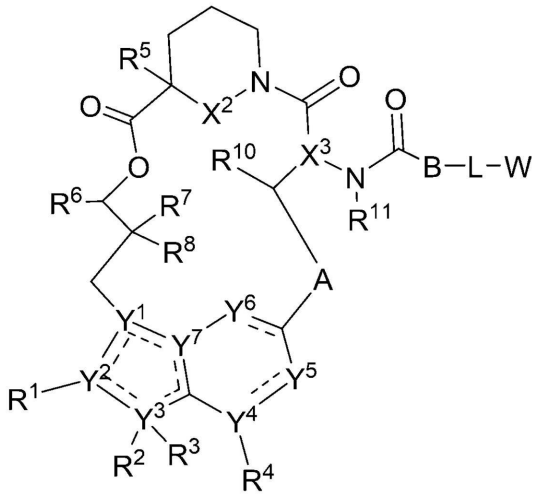
【０１０２】

いくつかの実施形態では、Ｚは－Ｃ（Ｏ）－である。

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、式Ｉｃの構造を有する：

【０１０３】

【化２２】



式Ｉｃ

【０１０４】

（式中、Ｙ^{5}及びＹ^{6}は独立して、ＣＨまたはＮであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；Ｒ^{3}は存在しないか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；

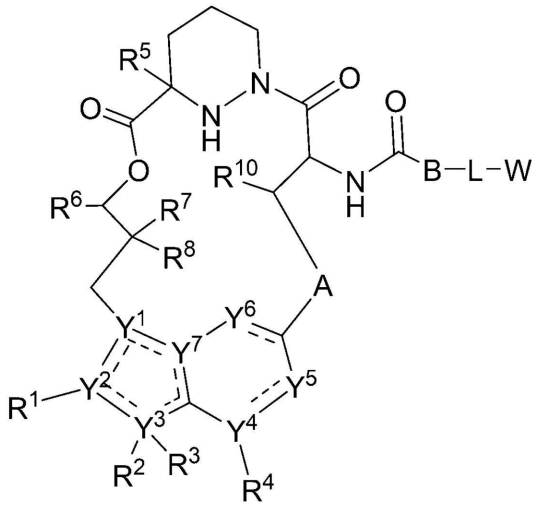
Ｒ^{10}は、水素、ヒドロキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルである）。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、式Ｉｄの構造を有する：

【０１０６】

【化２３】



式Ｉｄ

【０１０７】

（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；

Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；

Ｙ^{5}及びＹ^{6}は独立して、ＣＨまたはＮであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；Ｒ^{3}は存在しないか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{10}は、水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）。

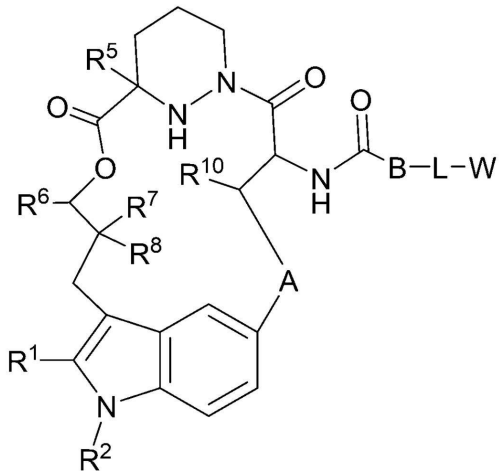
【０１０８】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、式Ｉｅの構造

を有する：

【０１０９】

【化２４】



式Ｉｅ

【０１１０】

（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；

Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；

Ｒ^{2}は、水素、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６員のアリール、任意選択で置換されている５または６員のヘテロアリールであり；Ｒ^{3}は存在しないか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキルを形成し；

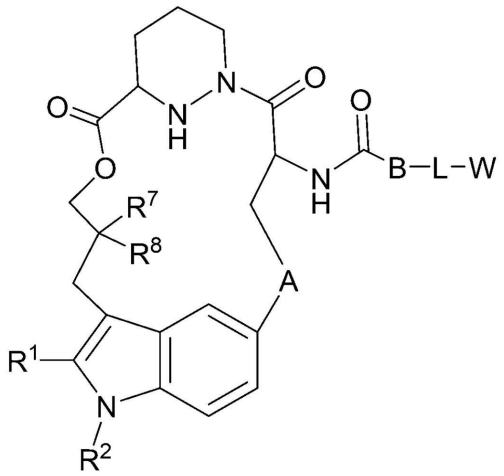
Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{10}は、水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、式Ｉｆの構造

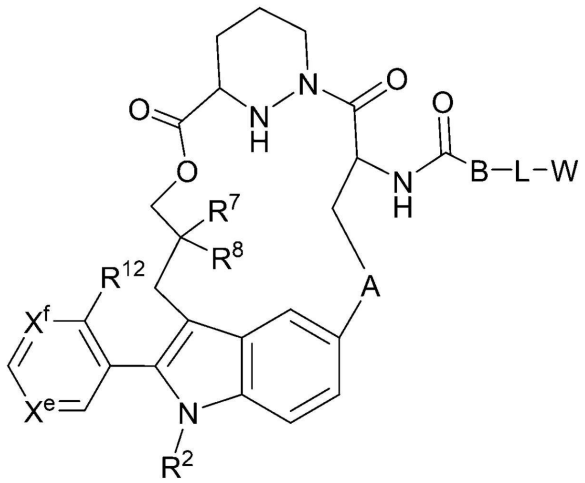
を有する：
【０１１２】
【化２５】



式Ｉｆ

【０１１３】
（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；
Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{1}は、シアノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたは３～６員のシクロアルキルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルである）。
【０１１４】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、任意選択で置換されている、５～１０員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、任意選択で置換されている６員のアリール、または任意選択で置換されている６員のヘテロアリールである。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、式Ｉｇの構造を有する：
【０１１６】

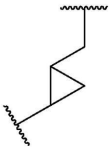
【化２６】



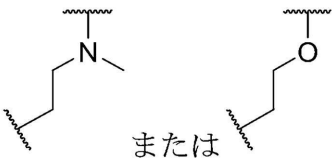
式Ｉｇ

【０１１７】
（式中、Ｂは存在しないか、－ＣＨ（Ｒ^{9}）－（式中、炭素は、－ＮＨＣ（Ｏ）－のカルボニル炭素に結合する）、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６員のアリーレン、または５～６員のヘテロアリーレンであり；
Ｗは、水素、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$グアニジノアルキル、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～８員のヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたは３～６員のシクロアルキルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{9}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、または、任意選択で置換されている３～７員のヘテロシクロアルキルであり；
Ｘ^{e}は、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{17}であり；
Ｘ^{f}はＮまたはＣＨであり；
Ｒ^{12}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり；
Ｒ^{17}は、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールである）。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、メチルである。
いくつかの実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているＣ$_{3}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、Ａは、

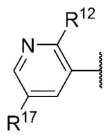
【０１１９】
【化２７】



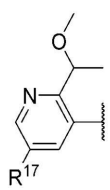
【０１２０】
である。
いくつかの実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_4$アルケニレンである。いくつかの実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているＣ$_3$アルケニレンである。いくつかの実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているＣ$_2$ヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、Ａは、
【０１２１】
【化２８】



【０１２２】
である。
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、
【０１２３】
【化２９】

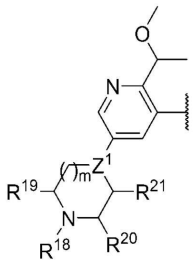


【０１２４】
である。
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、
【０１２５】
【化３０】

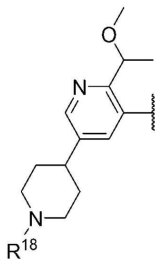


【０１２６】

である。
いくつかの実施形態では、R^1は、
【０１２７】
【化３１】

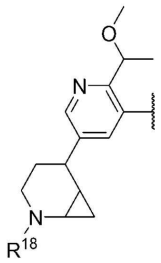


【０１２８】
である
（式中、Z^1は、ＮまたはＣＨであり、
ｍは１または２であり；
R^{18}、R^{19}、R^{20}、及びR^{21}は、それぞれ独立して、水素、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_6ヘテロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキル、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルケニル、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールであるか、または
R^{18}とR^{20}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキルまたは任意選択で置換されている３～８員のヘテロシクロアルキルを形成するか、または
R^{20}とR^{21}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている３～８員のヘテロシクロアルキルを形成するか、または
R^{19}とR^{20}は、それらが結合する原子と組み合わさり、任意選択で置換されている４～８員のヘテロシクロアルキルを形成する）。
【０１２９】
いくつかの実施形態では、R^1は、
【０１３０】
【化３２】

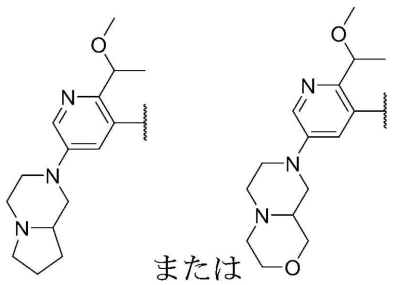


【０１３１】
である。
いくつかの実施形態では、R^1は、
【０１３２】

【化３３】



【０１３３】
である。
いくつかの実施形態では、R^{18}は、メチルである。
いくつかの実施形態では、R^{1}は、
【０１３４】
【化３４】



【０１３５】
である。
いくつかの実施形態では、Ｂは－ＣＨＲ^{9}－である。いくつかの実施形態では、R^{9}は、任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル、または、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｂは、任意選択で置換されている６員のアリーレンである。いくつかの実施形態では、Ｂは存在しない。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、リンカーは、式ＩＩの構造を有する：
$A^{1}-(B^{1})_{f}-(C^{1})_{g}-(B^{2})_{h}-(D^{1})-(B^{3})_{i}-(C^{2})_{j}-(B^{4})_{k}-A^{2}$
式ＩＩ
（式中、A^{1}は、リンカーとＢとの間の結合であり；A^{2}は、Ｗとリンカーとの間の結合であり；B^{1}、B^{2}、B^{3}、及びB^{4}はそれぞれ独立して、任意選択で置換されているC_1～C_2アルキレン、任意選択で置換されているC_1～C_3ヘテロアルキレン、Ｏ、Ｓ、及びＮR^{N}から選択され；R^{N}は、水素、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキル、任意選択で置換されているC_1～C_3シクロアルキル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルケニル、任意選択で置換されているC_2～C_4アルキニル、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている６～１０員のアリール、または、任意選択で置換されているC_1～C_7ヘテロアルキルであり；C^{1}及びC^{2}はそれぞれ独立して、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、またはホスホリルから選択され；ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、及びｋはそれぞれ独立して、０または１であり；D^{1}は、任意選択で置換されているC_1～C_{10}アルキレン、任意選択で置換されている

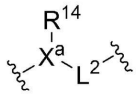
Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン、任意選択で置換されているＣ２～Ｃ１０アルキニレン、任意選択で置換されている３～１４員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリーレン、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている６～１０員のアリーレン、任意選択で置換されているＣ２～Ｃ１０ポリエチレングリコレン、もしくは、任意選択で置換されているＣ１～Ｃ１０ヘテロアルキレン、または、Ａ１－（Ｂ１）ｆ－（Ｃ１）ｇ－（Ｂ２）ｈ－を－（Ｂ３）ｉ－（Ｃ２）ｊ－（Ｂ４）ｋ－Ａ２に結合させる化学結合である）。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、リンカーは非環式である。いくつかの実施形態では、リンカーは、式ＩＩａの構造を有する：

【０１３８】

【化３５】



式ＩＩａ

【０１３９】

（式中、Ｘａは存在しないか、またはＮであり、

Ｒ１４は存在しないか、水素、任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキル、または、任意選択で置換されているＣ１～Ｃ３シクロアルキルであり；

Ｌ２は存在しないか、－Ｃ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、任意選択で置換されているＣ１～Ｃ４アルキレン、または任意選択で置換されているＣ１～Ｃ４ヘテロアルキレンであり、

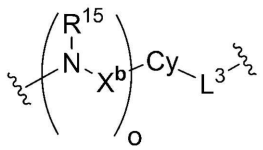
Ｘａ、Ｒ１４、またはＬ２のうちの少なくとも１つが存在する）。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、リンカーは環状基であるか、環状基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、式ＩＩｂの構造を有する：

【０１４１】

【化３６】



式ＩＩｂ

【０１４２】

（式中、ｏは０または１であり；

Ｘｂは、Ｃ（Ｏ）またはＳＯ２であり；

Ｒ１５は、水素または任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキルであり；

Ｃｙは、任意選択で置換されている３～８員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～８員のヘテロシクロアルキレン、任意選択で置換されている６～１０員のアリーレン、または任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリーレンであり；

Ｌ３は存在しないか、－Ｃ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、任意選択で置換されているＣ１～Ｃ４アルキレン、または任意選択で置換されているＣ１～Ｃ４ヘテロアルキレンである）。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、リンカーは存在しない。

いくつかの実施形態では、Ｗは水素である。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているシクロプロピル、任意選択で置換されているシクロブチル、任意選択で置換されているシクロペンチル、任意選択で置換されているシクロヘキシル、任意選択で置換されているピペリジン、任意選択で置換されているピペラジン、任意選択で置換されているピリジン、または、任意選択で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているアミノである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているアミドである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているC_1～C_4アルコキシである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているC_1～C_4アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているC_1～C_4ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているC_1～C_4アミノアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているC_1～C_4ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されているC_1～C_4グアニジノアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、C_0～C_4アルキル、任意選択で置換されている３～１１員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されている、３～１０員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されている、３～１０員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｗは、任意選択で置換されている、６～１０員のアリールである。

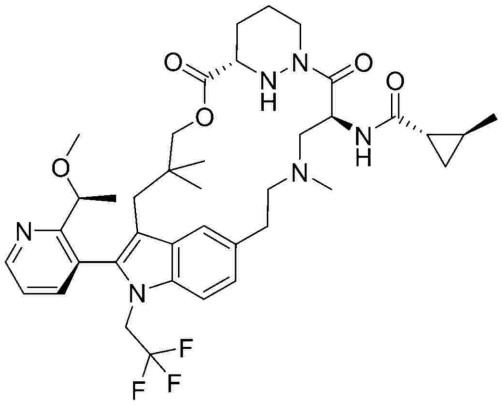
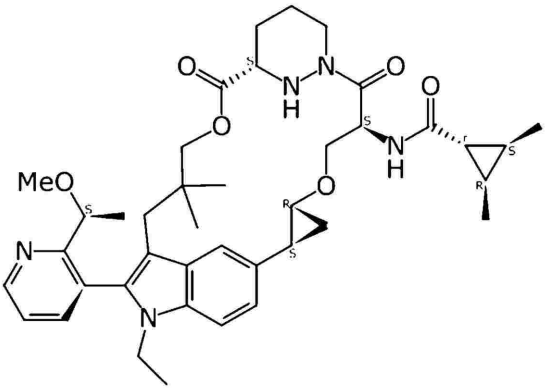
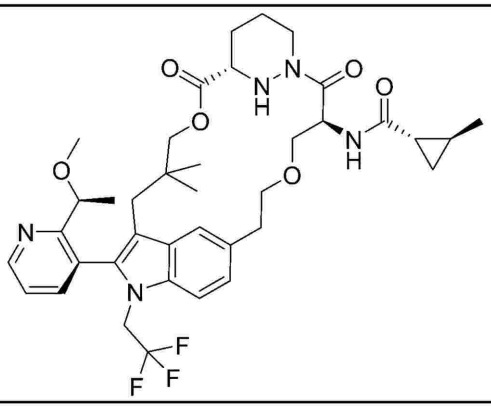
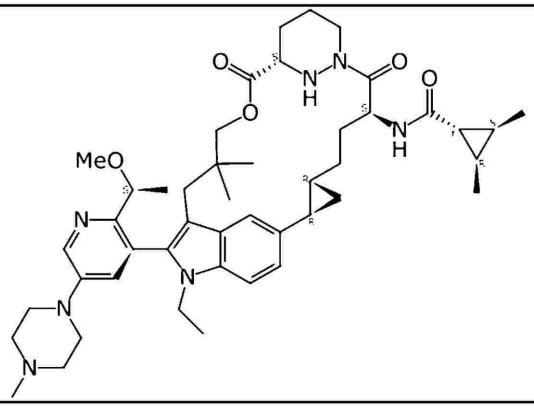
【０１４４】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は表１から選択されるか、または、その薬学的に許容される塩もしくは立体異性体である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、表１、またはその薬学的に許容される塩もしくはアトロプ異性体から選択される。

【０１４５】

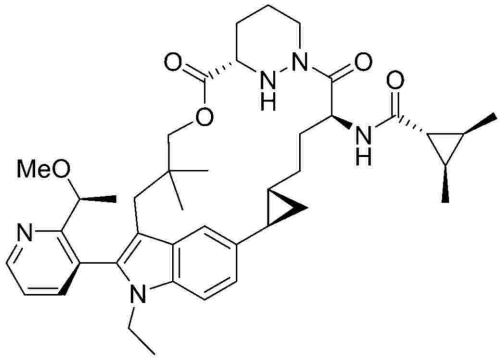
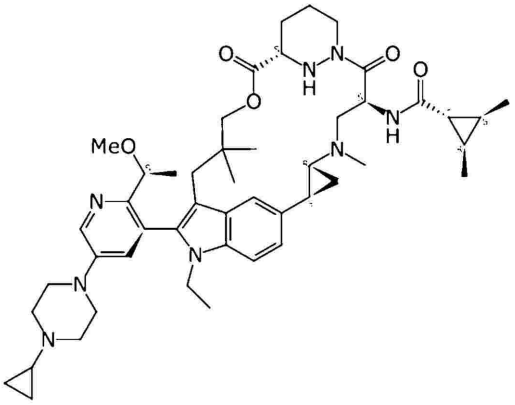
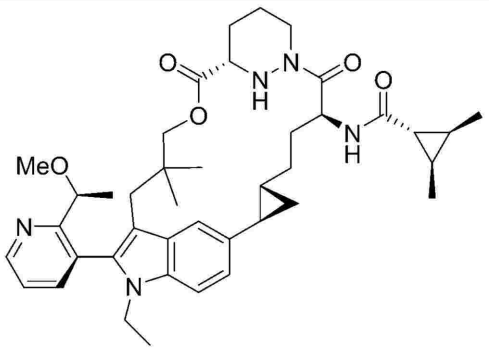
【表１－１】

表１：本発明の特定の化合物

実施例番号	構造	実施例番号	構造
A1		A5	
A2		A6	

【０１４６】

【表１－２】

A3		A7	
A4			

いくつかの化合物は、結合を平坦またはくさび形として示すことに留意されたい。場合によっては、立体異性体の相対立体化学は決定されている。場合によっては絶対立体化学が決定されている。前述の表の化合物のすべての立体異性体が、本発明により想倒される。特定の実施形態では、前述の表の化合物のアトロプ異性体が想倒される。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野において既知であるものと比較して、経口バイオアベイラビリティ（％Ｆ）が改善されている。経口バイオアベイラビリティを測定する方法は当該技術分野において既知であり、そのような方法の１つを以下に提供する：

経口バイオアベイラビリティは、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおいて決定することができる。試験化合物の静脈内（ＩＶ）ボーラス投与及び強制経口投与（ＰＯ）投与後、約３０μＬの全血試料を、K_2ＥＤＴＡを含むチューブに所定の時点で収集する。血液試料を４６００ｒｐｍで４℃にて約５分間遠心分離して、血漿試料をバイオアナリシス前に－８０℃にて保存する。血漿試料を、タンパク質沈殿によって抽出し、例えば、エレクトロスプレー正イオン化法を用いて、タンデム質量分析法（ＬＣ　ＭＳ／ＭＳ）、例えば、ＡＰＩ　５５００システムによって分析する。

【０１４８】

ＰＫパラメータはすべて、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎを用いたノンコンパートメント解析による経時的血漿中濃度データから導出することができる。バイオアベイラビリティ（Ｆ％、％Ｆとも）は、以下の式を用いて推定する：

【０１４９】

【数１】

$$F\% = \frac{AUC_{inf,PO}}{AUC_{inf,IV}} \cdot \frac{\text{用量}_{IV}}{\text{用量}_{PO}}$$

$AUC_{inf,PO}$は、ＰＯ投与後のゼロ時間から無限大までの経時的血漿中濃度下面積である。
$AUC_{inf,IV}$は、ＩＶ投与後のゼロ時間から無限大までの経時的血漿中濃度下面積である。
$Dose_{IV}$は、ＩＶ投与の総用量である。
$Dose_{PO}$は、ＰＯ投与の総用量である。

【０１５０】
一般に、３０％を超えるＦ％（または％Ｆ）値が好ましく、５０％を超える値がより好ましい。
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野において既知のものと比較して、１つ以上の特定のＲａｓ変異体に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも選択性がある。このような選択性を測定する方法は、Ｒａｓ－Ｒａｆ結合アッセイなど、当該技術分野で既知であり、そのプロトコールを以下の実施例に提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12C}$に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも選択性がある。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12D}$に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも選択性がある。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12V}$に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも選択性がある。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12D}$に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも選択性がある。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$NRAS^{Q61K}$に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも選択性がある。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12D}$及び$KRAS^{G12V}$に対して、他のＲａｓ変異体及び野生型よりも選択性がある。本発明の化合物はまた、本明細書に開示した他のＲＡＳ変異体、またはそれらの組み合わせに関して、より高い選択性を示し得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、上記のＲａｓ－Ｒａｆ結合アッセイにおいて、本明細書に記載される１つ以上のＲａｓ変異体に対して３０ｎｍ未満のＩＣ５０値を示す。

【０１５１】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野において既知のものと比較して、１つ以上の特定のＲａｓ変異体に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも効力がある。このような効力を測定する方法は、ｐＥＲＫアッセイなど、当該技術分野で既知であり、そのプロトコールを以下の実施例に提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12D}$に対して、当該技術分野で既知のものよりも高い効力を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12V}$に対して、当該技術分野で既知のものよりも高い効力を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12C}$に対して、当該技術分野で既知のものよりも高い効力を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、$KRAS^{G12D}$と$KRAS^{G12V}$の両方に関して、当該技術分野で既知のものよりも高い効力を示す。本発明の化合物はまた、本明細書で開示される他のＲＡＳ変異体、またはそれらの組み合わせに対してより高い効力を示し得る。

【０１５２】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野において既知のものと比較して、１つ以上の特定のＲａｓ変異体に対して、他のＲａｓ変異体または野生型よりも、細胞生存能に関してより大きな有害効果を示す。細胞生存能を測定する方法は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ測定法など、当該技術分野で既知であり、そのプロトコールを以下の実施例に提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野で既知のものと比較して、

ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}に対して細胞生存能のより大きな減少を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野で既知のものと比較して、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｖ}に対して細胞生存能のより大きな減少を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野で既知のものと比較して、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}に対して細胞生存能のより大きな減少を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野で既知のものと比較して、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}とＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｖ}の両方に対して細胞生存能のより大きな減少を示す。本発明の化合物はまた、本明細書で開示される他のＲＡＳ変異体、またはそれらの組み合わせと比較して、細胞生存能のより大きな減少を示し得る。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野で既知のものに対して、高い代謝安定性、透過性、もしくは溶解性、またはそれらの組み合わせを示し得る。そのような特性を測定する方法は、当該技術分野において既知である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当該技術分野で既知であるものと比較して、以下の特性またはそれらの組み合わせのいずれかに関して改善を示し得る：選択性、効力、細胞生存能、代謝安定性、透過性、または溶解性。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、例えば、細胞、または、必要とする対象への投与に関するプロドラッグであるか、そのようなプロドラッグとして作用する。

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物もまた提供される。

【０１５５】

がんの治療を必要とする対象における、がんの治療方法であって、当該方法が、対象に、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法もさらに提供される。がんは例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、または肺扁平上皮癌であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｓ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｃ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｄ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｈ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｋ、もしくはＫ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｌ、またはそれらの組み合わせなどのＲａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは、Ｎ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｋ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｌ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｈ、もしくはＮ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｐ、またはそれらの組み合わせなどのＲａｓ変異を含む。他のＲａｓ変異は、本明細書に記載される。

【０１５６】

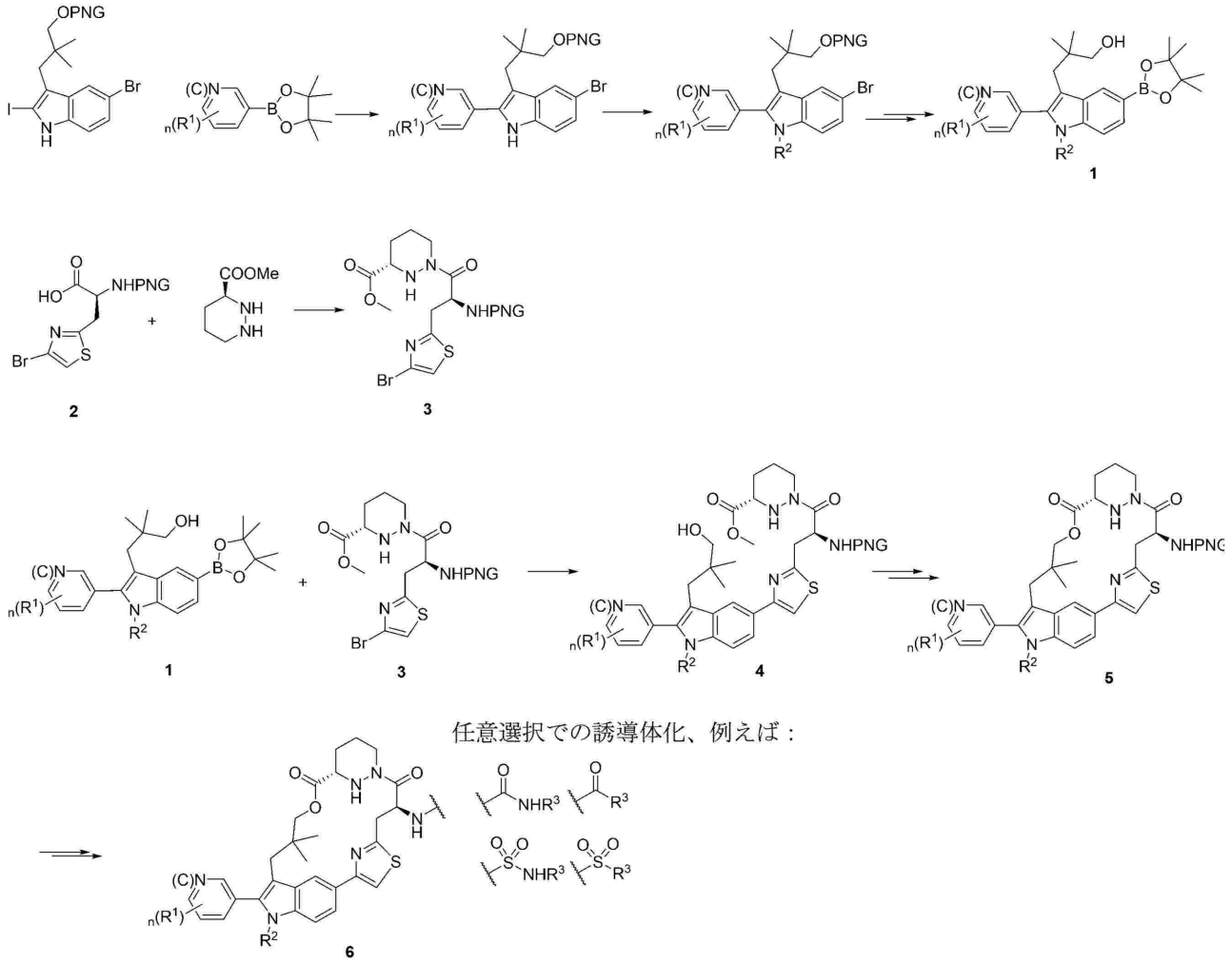
Ｒａｓタンパク質関連障害の治療を必要とする対象における、Ｒａｓタンパク質関連障害の治療方法であって、当該方法が、対象に、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法もさらに提供される。

【０１５７】

細胞内でのＲａｓタンパク質の阻害方法であって、当該方法が、細胞を、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と接触させることを含む、方法がさらに提供される。例えば、Ｒａｓタンパク質は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｓ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｃ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｄ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｈ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｋ、またはＫ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｌである。Ｒａｓタンパク質は、例えば、Ｎ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｋ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｌ、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｈ、またはＮ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｐであり得る。他のＲａｓタンパク質は、本明細書に記載される。細胞は、膵臓癌細胞、結腸直腸癌細胞、肺癌（例えば、非小細胞肺癌細胞）、急性骨髄性白血病細胞、多発性骨髄腫細胞、甲状腺癌細胞、骨髄異形成症候群細胞、黒色腫細胞、または肺扁平上皮癌細胞などのがん細胞であり得る。他のがんの種類は、本明細書に記載される。細胞はインビボまたはインビトロであってよい。

【０１５８】
本発明の化合物に関して、ある立体異性体が、別の立体異性体よりも良好な阻害を示し得る。例えば、あるアトロプ異性体は阻害を示し得る一方で、他のアトロプ異性体は阻害をほとんど、または全く示さないことがある。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法または使用は、追加の抗がん療法を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、追加の抗がん療法は、ＨＥＲ２阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、第２のＲａｓ阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、ＳＯＳ１阻害剤、Ｒａｆ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＰＴＥＮ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ｍＴＯＲＣ１阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、追加の抗がん療法はＳＨＰ２阻害剤である。他の追加の抗がん療法は、本明細書に記載される。
【０１６０】
合成方法
本明細書に記載される化合物は、市販の出発材料から作製され得るか、または既知の有機、無機、もしくは酵素プロセスを使用して合成され得る。
【０１６１】
本発明の化合物は、既知の合成有機化学技術と組み合わせて、ＷＯ２０２１／０９１９５６及びＷＯ２０２２／０６０８３６に開示されているもののような、当業者に既知の方法によって調製することができ、これらそれぞれの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。例えば、本発明の化合物は、合成有機化学の分野で既知の合成方法、または当業者であれば理解しているようなその変法とともに、下記のスキームで示す方法を用いて合成することができる。これらの方法として、以下のスキームに記載する方法が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１６２】
スキーム１．大環状エステルの一般的な合成
【０１６３】

【化３７】



【０１６４】

大環状エステルの一般的な合成をスキーム１に概略する。適切に置換されたインドリルボロン酸エステル（１）を、保護された３－（５－ブロモ－２－ヨード－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール及び適切に置換されたボロン酸から開始する、パラジウム媒介カップリング、アルキル化、脱保護、及び、パラジウム媒介ホウ素化反応を含む、４ステップで調製することができる。

【０１６５】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）プロパン酸（２）の、メチル（Ｓ）－ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレートとのカップリングにより、メチル－アミノ－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）プロパノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（３）を調製することができる。

【０１６６】

Ｐｄ触媒の存在下での、メチル－アミノ－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）プロパノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（３）及び適切に置換されたインドリルボロン酸エステル（１）のカップリング、続いて、加水分解及びマクロラクトン化ステップにより、適切に保護された大環状中間体（５）となり、最終の大環状エステルを作製できる。脱保護、及び、適切に置換されたカルボン酸（または、他のカップリングパートナー）とのカップリングにより、大環状生成物を得ることができる。最終化合物６を作製するために、追加の脱保護または官能基化ステップが必要である可能性がある。

【０１６７】

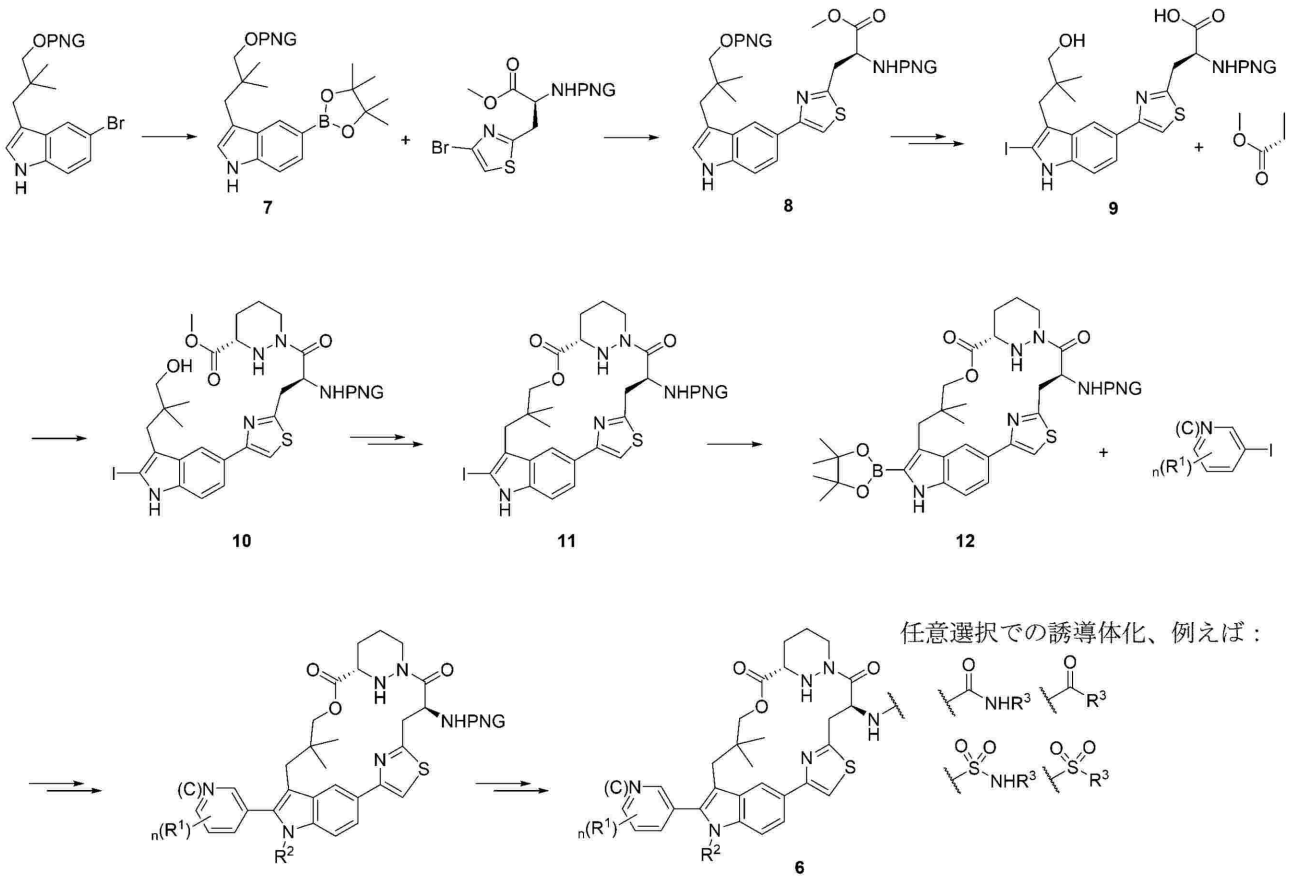
さらに、スキーム１に関して、チアゾールを、代替の、任意選択で置換されている５～６員のヘテロアリーレン、または、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン（例えば、モルホリノ）、または、任意選択で置換されている６員のアリーレン（例えば、フェニル）で置き換えることができる。

【０１６８】

スキーム２．大環状エステルの代替の一般的な合成

【０１６９】

【化３８】



【０１７０】

代替的に、大環状エステルをスキーム２に記載されるように調製することができる。適切に置換され保護されたインドリルボロン酸エステル（７）を、Ｐｄ触媒の存在下において、（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）プロパン酸とカップリングし、続いて、ヨウ素化、脱保護、及びエステル加水分解を行うことができる。メチル（Ｓ）－ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレートとのカップリングの後、加水分解及びマクロラクトン化により、ヨード中間体（１１）を得ることができる。その後の、パラジウムが媒介するホウ素化、及び、Ｐｄ触媒の存在下での、適切に置換されたヨードアリールまたはヨードヘテロアリール中間体とのカップリングにより、適切に保護された大環状中間体を得ることができる。アルキル化、脱保護、及び、適切に置換されたカルボン酸カルボン酸（または、他のカップリングパートナー）とのカップリングにより、大環状生成物が得られる。最終化合物６を作製するために、追加の脱保護または官能基化ステップが必要である可能性がある。

【０１７１】

さらに、スキーム２に関して、チアゾールを、代替の、任意選択で置換されている５～６員のヘテロアリーレン、または、任意選択で置換されている３～６員のシクロアルキレ

ン、任意選択で置換されている３～６員のヘテロシクロアルキレン（例えば、モルホリノ）、または、任意選択で置換されている６員のアリーレン（例えば、フェニル）で置き換えることができる。

【０１７２】

本明細書の表１の化合物を、本明細書に開示される方法を用いて調製したか、または、当業者の知識と組み合わせて本明細書に記載される方法を用いて調製した。

医薬組成物及び使用方法

医薬組成物及び投与方法

本発明が関係する化合物はＲａｓ阻害剤であり、がん治療に有用である。したがって、本発明の一実施形態は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、加えて、本発明の化合物を用いてこのような組成物を調製する方法を提供する。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容される賦形剤と一緒に製剤化された、本発明の化合物などの化合物、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、化合物は、関連する集団に投与した場合に所定の治療効果を達成する統計的に有意な確率を示す治療レジメンにおける投与に適切な単位用量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、例えば、飲薬（水性もしくは非水性の溶液もしくは懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び体内吸収を目標とするもの、ボーラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペースト；非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内もしくは硬膜外注射によるもの、例えば、無菌の溶液もしくは懸濁液、もしくは持続放出製剤としてのもの；局所適用、例えば、皮膚、肺、もしくは口腔に適用されるクリーム、軟膏、もしくは制御放出性パッチもしくはスプレーとしてのもの；膣内投与もしくは直腸内投与、例えば、ペッサリー、クリーム、もしくは泡状物としてのもの；舌下投与；眼内投与；経皮投与；または経鼻投与、肺内投与、及び他の粘膜表面への投与に適したものを含め、固体または液体形態で投与するために特別に製剤化されていてもよい。

【０１７５】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」とは、対象内で無毒性かつ非炎症性である性質を有する任意の不活性な成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解可能なビヒクル）を指す。典型的な賦形剤としては、例えば、付着防止剤、酸化防止剤、結合剤、コーティング剤、圧縮補助剤、崩壊剤、染料（着色剤）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、皮膜形成剤またはコーティング剤、香味剤、香料、滑沢剤（流動促進剤）、潤滑剤、保存剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤もしくは分散剤、甘味料、または水和水が挙げられる。賦形剤としては、任意選択で置換されているブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、任意選択で置換されているヒドロキシプロピルセルロース、任意選択で置換されているヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコール酸、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、賦形剤として有用なさまざまな剤及び材料に精通している。例えば、例えば、Ａｎｓｅｌ，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ

and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及びRowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005を参照されたい。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも2つの異なる薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0176】

本明細書に記載される化合物は、明示的に記載されているか否かにかかわらず、明示的に反対に記載されない限り、塩形態、例えば、薬学的に許容される塩形態で提供または利用されることができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などを有さず、及び、合理的なベネフィット／リスク比に見合って、健全な医学的判断の範囲内においてヒト及び他の動物の組織に接触させて使用するのに適している、本明細書に記載される化合物のこれらの塩を指す。薬学的に許容される塩は当該技術分野で公知である。例えば、薬学的に許容される塩は、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66: 1－19, 1977及びPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P. H. Stahl and C. G. Wermuth), Wiley－VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書に記載されている化合物の最終的な単離及び精製中にその場で、または遊離塩基基を適切な有機酸と反応させることにより別々に調製することができる。

【0177】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として調製することができるように、イオン化可能な基を有し得る。これらの塩は、無機酸もしくは有機酸を含む酸付加塩であり得るか、または塩は、本発明の化合物の酸性形態の場合、無機塩基もしくは有機塩基から調製され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、薬学的に許容される酸または塩基の付加生成物として調製される薬学的に許容される塩として調製または使用される。酸付加塩を形成するための、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、乳酸、クエン酸、または酒石酸、及び、塩基性塩を形成するための、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、さまざまなアミン類などのような、好適な薬学的に許容される酸及び塩基が、当該技術分野において公知である。適切な塩の調製方法は、当該技術分野において十分に確立されている。

【0178】

代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2－（任意選択で置換されている）ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに無毒のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むがこれらに限定されないアミンカチオンが挙げら

れる。

【０１７９】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物界における任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、「対象」とは、任意の成長段階におけるヒトを指す。いくつかの実施形態では、「対象」とは、ヒト患者を指す。いくつかの実施形態では、「対象」とは、非ヒト動物を指す。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長目、またはブタ）である。いくつかの実施形態では、対象としては、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、または虫が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はトランスジェニック動物、遺伝子組み換え動物、またはクローンであってよい。

【０１８０】

本明細書で使用される場合、「剤形」という用語は、対象への投与のための、化合物（例えば、本発明の化合物）の物理的に別個の単位を指す。それぞれの単位は、所定量の化合物を含む。いくつかの実施形態では、このような量は、適切な集団に投与した際に、所望の、または有益な結果と相関することが測定されている投与レジメンに従った（すなわち、治療投与レジメンを用いる）投与に適切な単位用量（または、その全画分）である。当業者は、特定の対象に投与された治療用組成物または化合物の総量は、１人以上の主治医により決定され、複数の剤形の投与を伴う場合があることを理解する。本明細書で使用される場合、「投与レジメン」という用語は、典型的には期間で区切られる、対象に個別に投与される単位用量（典型的には２回以上）のセットを指す。いくつかの実施形態では、所与の治療用化合物（例えば、本発明の化合物）は、推奨される投与レジメンを有し、これは、１回以上の用量を有し得る。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、複数の用量を含み、そのそれぞれは、同じ長さの時間期間で互いに区切られ、いくつかの実施形態では、投与レジメンは、複数の用量、及び個別の用量を区切る少なくとも２つの異なる時間期間を含む。いくつかの実施形態では、投与レジメン内のすべての用量は、同一の単位用量である。いくつかの実施形態では、投与レジメン内の異なる用量は異なる量である。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、第１の投与量での第１用量、続いて、第１の投与量と異なる第２の投与量での、１回以上のさらなる用量を含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは第１の投与量での第１用量、続いて第１の投与量と同じ第２の投与量での、１回以上のさらなる用量を含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、関連する集団にまたがり投与した場合に、所望の、または有益な結果と相関する（すなわち、治療用投与レジメンである）。

【０１８１】

「治療レジメン」とは、関連する集団にまたがる投与が、所望の、または有益な治療用結果と相関する投与レジメンを指す。

「治療」（加えて、「治療する」または「治療すること」）という用語は、その最も広い意味において、特定の疾患、障害、もしくは状態を部分的もしくは完全に寛解、緩和、軽減、阻害する、特定の疾患、障害もしくは状態の開始を部分的もしくは完全に遅延させる、または、特定の疾患、障害もしくは状態の１つ以上の症状、特徴、もしくは原因の発生を部分的もしくは完全に低下させる物質（例えば、本発明の化合物）の任意の投与を指す。いくつかの実施形態では、そのような治療は、関連する疾患、障害、もしくは状態の兆候を示さない対象、または疾患、障害、もしくは状態の初期徴候のみを示す対象に投与することができる。代替的に、または加えて、いくつかの実施形態では、治療は、関連する疾患、障害、または状態のうちの１つ以上の確立された徴候を示す対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、治療は、関連する疾患、障害、または状態に苦しむと診断された対象におけるものであってよい。いくつかの実施形態では、治療は、関連する疾患、障害、または状態の進行のリスク増加と統計的に相関している１つ以上の感受性因子を有することが知られている対象におけるものであってよい。

【０１８２】

「治療有効量」という用語は、治療用投与レジメンに従い、疾患、障害、もしくは状態

に苦しむ、または、疾患、障害、もしくは状態が疑われる集団に投与した場合、疾患、障害、または状態を治療するのに十分な量を意味する。いくつかの実施形態では、治療有効量は、疾患、障害、もしくは状態の１つ以上の症状の発生もしくは深刻度を低下させる、または、疾患、障害、もしくは状態の１つ以上の症状の開始を遅延させる量である。「治療有効量」という用語では、実際には、特定の個体で治療の成功が実現されることを必要とされないことを、当業者は理解するであろう。むしろ、治療有効量は、そのような治療を必要とする患者に投与した際に、著しい数の対象において、特定の所望される薬理学的応答をもたらす量であることができる。特定の対象は、実際には、「治療有効量」に対して「不応」性であり得ると、具体的に理解される。いくつかの実施形態では、治療有効量への言及は、１つ以上の特定の組織（例えば、疾患、障害、もしくは状態により影響を受ける組織）、または流体（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙、尿）で測定した量への言及であることができる。いくつかの実施形態では、治療有効量は単回用量で製剤化または投与され得ることを、当業者は理解するであろう。いくつかの実施形態では、治療有効量は、例えば、投与レジメンの一部として、複数の用量で製剤化または投与され得る。

【０１８３】

対象への治療として用いるために、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、医薬または獣医学組成物として製剤化することができる。治療される対象、投与方法、及び、所望される治療の種類、例えば、防止、予防、または治療に応じて、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、これらのパラメータに一致する方法で製剤化される。このような技術の要約は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，（２００５）；及びＥｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄｓ．Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ，１９８８－１９９９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに見出すことができ、これらそれぞれは、参照により本明細書に組み込まれている。

【０１８４】

組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒、または被覆方法に従って調製することができ、本発明の医薬組成物は、約０．１％～約９９％、約５％～約９０％、または、約１％～約２０％（重量％または体積％）の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、合計で、医薬組成物などの組成物の総重量の１～９５重量％で存在することができる。

【０１８５】

組成物は、関節内、経口、非経口（例えば静脈内、筋肉内）、直腸、皮膚、皮下、局所、経皮、舌下、経鼻、膣内、膀胱内、尿道内、髄腔内、硬膜外、経耳、または眼内投与、あるいは、注射、吸入、または、鼻、泌尿生殖器、生殖、もしくは口粘膜との直接接触に好適な剤形で提供することができる。したがって、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、顆粒、懸濁液、エマルジョン、溶液、ヒドロゲルを含むゲル、ペースト、軟膏、クリーム、プラスター、飲薬、浸透送達デバイス、座薬、浣腸剤、注射液、インプラント、スプレー、イオン泳動送達に好適な調製物、またはエアロゾルの形態であってよい。組成物は、従来の薬務に従って製剤化してもよい。

【０１８６】

本明細書で使用されるとき、「投与」という用語は、対象または系への組成物（例えば、本明細書に記載の化合物または化合物を含む製剤）の投与を指す。動物対象（例えば、ヒト）への投与は、任意の適切な経路によることができる。たとえば、いくつかの実施形態では、投与は、気管支内（気管支点滴によるものを含む）、口腔内、経腸、皮膚間、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、髄腔内、静脈内、脳室内、粘膜、鼻腔、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管（気管内注入によるものを含む）、経皮、膣、または硝子体の投与であってよい。

【０１８７】
製剤は、全身投与、または局所もしくは局部投与に適した方法で調製することができる。全身用製剤としては、注射（例えば、筋肉内、静脈内、もしくは皮下注射）用に設計されたものが挙げられるか、または、経皮、経粘膜、もしくは経口投与のために調製してもよい。製剤は一般に希釈剤を含み、加えて、場合によってはアジュバント、緩衝液、防腐剤などを含む。化合物、またはその薬学的に許容される塩はまた、リポソーム組成物中に、または、マイクロエマルジョンとして投与してもよい。
【０１８８】
注射のために、製剤は、溶液もしくは懸濁液として、または、注射前に液体中で溶液もしくは懸濁液に好適な固体形態として、またはエマルシジョンとして、従来の形態で調製してもよい。好適な賦形剤としては例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールなどが挙げられる。このような組成物は、ある量の無毒性補助物質（例えば湿潤剤または乳化剤）、ｐＨ緩衝剤など、例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリル酸ソルビタンなどもまた含むことができる。
【０１８９】
さまざまな、薬物用徐放性系もまた考案されている。例えば、米国特許第５，６２４，６７７号を参照されたい。
全身投与としては、座薬、経皮貼付剤、経粘膜送達、及び経鼻投与の使用といった、比較的非侵襲性の方法もまた挙げることができる。経口投与は、本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩にもまた好適である。好適な形態としては、当該技術分野において理解されるように、シロップ、カプセル、及び錠剤が挙げられる。
【０１９０】
本明細書に記載されるそれぞれの化合物、またはその薬学的に許容される塩は、当該技術分野において既知のさまざまな方法で製剤化され得る。例えば、併用療法の第１の剤及び第２の剤は、合わせて、または個別に製剤化され得る。併用療法の他のモダリティは、本明細書に記載される。
【０１９１】
個々に、または個別に製剤化された剤を、キットとして合わせてパッケージ化することができる。非限定的な実施例は、例えば、２つの丸薬、丸薬及び粉末、坐薬及びバイアル中の液体、２つの局所クリーム等を含む、キットを含むが、これらに限定されない。キットは、粉末形態を再構成するためのバイアル、注射用の注射器、カスタマイズされた静脈内送達システム、吸入器等の、対象への単位用量の投与に役立つ任意選択的な構成要素を含むことができる。加えて、単位用量キットは、組成物の調製または投与のための使用説明書を含むことができる。キットは、ある対象用の単回使用単位用量、もしくは（一定用量で、もしくは、治療が進行するにつれ、個別の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩の効能が変化する）特定の対象用の複数回使用として製造されてもよく、または、キットは、複数の対象への投与に好適な複数回用量（「バルクパッケージング」）を含んでもよい。キットの構成要素は、カートン、ブリスターパック、ボトル、チューブなどに組み立てることができる。
【０１９２】
経口使用のための製剤は、薬学的に許容される無毒性賦形剤との混合物中に活性成分（複数可）を含む錠剤を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤または充填剤（例えば、スクロース、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、ジャガイモデンプンを含むデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム）；造粒剤及び崩壊剤（例えば、微結晶性セルロースを含むセルロース誘導体、ジャガイモデンプンを含むデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩、またはアルギニン酸）；結合剤（例えば、スクロース、グルコース、ソルビトール、アカシア、アルギニン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、α化デンプン、微結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、任意選択で置換されてい

るヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはポリエチレングリコール）；ならびに平滑剤、滑剤、及び抗接着剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油、またはタルク）であり得る。他の薬学的に許容される賦形剤は、着色剤、香味剤、可塑剤、湿潤剤、緩衝剤などであり得る。

【０１９３】

２つ以上の化合物は錠剤、カプセル、もしくは他のビヒクル中で混合することができる、または分配することができる。一例において、第１の化合物は錠剤の内側に含まれ、第２の化合物は外側に存在し、第２の化合物の実質的部分が第１の化合物の放出前に放出される。

【０１９４】

経口使用のための製剤は、咀嚼可能な錠剤、または活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、ジャガイモデンプン、ラクトース、微結晶セルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリン）と混合された硬質ゼラチンカプセル、または活性成分が水または油性媒体（例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油）と混合された軟質ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。粉末、顆粒、及びペレットは、例えばミキサー、流動床装置、または噴霧乾燥装置を用いる従来方式にて、錠剤及びカプセルの下で、上述した成分を用いて調製することができる。

【０１９５】

溶解または拡散制御放出は、化合物の錠剤、カプセル、ペレット、もしくは顆粒形成の適切なコーティングにより、または、化合物、もしくはその薬学的に許容される塩を適切なマトリックスに組み込むことにより実現することができる。制御放出コーティングは、上述のコーティング物質のうちの１つ以上、または、シェラック、蜜ろう、グリコワックス、ヒマシロウ、カルナウバロウ、ステアリルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセロール、エチルセルロース、アクリル樹脂、ｄｌ－ポリ乳酸、酢酸酪酸セルロース、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリメタクリレート、メチルメタクリレート、２－（任意選択で置換されている）ヒドロキシメタクリレート、メタクリレートヒドロゲル、１，３ブチレングリコール、エチレングリコールメタクリレート、またはポリエチレングリコールを含み得る。制御放出マトリックス製剤において、マトリックス材料としては、例えば、水和メチルセルロース、カルナウバワックス及びステアリルアルコール、カーボポール９３４、シリコーン、トリステアリン酸グリセリル、アクリル酸－メチルメタクリル酸メチル、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、またはハロゲン化フルオロカーボンもまた挙げることができる。

【０１９６】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び組成物が経口による投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルが挙げられる。

【０１９７】

一般に、ヒトに投与される場合、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩のいずれかの経口投与量は、化合物の性質に左右され、当業者により容易に決定することができる。投与量は例えば、約０．００１ｍｇ～約２０００ｍｇ／日、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ／日、約５ｍｇ～約５００ｍｇ／日、約１００ｍｇ～約１５００ｍｇ／日、約５００ｍｇ～約１５００ｍｇ／日、約５００ｍｇ～約２０００ｍｇ／日、またはこれらの任意の範囲変数であってよい。いくつかの実施形態では、経口投与に対する１日用量の範囲は、例えば、単回用量または分割用量で、ヒト体重１ｋｇあたり約０．００１ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲内にあり得る。一方、場合によっては、これらの限度外の投与量を使用する必要があり得る。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗増殖活性を有する追加の化合物をさらに含むことができる。投与方法に応じて、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、容易な送達を可能にする好適な組成物に製剤化される。併用療法のそれぞれの化合物、またはその薬学的に許容される塩は、当該技術分野において既知のさまざまな方法で製剤化されることができる。例えば、併用療法の第１の剤及び第２の剤は、合わせて、または個別に製剤化されることができる。望ましくは、第１の剤及び第２の剤は、剤の同時投与、またはほぼ同時の投与のために、合わせて製剤化される。

【０１９９】

本発明の化合物及び医薬組成物を併用療法で製剤化及び利用することができる、すなわち、化合物及び医薬組成物を、１つ以上の他の所望される治療薬または医療処置と同時に、これらの前に、またはこれらの後に製剤化または投与することができることが理解されよう。併用レジメンで使用する特定の療法（治療薬または処置）の組み合わせは、望ましい治療法または処置と達成すべき望ましい治療効果の適合性を考慮に入れる。さらに、用いる治療法は、同じ障害に対して所望の効果を実現し得る、または、異なる効果（例えば、あらゆる有害作用の制御）を実現し得ると理解されよう。

【０２００】

本明細書に記載されるように、併用療法におけるそれぞれの薬物の投与は独立して、１日から１年にかけて、１日１回から４回であることができ、またさらに、対象の生涯におけるものであってもよい。慢性的な長期投与が示される場合がある。

【０２０１】

使用方法

いくつかの実施形態では、本発明は、Ｒａｓ変異体が原因の異所性Ｒａｓ活性を特徴とする、疾患または障害の治療方法について開示する。いくつかの実施形態では、疾患または障害はがんである。

【０２０２】

したがって、がんの治療を必要とする対象における、がんの治療方法であって、当該方法が、対象に、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または、そのような化合物もしくは塩を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、虫垂癌、黒色腫、急性骨髄性白血病、小腸癌、膨大部癌、生殖細胞癌、子宮頸癌、未知の原発性由来の癌、子宮体癌、食道癌、ＧＩ神経内分泌癌、卵巣癌、性索間質腫瘍癌、肝胆癌、または膀胱癌である。いくつかの実施形態では、がんは虫垂癌、子宮内膜癌、または黒色腫である。Ｒａｓタンパク質関連障害の治療を必要とする対象における、Ｒａｓタンパク質関連障害の治療方法であって、当該方法が、対象に、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または、そのような化合物もしくは塩を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、方法もまた提供される。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩、このような化合物または塩を含む医薬組成物、及び、本明細書で提供する方法を、例えば肺癌、前立腺癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、子宮頸癌、睾丸癌などの腫瘍を含む多種多様ながんの治療に用いることができる。より具体的には、化合物またはその塩、そのような化合物または塩を含む医薬組成物、及び本発明の方法により治療可能ながんとしては、星状細胞癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮体癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、喉頭癌、肺癌、口腔癌、卵巣癌、前立腺癌、ならびに、甲状腺癌及び肉腫などの腫瘍種が挙げられるが、これらに限定されない。他のがんとしては例えば、以下が挙げられる：心臓癌、例えば、非上皮性悪性腫瘍（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺癌、例えば、気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸癌、例えば、食道癌（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓癌（管腺癌、膵島細胞

腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、ＶＩＰ産生腫瘍）、小腸癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器官癌、例えば、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱癌及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、非上皮性悪性腫瘍）、睾丸癌（精上皮腫、奇形腫、胚性癌、奇形癌、絨毛腫、非上皮性悪性腫瘍、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓癌、例えば、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道癌、例えば、胆嚢癌、膨大部癌、胆管癌；骨癌、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；神経系癌、例えば、頭蓋骨の癌（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜の癌（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳癌（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、神経線維腫症Ｉ型、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科癌、例えば、子宮癌（子宮内膜癌、子宮癌、子宮体部子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣癌（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣癌（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌（上皮性悪性腫瘍）；血液学的癌、例えば、血液癌（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病）；骨髄増殖性疾患（例えば、骨髄線維症及び骨髄増殖性腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚癌、例えば、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎癌、例えば、神経芽細胞腫。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、Ｒａｓタンパク質は、野生型である。（Ｒａｓ^{WT}）。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、Ｒａｓ^{WT}（例えば、Ｋ－Ｒａｓ^{WT}、Ｈ－Ｒａｓ^{WT}、またはＮ－Ｒａｓ^{WT}）を含むがんを有する患者の治療方法で用いられる。いくつかの実施形態では、Ｒａｓタンパク質はＲａｓ増幅（例えば、Ｋ－Ｒａｓ^{amp}）である。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、Ｒａｓ^{amp}（Ｋ－Ｒａｓ^{amp}、Ｈ－Ｒａｓ^{amp}、またはＮ－Ｒａｓ^{amp}）を含むがんを有する患者の治療方法で用いられる。いくつかの実施形態では、がんは、本明細書に記載されるＲａｓ変異などのＲａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、以下から選択される：

（ａ）以下のＫ－Ｒａｓ変異体：Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ａ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１２Ｓ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｒ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｆ、Ｑ６１Ｋ、Ｌ１９Ｆ、Ｑ２２Ｋ、Ｖ１４Ｉ、Ａ５９Ｔ、Ａ１４６Ｐ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１２Ｌ、もしくはＧ１３Ｖ、及びそれらの組み合わせ；

（ｂ）以下のＨ－Ｒａｓ変異体：Ｑ６１Ｒ、Ｇ１３Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｓ、Ｑ６１Ｌ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｃ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ５９Ｔ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｓ、Ａ１８Ｖ、Ｄ１１９Ｎ、Ｇ１３Ｎ、Ａ１４６Ｔ、Ａ６６Ｔ、Ｇ１２Ａ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｎ、もしくはＧ１２Ｒ、及びそれらの組み合わせ；ならびに

（ｃ）以下のＮ－Ｒａｓ変異体：Ｑ６１Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｄ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１２Ｒ、Ｐ１８５Ｓ、Ｇ１３Ｃ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ６０Ｅ、Ｑ６１Ｐ、Ａ５９Ｄ、Ｅ１３２Ｋ、Ｅ４９Ｋ、Ｔ５０Ｉ、Ａ１４６Ｖ、もしくはＡ５９Ｔ、及びそれらの組み合わせ；

または、前述のいずれかの組み合わせ。いくつかの実施形態では、がんは、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｃ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１３Ｓ、Ｇ１２Ｖ、及びＧ１３

Ｖからなる群から選択されるＲａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｃ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１３Ｓ、Ｇ１２Ｖ、及びＧ１３Ｖからなる群から選択される少なくとも２つのＲａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、２つ以上のＲａｓ変異体を阻害する。例えば、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＤとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＶとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＣとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｃの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＤとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＶとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｓの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ－Ｒａｓ、Ｎ－Ｒａｓ、またはＨ－ＲａｓのＧ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｅ、Ｇ１２Ｆ、Ｇ１２Ｈ、Ｇ１２Ｉ、Ｇ１２Ｋ、Ｇ１２Ｌ、Ｇ１２Ｍ、Ｇ１２Ｎ、Ｇ１２Ｐ、Ｇ１２Ｑ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｔ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｗ、及びＧ１２Ｙまたはそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ－Ｒａｓ、Ｎ－Ｒａｓ、またはＨ－ＲａｓのＧ１２Ｈ、Ｇ１２Ｉ、Ｇ１２Ｋ、Ｇ１２Ｍ、Ｇ１２Ｎ、Ｇ１２Ｐ、Ｇ１２Ｑ、Ｇ１２Ｔ、Ｇ１２Ｗ、及びＧ１２Ｙまたはそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、野生型Ｋ－Ｒａｓ、野生型Ｈ－Ｒａｓ、または野生型Ｎ－Ｒａｓを阻害し、任意選択でさらに、本明細書に記載の変異を含む変異Ｒａｓタンパク質を阻害する。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｒａｓ変異は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＣなどのＫ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは結腸直腸癌であり、Ｒａｓ変異は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＣなどのＫ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌であり、Ｒａｓ変異は、Ｎ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＤなどのＮ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、ＲａｓタンパクはＫ－Ｒａｓ^{amp}である。

【０２０５】

さらに、いくつかの実施形態では、がんは、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｃ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｑ６１Ｈ、Ｑ６１Ｋ、及びＱ６１Ｌからなる群から選択されるＫ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは、Ｇ１２Ｃ、Ｑ６１Ｈ、Ｑ６１Ｋ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｐ、及びＱ６１Ｒからなる群から選択されるＮ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは、Ｑ６１Ｈ及びＱ６１Ｌからなる群から選択されるＨ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｃ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１３Ｓ、Ｇ１２Ｖ、及びＧ１３Ｖからなる群から選択されるＲａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｃ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１３Ｓ、Ｇ１２Ｖ、及びＧ１３Ｖからなる群から選択される少なくとも２つのＲａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、２つ以上のＲａｓ変異体を阻害する。例えば、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＣとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｃの両方を阻害し得る。化合物は、Ｎ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＣとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＣとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＶとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、化合物はＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＶとＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｓの両方を阻害し得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、１つ以上の追加のＲａｓ変異に加えて、Ｒａｓ^{WT}を阻害する（例えば、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{WT}と、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ａ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１２Ｓ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｒ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｆ、Ｑ６１Ｋ、Ｌ１９Ｆ、Ｑ２２Ｋ、Ｖ１４Ｉ、Ａ５９Ｔ、Ａ１４６Ｐ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１２Ｌ、もしくはＧ１３Ｖ；Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{WT}と、Ｈ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｇ１３Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｓ、Ｑ６１Ｌ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｃ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ５９Ｔ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｓ、Ａ１８Ｖ、Ｄ１１９Ｎ、Ｇ１３Ｎ、Ａ１４６Ｔ、Ａ６６Ｔ、Ｇ１２Ａ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｎ、もしくはＧ１２Ｒ

；または、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{ＷＴ}と、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｄ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１２Ｒ、Ｐ１８５Ｓ、Ｇ１３Ｃ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ６０Ｅ、Ｑ６１Ｐ、Ａ５９Ｄ、Ｅ１３２Ｋ、Ｅ４９Ｋ、Ｔ５０Ｉ、Ａ１４６Ｖ、もしくはＡ５９Ｔ）。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、１つ以上の追加のＲａｓ変異に加えて、Ｒａｓ^{ａｍｐ}を阻害する（例えば、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{ａｍｐ}と、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ａ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１２Ｓ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｒ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｆ、Ｑ６１Ｋ、Ｌ１９Ｆ、Ｑ２２Ｋ、Ｖ１４Ｉ、Ａ５９Ｔ、Ａ１４６Ｐ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１２Ｌ、もしくはＧ１３Ｖ；Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{ａｍｐ}と、Ｈ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｇ１３Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｓ、Ｑ６１Ｌ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｃ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ５９Ｔ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｓ、Ａ１８Ｖ、Ｄ１１９Ｎ、Ｇ１３Ｎ、Ａ１４６Ｔ、Ａ６６Ｔ、Ｇ１２Ａ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｎ、もしくはＧ１２Ｒ；または、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{ａｍｐ}と、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｄ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１２Ｒ、Ｐ１８５Ｓ、Ｇ１３Ｃ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ６０Ｅ、Ｑ６１Ｐ、Ａ５９Ｄ、Ｅ１３２Ｋ、Ｅ４９Ｋ、Ｔ５０Ｉ、Ａ１４６Ｖ、もしくはＡ５９Ｔ）。

【０２０６】

Ｒａｓ変異の検出方法は、当該技術分野において既知である。このような手段としては、直接配列決定、ならびに、ＴｈｅｒａＳｃｒｅｅｎ　ＰＣＲ；ＡｍｏｙＤｘ；ＰＮＡＣｌａｍｐ；ＲｅａｌＱｕａｌｉｔｙ；ＥｎｔｒｏＧｅｎ；ＬｉｇｈｔＭｉｘ；ＳｔｒｉｐＡｓｓａｙ；Ｈｙｂｃｅｌｌ　ｐｌｅｘＡ；Ｄｅｖｙｓｅｒ；Ｓｕｒｖｅｙｏｒ；Ｃｏｂａｓ；及びＴｈｅｒａＳｃｒｅｅｎ　Ｐｙｒｏを含む、例えば、その全体が本明細書に参照により組み込まれているＤｏｍａｇａｌａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｏｌ　Ｊ　Ｐａｔｈｏｌ３：１４５－１６４（２０１２）に記載されているような、（ＣＥ－ＩＶＤマークを用いる）高感度診断アッセイの利用が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、ＷＯ２０２０／１０６６４０もまた参照されたい。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｒａｓ変異は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ、またはＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＤなどのＫ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは結腸直腸癌であり、Ｒａｓ変異は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ、またはＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＤなどのＫ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌であり、Ｒａｓ変異は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＤまたはＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＶなどのＫ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌であり、Ｒａｓ変異は、Ｎ－Ｒａｓ　Ｇ１２ＤなどのＮ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは黒色腫であり、Ｒａｓ変異は、Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１ＲまたはＮ－Ｒａｓ　Ｑ６１ＫなどのＮ－Ｒａｓ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｒａｓタンパク質はＫ－Ｒａｓ^{ａｍｐ}である。前述のいずれかにおいて、まだ指定されていない場合、化合物は同様に、Ｒａｓ^{ＷＴ}（例えば、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{ＷＴ}）、またはＲａｓ^{ａｍｐ}（例えば、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ｒａｓ^{ａｍｐ}）を阻害し得る。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、がんはＲａｓ変異、及び、ＳＴＫ１１^{ＬＯＦ}、ＫＥＡＰ１、ＥＰＨＡ５、またはＮＦ１変異、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ変異、ＳＴＫ１１^{ＬＯＦ}変異、及びＫＥＡＰ１変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ変異及びＳＴＫ１１^{ＬＯＦ}変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ変異及びＳＴＫ１１^{ＬＯＦ}変異を含む。

いくつかの実施形態では、がんはＫ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｃ　Ｒａｓ変異、及び、ＳＴＫ１１ＬＯＦ、ＫＥＡＰ１、ＥＰＨＡ５、またはＮＦ１変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは結腸直腸癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは子宮内膜癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を含む。いくつかの実施形態では、がんは胃癌であり、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を含む。前述のいずれかにおいて、化合物は同様に、Ras^{WT}（例えば、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ras^{WT}）、またはRas^{amp}（例えば、Ｋ－、Ｈ－、もしくはＮ－Ras^{amp}）を阻害し得る。

【０２０９】

細胞内でのＲａｓタンパク質の阻害方法であって、当該方法が、細胞を、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と接触させることを含む、方法もまた提供される。化合物、またはその薬学的に許容される塩は、細胞内の２つ以上の型のＲａｓタンパク質を阻害し得る。ＲＡＦ－Ｒａｓ結合の阻害方法であって、当該方法が、細胞を、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と接触させることを含む、方法もまた提供される。細胞はがん細胞であり得る。がん細胞は、本明細書に記載される任意の種類のがんのものであってよい。細胞はインビボまたはインビトロであってよい。

【０２１０】

併用療法

本発明の方法は、単独で、または１つ以上の追加の療法（例えば、非薬物治療または治療剤）と組み合わせて使用される本発明の化合物を含み得る。１つ以上の追加の療法（例えば、非薬物治療または治療剤）の投与量は、単独で投与される標準的な投与量から減らされ得る。例えば、用量は、薬物の組み合わせ及び順列から経験的に決定されてもよく、またはアイソボログラフ分析によって推定されてもよい（例えば、Ｂｌａｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　６５：Ｓ３－Ｓ６（２００５））。

【０２１１】

本発明の化合物は、そのような１つ以上の追加の療法の前、後、またはそれと同時に投与し得る。組み合わせた場合、本発明の化合物の投与量及び１つ以上の追加の療法（例えば、非薬物治療または治療剤）の投与量は、治療効果（例えば、相乗的または相加的な治療効果）を提供する。本発明の化合物と追加の療法、例えば抗がん剤は、単一の医薬組成物中などに一緒に、または別個に投与され得、別個に投与される場合、同時にまたは逐次的に投与され得る。このような逐次投与は、投与間隔が短くても離れていてもよい。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、副作用制限剤（例えば、治療の副作用の発生または重症度を軽減するよう意図された薬剤）の投与である。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の化合物はまた、悪心を治療する治療剤と組み合わせて使用することもできる。悪心を処置するために使用され得る薬物の例としては、ドロナビノール、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、及びプロクロルペラジン、またはその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法としては、非薬物治療（例えば、外科手術または放射線療法）が挙げられる。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法としては、治療剤（例えば、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤、もしくオートファジー阻害剤である化合物または生物学的製剤）が挙げられる。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法としては、非薬物治療（例えば、外科手術または放射線療法）及び治療剤（例えば、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤、もしくオートファジー阻害剤である化合物または生物学的製剤）が挙げられる。他の実施形態では、１つ以上の追加の療法は、２つの治療剤を含む。さらに他の実施形

態では、１つ以上の追加の療法は、３つの治療剤を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法は、４つ以上の治療剤を含む。

【０２１４】

この併用療法のセクションでは、記載される薬物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体についてのすべての参考文献は、そのようなものとして明白に記述されているか否かにかかわらず、参照により組み込まれる。

【０２１５】

非薬物療法

非薬物治療の例としては、放射線療法、凍結療法、温熱療法、手術（例えば、腫瘍組織の外科的切除）、及びＴ細胞養子移入（ＡＣＴ）療法が含まれるがこれらに限定されない。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、外科手術後の補助療法として使用され得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、外科手術前の術前補助療法として使用され得る。

【０２１７】

放射線療法は、対象（例えば、哺乳動物（例えば、ヒト））において、異常な細胞増殖を阻害するため、またはがんなどの過剰増殖性障害を治療するために使用され得る。放射線療法を投与するための技術は、当該技術分野において既知である。放射線療法は、いくつかの方法のうちの１つ、または方法の組み合わせによって投与することができ、これらの方法としては、外部ビーム療法、内部放射線療法、インプラント放射線、定位放射線手術、全身放射線療法、放射線療法、及び永続的または一時的な間質性近接照射療法が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「近接照射療法」という用語は、腫瘍もしくは他の増殖性組織疾患部位で、またはその近辺で体内に挿入された空間的に閉じ込められた放射性物質によって送達される放射線療法を指す。この用語は、非限定的に、放射性同位元素（例えば、Ａｔ－２１１、Ｉ－１３１、Ｉ－１２５、Ｙ－９０、Ｒｅ－１８６、Ｒｅ－１８８、Ｓｍ－１５３、Ｂｉ－２１２、Ｐ－３２、及びＬｕの放射性同位体）への曝露を含むことを意図している。本発明の細胞調整剤として使用するのに好適な放射線源には、固体と液体の両方が含まれる。非限定的な例として、放射線源は、固体源としてのＩ－１２５、Ｉ－１３１、Ｙｂ－１６９、Ｉｒ－１９２、固体源としてのＩ－１２５などの放射性核種、または、光子、ベータ粒子、ガンマ線、もしくは他の治療光線を放出する他の放射性核種であり得る。放射性物質はまた、放射性核種（複数可）の任意の溶液、例えば、Ｉ－１２５もしくはＩ－１３１の溶液から作製された流体であり得るか、または放射性流体は、Ａｕ－１９８もしくはＹ－９０などの固体の放射性核種の小さな粒子を含む好適な流体のスラリーを使用して生成され得る。さらに、放射性核種（複数可）は、ゲルまたは放射性ミクロスフェアで具体化することができる。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、異常な細胞を、そのような細胞を死滅させるかまたはその増殖を阻害する目的の放射線治療に対してより感受性にすることができる。したがって、本発明は、哺乳動物の異常細胞を放射線治療に対して増感させる方法にさらに関し、この方法は、異常細胞を放射線治療に対して増感させるのに有効な量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む。この方法における化合物の量は、本明細書に記載のそのような化合物の有効量を確認するための手段に従って決定することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、放射線療法後の補助療法として、または放射線療法前の術前補助療法として使用され得る。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、非薬物治療は、Ｔ細胞養子移入（ＡＣＴ）療法である。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、活性化Ｔ細胞である。Ｔ細胞は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように改変され得る。ＣＡＲ改変Ｔ（ＣＡＲ－Ｔ）細胞は、当該技術分

野で既知の任意の方法によって生成することができる。例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲをコードする好適な発現ベクターをＴ細胞に導入することによって生成することができる。Ｔ細胞の増殖及び遺伝子改変の前に、Ｔ細胞源は対象から得られる。Ｔ細胞は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹膜、胸膜滲出液、脾臓組織、及び腫瘍を含む多数の供給源から得ることができる。本発明の特定の実施形態では、当該技術分野で入手可能な任意の数のＴ細胞株が使用され得る。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、自家Ｔ細胞である。望ましいタンパク質（例えば、ＣＡＲ）を発現するためのＴ細胞の遺伝子改変前または後にかかわらず、Ｔ細胞は、一般に、例えば、米国特許第６，３５２，６９４号、同第６，５３４，０５５号、同第６，９０５，６８０号、同第６，６９２，９６４号、同第５，８５８，３５８号、同第６，８８７，４６６号、同第６，９０５，６８１号、同第７，１４４，５７５号、同第７，０６７，３１８号、同第７，１７２，８６９号、同第７，２３２，５６６号、同第７，１７５，８４３号、同第７，５７２，６３１号、同第５，８８３，２２３号、同第６，９０５，８７４号、同第６，７９７，５１４号、及び同第６，８６７，０４１号に記載の方法を使用して、活性化及び増殖することができる。

【０２２０】

治療剤

治療剤は、がんまたはそれに関連する症状の治療に使用される化合物であり得る。

例えば、治療剤は、ステロイドであり得る。したがって、いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法には、ステロイドが含まれる。好適なステロイドは、２１－アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフプレドネート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチル、フルコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ホルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン２５－ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサアセトニド、及びそれらの塩または誘導体が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０２２１】

本発明の化合物との併用療法で使用され得る治療剤のさらなる例としては、以下の特許に記載されている化合物が挙げられる：米国特許第６，２５８，８１２号、同第６，６３０，５００号、同第６，５１５，００４号、同第６，７１３，４８５号、同第５，５２１，１８４号、同第５，７７０，５９９号、同第５，７４７，４９８号、同第５，９９０，１４１号、同第６，２３５，７６４号、及び同第８，６２３，８８５号、ならびに、国際特許出願第ＷＯ０１／３７８２０号、同第ＷＯ０１／３２６５１号、同第ＷＯ０２／６８４０６号、同第ＷＯ０２／６６４７０号、同第ＷＯ０２／５５５０１号、同第ＷＯ０４／０５２７９号、同第ＷＯ０４／０７４８１号、同第ＷＯ０４／０７４５８号、同第ＷＯ０４／０９７８４号、同第ＷＯ０２／５９１１０号、同第ＷＯ９９／４５００９号、同第ＷＯ００／５９５０９号、同第ＷＯ９９／６１４２２号、同第ＷＯ００／１２０８９号、及び同第ＷＯ００／０２８７１号。

【０２２２】

治療剤は、がんまたはそれに関連する症状の治療に使用される生物学的製剤（例えば、サイトカイン（例えば、インターフェロンまたはＩＬ－２などのインターロイキン））で

あり得る。いくつかの実施形態では、生物製剤は、標的に作用して抗がん応答を刺激するか、またはがんにとって重要な抗原に拮抗する、免疫グロブリンベースの生物製剤、例えば、モノクローナル抗体（例えば、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、Ｆｃ融合タンパク質、またはその機能的断片）である。抗体薬物コンジュゲートも含まれる。

【０２２３】

治療剤は、Ｔ細胞チェックポイント阻害剤であり得る。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、阻害性抗体（例えば、モノクローナル抗体などの単一特異性抗体）である。抗体は、例えば、ヒト化または完全ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、融合タンパク質、例えば、Ｆｃ受容体融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、チェックポイントタンパク質と相互作用する抗体などの薬剤である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、チェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する抗体などの薬剤である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の阻害剤（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）（例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体または融合タンパク質）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１の阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－Ｌ２（例えば、ＰＤ－Ｌ２／Ｉｇ融合タンパク質）の阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体またはＦｃ融合体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０、ＣＧＥＮ－１５０４９、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、Ａ２ａＲ、Ｂ－７ファミリーリガンド、またはそれらの組み合わせの阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ＰＤＲ００１（ＮＶＳ）、ＲＥＧＮ２８１０（Ｓａｎｏｆｉ／Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）、ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、ピジリズマブ、ＪＮＪ－６３７２３２８３（ＪＮＪ）、ＢＧＢ－Ａ３１７（ＢｅｉＧｅｎｅ　＆　Ｃｅｌｇｅｎｅ）またはＰｒｅｕｓｓｅｒ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｌ．に開示されるチェックポイント阻害剤（非限定的に、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ＡＭＰ２２４、ＡＭＰ５１４／ＭＥＤＩ０６８０、ＢＭＳ９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＢＭＳ９８６０１６、ＩＭＰ３２１、リリルマブ、ＩＰＨ２１０１、１－７Ｆ９、及びＫＷ－６００２を含む）である。

【０２２４】

治療剤は、抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、ＭＢＳＡ４３、ＢＭＳ－９８６２０７、ＭＫ－７６８４、ＣＯＭ９０２、ＡＢ１５４、ＭＴＩＧ７１９２Ａ、またはＯＭＰ－３１３Ｍ３２（エチギリマブ）であり得る。

【０２２５】

治療剤は、がんまたはそれに関連する症状を治療する薬剤（例えば、細胞毒性剤、非ペプチド小分子、またはがんもしくはそれに関連する症状の治療に有用な他の化合物、総称して「抗がん剤」）であり得る。抗がん剤は、例えば、化学療法剤または標的療法剤であり得る。

【０２２６】

抗がん剤としては、有糸分裂阻害剤、挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞サイクル阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答改変剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体及び関連阻害剤、ビンカアルカロイド、エピポドピリロトキシン、抗生物質、Ｌ－アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害剤、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、副腎皮質ステロイド、プロゲスチン、エストロゲン、抗エストロゲ

ン、アンドロゲン、抗アンドロゲン、及び性腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体が挙げられる。抗がん剤としては、ロイコボリン（ＬＶ）、イレノテカン、オキサリプラチン、カペシタビン、パクリタキセル、及びドキセタキセルがさらに挙げられる。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法には、２つ以上の抗がん剤が含まれる。２つ以上の抗がん剤は、組み合わせて投与されるまたは別々に投与されるカクテルにおいて使用され得る。組み合わせ抗がん剤の好適な投与レジメンは、当該技術分野で既知であり、例えば、Ｓａｌｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１８：２３３ａ（１９９９）、及びＤｏｕｉｌｌａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ ３５５（９２０９）：１０４１－１０４７（２０００）に記載されている。

【０２２７】

抗がん剤の非限定的な例としては、グリーベック（登録商標）（メシル酸イマチニブ）；Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標）（カルフィルゾミブ）；ベルケイド（登録商標）（ボルテゾミブ）；カソデックス（ビカルタミド）；イレッサ（登録商標）（ゲフィチニブ）；チオテパ及びシクロスホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メトレドパ、及びウレドパなどのアジリジン；アルレタミン、トリエチルレンメルアミン、トリエチレンリンアミド、トリエチレンチオリンアミド、及びトリメチルオロメルアミンを含むエチレンイミン及びメチルアメルアミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エレウテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチンＡ；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンなどのニトロソ尿素；エンジイン抗生物質などの抗生物質（例えば、カリチアマイシン、例えば、カリチアマイシンガンマｌｌ及びカリチアマイシンオメガｌｌ（例えば、Ａｇｎｅｗ，Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．Ｅｄ Ｅｎｇｌ．３３：１８３－１８６（１９９４）を参照されたい）；ダイネミシン、例えば、ダイネミシンＡ；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート；エスペラミシン；ネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カミノマイシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、デオキシドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸アナログ、例えば、デノプテリン、プテロプテリン、トリメトトレキサート；プリンアナログ、例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナール剤、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補給剤、例えば

、フロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォミチン；エリプチニウムアセテート；エポチロン、例えば、エポチロンＢ；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；メイタンシノイド、例えば、メイタンシン及びアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン、例えば、Ｔ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ及びアングイジン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、タキソール（登録商標）（パクリタキセル）、アブラキサン（登録商標）（パクリタキセルのクレモホル非含有アルブミン操作ナノ粒子製剤）、及びタキソテール（登録商標）（ドキセタキセル）；クロランブシル；タモキシフェン（ノルバデックス（商標））；ラロキシフェン；アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール；４－ヒドロキシタモキシフェン；トリオキシフェン；ケオキシフェン；ＬＹ１１７０１８；オナプリストン；トレミフェン（フェアストン（登録商標））；フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド、ゴセレリン；クロラムブシル；ジェムザール（登録商標）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；白金配位錯体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ナベルビン（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；イリノテカン（例えば、ＣＰＴ－１１）；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン（例えば、ゼローダ（登録商標））；及び上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【０２２８】

抗がん剤の追加の非限定的な例としては、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））、ベバシズマブ（アバスチン（登録商標））、セツキシマブ（アービタックス（登録商標））、リタキシマブ（リツキサン（登録商標））、タキソール（登録商標）、アリミデックス（登録商標）、ＡＢＶＤ、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、３－アミノピリジン－２－カルボキサルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗ＣＤ２２免疫毒素、抗腫瘍薬（例えば、細胞サイクル非特異的抗腫瘍剤、及び本明細書に記載の他の抗腫瘍剤）、抗腫瘍性ハーブ、アパジクオン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、ＢＩＢＷ２９９２、ビリコダール、ブロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、ＣＢＶ（化学療法）、カリキュリン、ジクロロ酢酸、ジスコーダモリド、エルサミトルシン、エノシタビン、エリブリン、エキサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、フォスフェストロール、ＩＣＥ化学療法レジメン、ＩＴ－１０１、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール、ラロタキセル、レナリドマイド、ルカントン、ルルトテカン、マフォスファミド、ミトゾロミド、ナフォキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、ＰＡＣ－１、ポポー、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レシキモド、ルビテカン、ＳＮ－３８、サリノスポラミドＡ、サパシタビン、スタンフォードＶ、スウェインソニン、タラポルフィン、タリキダール、テガフール－ウラシル、テモダール、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス（２－クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ビンフルニン、ＺＤ６１２６、及びゾスキダルが挙げられる。

【０２２９】
抗がん剤のさらなる非限定的な例としては、天然生成物、例えば、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、及びビノレルビン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド及びテニポシド）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、及びイダルビシン）、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシン、酵素（例えば、Ｌ－アスパラギンを全身的に代謝し、それら自体のアスパラギンを合成する能力を有しない細胞を欠乏させるＬ－アスパラギナーゼ）、抗血小板剤、抗増殖／抗有糸分裂アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド及びアナログ、メルファラン、及びクロラムブシル）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）、ＣＤＫ阻害剤（例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、アベマシクリブ、リボシクリブ、パルボシクリブ；セリシクリブ、ＵＣＮ－０１、Ｐ１４４６Ａ－０５、ＰＤ－０３３２９９１、ジナシクリブ、Ｐ２７－００、ＡＴ－７５１９、ＲＧＢ２８６６３８、及びＳＣＨ７２７９６５）、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（ＢＣＮＵ）及びアナログ、及びストレプトゾシン）、トラゼネス－ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、抗増殖／抗有糸分裂代謝拮抗剤、例えば、葉酸アナログ、ピリミジンアナログ（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、及びシタラビン）、プリンアナログ及び関連する阻害剤（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及び２－クロロデオキシアデノシン）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、及びレトロゾール）、及び白金配位錯体（例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤（例えば、トリコスタチン、酪酸ナトリウム、アピシダン、スベロイルアニリドヒドロアミック酸、ボリノスタット、ＬＢＨ５８９、ロミデプシン、ＡＣＹ－１２１５、及びパノビノスタット）、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ビスツセルチブ、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス、及びシロリムス）、ＫＳＰ（Ｅｇ５）阻害剤（例えば、Ａｒｒａｙ５２０）、ＤＮＡ結合剤（例えば、Ｚａｌｙｐｓｉｓ（登録商標））、ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤（例えば、ＧＳ－１１０１及びＴＧＲ－１２０２）、ＰＩ３Ｋデルタ及びガンマ阻害剤（例えば、ＣＡＬ－１３０）、コパンリシブ、アルペリシブ及びイデラリシブ；多標的キナーゼ阻害剤（例えば、ＴＧ０２及びソラフェニブ）、ホルモン（例えば、エストロゲン）及びホルモンアゴニスト、例えば、黄体化ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロリド及びトリプトレリン）、ＢＡＦＦ中和抗体（例えば、ＬＹ２１２７３９９）、ＩＫＫ阻害剤、ｐ３８ＭＡＰＫ阻害剤、抗ＩＬ－６（例えば、ＣＮＴ０３２８）、テロメラーゼ阻害剤（例えば、ＧＲＮ１６３Ｌ）、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、ＭＬＮ８２３７）、細胞表面モノクローナル抗体（例えば、抗ＣＤ３８（ＨＵＭＡＸ－ＣＤ３８）、抗ＣＳｌ（例えば、エロツズマブ）、ＨＳＰ９０阻害剤（例えば、１７ＡＡＧ及びＫＯＳ９５３）、Ｐ１３Ｋ／Ａｋｔ阻害剤（例えば、ペリホシン）、Ａｋｔ阻害剤（例えば、ＧＳＫ－２１４１７９５）、ＰＫＣ阻害剤（例えば、エンザスタウリン）、ＦＴＩ（例えば、Ｚａｒｎｅｓｔｒａ（商標））、抗ＣＤ１３８（例えば、ＢＴ０６２）、Ｔｏｒｃｌ／２特異的キナーゼ阻害剤（例えば、ＩＮＫ１２８）、ＥＲ／ＵＰＲ標的化剤（例えば、ＭＫＣ－３９４６）、ｃＦＭＳ阻害剤（例えば、ＡＲＲＹ－３８２）、ＪＡＫ１／２阻害剤（例えば、ＣＹＴ３８７）、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、オラパリブ及びベリパリブ（ＡＢＴ－８８８））、及びＢＣＬ－２アンタゴニストが挙げられる。

【０２３０】
いくつかの実施形態では、抗がん剤は、メクロレタミン、カンプトテシン、イホスファミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、ゲムシタビン、ナベルビン（登録商標）、ソラフェニブ、または前述のものの任意のアナログもしくは誘導体バリアントから選択される。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、ＨＥＲ２阻害剤である。ＨＥＲ２阻害剤の非限定的な例としては、モノクローナル抗体、例えば、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））及びペルツズマブ（パージェタ（登録商標））；小分子チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標））、エルロチニブ（タルセバ（登録商標））、ピリチニブ、ＣＰ－６５４５７７、ＣＰ－７２４７１４、カネルチニブ（ＣＩ１０３３）、ＨＫＩ－２７２、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６；タイケルブ（登録商標））、ＰＫＩ－１６６、ＡＥＥ７８８、ＢＭＳ－５９９６２６、ＨＫＩ－３５７、ＢＩＢＷ２９９２、ＡＲＲＹ－３３４５４３、及びＪＮＪ－２６４８３３２７が挙げられる。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、ＡＬＫ阻害剤である。ＡＬＫ阻害剤の非限定的な例としては、セリチニブ、ＴＡＥ－６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６９４）、ＰＦ０２３４１０６６（クリゾチニブまたは１０６６）、アレクチニブ；ブリガチニブ；エントレクチニブ；エンサルチニブ（Ｘ－３９６）；ロルラチニブ；ＡＳＰ３０２６；ＣＥＰ－３７４４０；４ＳＣ－２０３；ＴＬ－３９８；ＰＬＢ１００３；ＴＳＲ－０１１；ＣＴ－７０７；ＴＰＸ－０００５、及びＡＰ２６１１３が挙げられる。ＡＬＫキナーゼ阻害剤の追加の例は、ＷＯ０５０１６８９４の実施例３～３９に記載されている。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）／増殖因子受容体の下流のメンバーの阻害剤（例えば、ＳＨＰ２阻害剤（例えば、ＳＨＰ０９９、ＴＮＯ１５５、ＲＭＣ－４５５０、ＲＭＣ－４６３０、ＪＡＢ－３０６８、ＪＡＢ－３３１２、ＲＬＹ－１９７１、ＥＲＡＳ－６０１、ＳＨＰ３８０９、ＰＦ－０７２８４８９２、もしくはＢＢＰ－３９８、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体）、ＳＯＳ１阻害剤（例えば、ＢＩ－１７０１９６３、ＢＩ－３４０６、ＳＤＲ５、ＢＡＹ－２９３、もしくはＲＭＣ－５８４５、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体）、Ｒａｆ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＰＴＥＮ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、またはｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ｍＴＯＲＣ１阻害剤またはｍＴＯＲＣ２阻害剤）である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、ＪＡＢ－３３１２である。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、ＳＯＳ１阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＳＯＳ１阻害剤は、ＷＯ２０２１１７３５２４、ＷＯ２０２１１３０７３１、ＷＯ２０２１１２７４２９、ＷＯ２０２１０９２１１５、ＷＯ２０２１１０５９６０、ＷＯ２０２１０７４２２７、ＷＯ２０２０１８０７６８、ＷＯ２０２０１８０７７０、ＷＯ２０２０１７３９３５、ＷＯ２０２０１４６４７０、ＷＯ２０１９２０１８４８、ＷＯ２０１９１２２１２９、ＷＯ２０１８１７２２５０、及びＷＯ２０１８１１５３８０に開示されているもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体から選択される。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、追加のＲａｓ阻害剤もしくはＲａｓワクチン、またはＲａｓの発がん活性を直接的または間接的に低下させるように設計された別の治療的モダリティである。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、追加のＲａｓ阻害剤である。いくつかの実施形態では、Ｒａｓ阻害剤は、その活性、またはＧＴＰ結合状態のＲａｓを標的とする。いくつかの実施形態では、Ｒａｓ阻害剤は、その不活性、またはＧＤＰ結合状態のＲａｓを標的とする。いくつかの実施形態では、Ｒａｓ阻害剤は、例えば、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃの阻害剤、例えば、ＡＭＧ５１０（ソトラシブ）、ＭＲＴＸ１２５７、ＭＲＴＸ８４９（アダグラシブ）、ＪＮＪ－７４６９９１５７、ＬＹ３４９９４４６、ＡＲＳ－１６２０、ＡＲＳ－８５３、ＢＰＩ－４２１２８６、ＬＹ３５３７９８２、ＪＤＱ４４３、ＪＡＢ－３３１２、ＪＡＢ－２１０００、ＪＡＢ－２１８２２、ＥＲＡＳ－３４９０、ＢＩ１８２３９１１、Ｄ－１５５３、Ｄ３Ｓ－００１、ＨＢＩ－２４３８、ＨＳ－

１０３７０、ＭＫ－１０８４、ＹＬ－１５２９３、ＧＦＨ９２５（ＩＢＩ３５１）、ＲＭＣ－６２９１、もしくはＧＤＣ－６０３６、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、Ｒａｓ阻害剤は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄの阻害剤、例えば、ＭＲＴＸ１１３３、ＭＲＴＸ２８２、ＪＡＢ－２２０００、ＥＲＡＳ－４、ＨＲＳ－４６４２、ＢＩ－２８５２、ＡＳＰ３０８２、ＴＨ－Ｚ８２７、ＴＨ－７８３５、もしくはＫＤ－８、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、Ｒａｓ阻害剤は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ阻害剤、例えば、ＪＡＢ－２３０００、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＫＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤は、汎ＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤である。特定の実施形態では、汎ＲＡＳ（ＯＦＦ）阻害剤は、ＪＡＢ－２３４００である。いくつかの実施形態では、Ｒａｓ阻害剤は、ＲＭＣ－６２３６、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、Ｒａｓ阻害剤は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれている、以下のＷＯ２０２３０６０２５３、ＷＯ２０２２／０６０８３６、ＷＯ２０２２／２３５８６４、ＷＯ２０２２／２３５／８７０、ＷＯ２０２１０９１９８２、ＷＯ２０２１０９１９６７、ＷＯ２０２１０９１９５６、及びＷＯ２０２０１３２５９７に開示されるＲａｓ（ＯＮ）阻害剤、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体から選択される。本発明のＲａｓ阻害剤と組み合わせることができるＲａｓ阻害剤の他の例は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれている以下：ＷＯ２０２３２８７８９６、ＷＯ２０２３２８７７３０、ＷＯ２０２３２８４８８１、ＷＯ２０２３２８４７３０、ＷＯ２０２３２８４５３７、ＷＯ２０２３２８３９３３、ＷＯ２０２３２８３２１３、ＷＯ２０２３２８０２８０、ＷＯ２０２３２８０１３６、ＷＯ２０２３２８００２６、ＷＯ２０２３２７８６００、ＷＯ２０２３２７４３８３、ＷＯ２０２３３２７３２４、ＷＯ２０２３０４０９８９、ＷＯ２０２３０３９２４０、ＷＯ２０２３０３９０２０、ＷＯ２０２３０３６２８２、ＷＯ２０２３０３４２９０、ＷＯ２０２３０３０５１７、ＷＯ２０２３０３０４９５、ＷＯ２０２３０３０３８５、ＷＯ２０２３０２５１１６、ＷＯ２０２３０２０５２３、ＷＯ２０２３０２０５２１、ＷＯ２０２３０２０５１９、ＷＯ２０２３０２０５１８、ＷＯ２０２３０２０３４７、ＷＯ２０２３０１８８１２、ＷＯ２０２３０１８８１０、ＷＯ２０２３０１８８０９、ＷＯ２０２３０１８６９９、ＷＯ２０２３０１４９７９、ＷＯ２０２３０１４００６、ＷＯ２０２３００４１０２、ＷＯ２０２３００３４１７、ＷＯ２０２３００１１４１、ＷＯ２０２３００１１２３、ＷＯ２０２２２７１６５８、ＷＯ２０２２２６９５０８、ＷＯ２０２２２６６１６７、ＷＯ２０２２２６６０６９、ＷＯ２０２２２６６０１５、ＷＯ２０２２２６５９７４、ＷＯ２０２２２６１１５４、ＷＯ２０２２２６１１５４、ＷＯ２０２２２５１５７６、ＷＯ２０２２２５１２９６、ＷＯ２０２２２３７８１５、ＷＯ２０２２２３２３３２、ＷＯ２０２２２３２３３１、ＷＯ２０２２２３２３２０、ＷＯ２０２２２３２３１８、ＷＯ２０２２２２３０３７、ＷＯ２０２２２２１７３９、ＷＯ２０２２２２１５２８、ＷＯ２０２２２２１３８６、ＷＯ２０２２２１６７６２（例えば、化合物４４または化合物６６ａ）、ＷＯ２０２２１９２７９４、ＷＯ２０２２１９２７９０、ＷＯ２０２２１８８７２９、ＷＯ２０２２１８７４１１、ＷＯ２０２２１８４１７８、ＷＯ２０２２１７３８７０、ＷＯ２０２２１７３６７８、ＷＯ２０２２１３５３４６、ＷＯ２０２２１３３７３１、ＷＯ２０２２１３３０３８、ＷＯ２０２２１３３３４５、ＷＯ２０２２１３２２００、ＷＯ２０２２１１９７４８、ＷＯ２０２２１０９４８５、ＷＯ２０２２１０９４８７、ＷＯ２０２２０６６８０５、ＷＯ２０２２００２１０２、ＷＯ２０２２００２０１８、ＷＯ２０２１２５９３３１、ＷＯ２０２１２５７８２８、ＷＯ２０２１２５２３３９、ＷＯ２０２１２４８０９５、ＷＯ２０２１２４８０９０、ＷＯ２０２１２４８０８３、ＷＯ２０２１２４８０８２、ＷＯ２０２１２４８０７９、ＷＯ２０２１２４８０５５、ＷＯ２０２１２４５０５１、ＷＯ２０２１２４４６０３、Ｗ

ＯＷＯ２０２１２３９０５８、ＷＯ２０２１２３１５２６、ＷＯ２０２１２２８１６１、ＷＯ２０２１２１９０９０、ＷＯ２０２１２１９０９０、ＷＯ２０２１２１９０７２、ＷＯ２０２１２１８９３９、ＷＯ２０２１２１７０１９、ＷＯ２０２１２１６７７０、ＷＯ２０２１２１５５４５、ＷＯ２０２１２１５５４４、ＷＯ２０２１２１１８６４、ＷＯ２０２１１９０４６７、ＷＯ２０２１１８５２３３、ＷＯ２０２１１８０１８１、ＷＯ２０２１１７５１９９、ＷＯ２０２１１７３９２３、ＷＯ２０２１１６９９９０、ＷＯ２０２１１６９９６３、ＷＯ２０２１１６８１９３、ＷＯ２０２１１５８０７１、ＷＯ２０２１１５５７１６、ＷＯ２０２１１５２１４９、ＷＯ２０２１１５０６１３、ＷＯ２０２１１４７９６７、ＷＯ２０２１１４７９６５、ＷＯ２０２１１４３６９３、ＷＯ２０２１１４２２５２、ＷＯ２０２１１４１６２８、ＷＯ２０２１１３９７４８、ＷＯ２０２１１３９６７８、ＷＯ２０２１１２９８２４、ＷＯ２０２１１２９８２０、ＷＯ２０２１１２７４０４、ＷＯ２０２１１２６８１６、ＷＯ２０２１１２６７９９、ＷＯ２０２１１２４２２２、ＷＯ２０２１１２１３７１、ＷＯ２０２１１２１３６７、ＷＯ２０２１１２１３３０、ＷＯ２０２００５０８９０、ＷＯ２０２００４７１９２、ＷＯ２０２００３５０３１、ＷＯ２０２００２８７０６、ＷＯ２０１９２４１１５７、ＷＯ２０１９２３２４１９、ＷＯ２０１９２１７６９１、ＷＯ２０１９２１７３０７、ＷＯ２０１９２１５２０３、ＷＯ２０１９２１３５２６、ＷＯ２０１９２１３５１６、ＷＯ２０１９１５５３９９、ＷＯ２０１９１５０３０５、ＷＯ２０１９１１０７５１、ＷＯ２０１９０９９５２４、ＷＯ２０１９０５１２９１、ＷＯ２０１８２１８０７０、ＷＯ２０１８２１７６５１、ＷＯ２０１８２１８０７１、ＷＯ２０１８２１８０６９、ＷＯ２０１８２０６５３９、ＷＯ２０１８１４３３１５、ＷＯ２０１８１４０６００、ＷＯ２０１８１４０５９９、ＷＯ２０１８１４０５９８、ＷＯ２０１８１４０５１４、ＷＯ２０１８１４０５１３、ＷＯ２０１８１４０５１２、ＷＯ２０１８１１９１８３、ＷＯ２０１８１１２４２０、ＷＯ２０１８０６８０１７、ＷＯ２０１８０６４５１０、ＷＯ２０１７２０１１６１、ＷＯ２０１７１７２９７９、ＷＯ２０１７１００５４６、ＷＯ２０１７０８７５２８、ＷＯ２０１７０５８８０７、ＷＯ２０１７０５８８０５、ＷＯ２０１７０５８７２８、ＷＯ２０１７０５８９０２、ＷＯ２０１７０５８７９２、ＷＯ２０１７０５８７６８、ＷＯ２０１７０５８９１５、ＷＯ２０１７０１５５６２、ＷＯ２０１６１６８５４０、ＷＯ２０１６１６４６７５、ＷＯ２０１６０４９５６８、ＷＯ２０１６０４９５２４、ＷＯ２０１５０５４５７２、ＷＯ２０１４１５２５８８、ＷＯ２０１４１４３６５９、及びＷＯ２０１３１５５２２３に提供されるもの、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物と組み合わせ得る治療剤は、ＭＡＰキナーゼ（ＭＡＰＫ）経路の阻害剤（または「ＭＡＰＫ阻害剤」）である。ＭＡＰＫ阻害剤としては、Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ）２０１５　Ｓｅｐ；７（３）：１７５８－１７８４に記載の１つ以上のＭＡＰＫ阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、ＭＡＰＫ阻害剤は、トラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ＬＥｒａｆＡＯＮ（ＮｅｏＰｈａｒｍ）、ＩＳＩＳ５１３２；ベムラフェニブ、ピマセルチブ、ＴＡＫ７３３、ＲＯ４９８７６５５（ＣＨ４９８７６５５）；ＣＩ－１０４０；ＰＤ－０３２５９０１；ＣＨ５１２６７６６；ＭＡＰ８５５；ＡＺＤ６２４４；レファメチニブ（ＲＤＥＡ１１９／ＢＡＹ８６－９７６６）；ＧＤＣ－０９７３／ＸＬ５８１；ＡＺＤ８３３０（ＡＲＲＹ－４２４７０４／ＡＲＲＹ－７０４）；ＲＯ５１２６７６６（Ｒｏｃｈｅ、ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ．２０１４　Ｎｏｖ　２５；９（１１）に記載）；及びＧＳＫ１１２０２１２（またはＪＴＰ－７４０５７、Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２０１１　Ｍａｒ　１；１７（５）：９８９－１０００に記載）のうちの１つ以上から選択され得る。ＭＡＰＫ阻害剤は、ＰＬＸ８３９４、ＬＸＨ２５４、ＧＤＣ－５５７３、またはＬＹ３００９１２０であり得る。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、ＲＡＳ－ＲＡＦ－ＥＲＫまたはＰＩ３Ｋ－ＡＫ

Ｔ－ＴＯＲまたはＰＩ３Ｋ－ＡＫＴシグナル伝達経路の妨害剤または阻害剤である。ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤としては、Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ）２０１５　Ｓｅｐ；７（３）：１７５８－１７８４に記載の１つ以上のＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤が挙げられ得るがこれらに限定されない。例えば、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤は、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５；ＢＧＴ２２６；ＸＬ７６５／ＳＡＲ２４５４０９；ＳＦ１１２６；ＧＤＣ－０９８０；ＰＩ－１０３；ＰＦ－０４６９１５０２；ＰＫＩ－５８７；ＧＳＫ２１２６４５８のうちの１つ以上から選択され得る。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１のアンタゴニストである。

いくつかの実施形態では、追加の治療剤としては、ＡＬＫ阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＴＯＲ阻害剤、ＭＣＬ－１阻害剤、ＢＣＬ－２阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及び免疫療法が挙げられる。いくつかの実施形態では、治療剤は、汎ＲＴＫ阻害剤、例えば、アファチニブであり得る。

【０２３９】

ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤としては、リンシチニブ、またはその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

ＥＧＦＲ阻害剤としては、小分子アンタゴニスト、抗体阻害剤、または特定のアンチセンスヌクレオチドもしくはｓｉＲＮＡが挙げられるが、これらに限定されない。ＥＧＦＲの有用な抗体阻害剤としては、セツキシマブ（アービタックス（登録商標））、パニツムマブ（ベクチビックス（登録商標））、ザルツムマブ、ニモツズマブ、及びマツズマブが挙げられる。さらなる抗体ベースのＥＧＦＲ阻害剤としては、その天然リガンドによるＥＧＦＲ活性化を部分的または完全に遮断することができる任意の抗ＥＧＦＲ抗体または抗体断片が挙げられる。抗体ベースのＥＧＦＲ阻害剤の非限定的な例としては、Ｍｏｄｊｔａｈｅｄｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　１９９３，６７：２４７－２５３；Ｔｅｒａｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　１９９６，７７：６３９－６４５；Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１９９５，１：１３１１－１３１８；Ｈｕａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１５：５９（８）：１９３５－４０；及びＹａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１９９９，５９：１２３６－１２４３に記載のものが挙げられる。ＥＧＦＲ阻害剤は、モノクローナル抗体Ｍａｂ　Ｅ７．６．３（Ｙａｎｇ，１９９９（上掲））、またはＭａｂ　Ｃ２２５（ＡＴＣＣアクセッション番号ＨＢ－８５０８）、またはその結合特異性を有する抗体もしくは抗体断片であり得る。

【０２４０】

ＥＧＦＲの小分子アンタゴニストとしては、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標））、エルロチニブ（タルセバ（登録商標））、及びラパチニブ（タイケルブ（登録商標））が挙げられる。例えば、Ｙａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｅｔｉｃｓ　ａｎｄ　Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ　Ｉｎ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２００５，３９（４）：５６５－８；及びＰａｅｚ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＧＦＲ　Ｍｕｔａｔｉｏｎｓ　Ｉｎ　Ｌｕｎｇ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ　Ｗｉｔｈ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｔｏ　Ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ　Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２００４，３０４（５６７６）：１４９７－５００を参照されたい。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、オシメルチニブ（タグリッソ（登録商標））である。小分子ＥＧＦＲ阻害剤のさらなる非限定例としては、以下の特許公報に記載されているＥＧＦＲ阻害剤のいずれか、及び、このようなＥＧＦＲ阻害剤のあらゆる薬学的に許容される塩が挙げられる：ＥＰ０５２０７２２；ＥＰ０５６６２２６；ＷＯ９６／３３９８０；米国特許第５，７４７，４９８号；ＷＯ９６／３０３４７；ＥＰ０７８７７７２；ＷＯ９７／３００３４；ＷＯ９７／３００４４；ＷＯ９７／３８９９４；ＷＯ９７／４９６８８；

ＥＰ８３７０６３；ＷＯ９８／０２４３４；ＷＯ９７／３８９８３；ＷＯ９５／１９７７４；ＷＯ９５／１９９７０；ＷＯ９７／１３７７１；ＷＯ９８／０２４３７；ＷＯ９８／０２４３８；ＷＯ９７／３２８８１；ＤＥ１９６２９６５２；ＷＯ９８／３３７９８；ＷＯ９７／３２８８０；ＷＯ９７／３２８８０；ＥＰ６８２０２７；ＷＯ９７／０２２６６；ＷＯ９７／２７１９９；ＷＯ９８／０７７２６；ＷＯ９７／３４８９５；ＷＯ９６／３１５１０；ＷＯ９８／１４４４９；ＷＯ９８／１４４５０；ＷＯ９８／１４４５１；ＷＯ９５／０９８４７；ＷＯ９７／１９０６５；ＷＯ９８／１７６６２；米国特許第５，７８９，４２７号；米国特許第５，６５０，４１５号；米国特許第５，６５６，６４３号；ＷＯ９９／３５１４６；ＷＯ９９／３５１３２；ＷＯ９９／０７７０１；及びＷＯ９２／２０６４２。小分子ＥＧＦＲ阻害剤の追加の非限定的例としては、Ｔｒａｘｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ １９９８，８（１２）：１５９９－１６２５に記載のＥＧＦＲ阻害剤のうちのいずれかが挙げられる。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、ＥＲＢＢ阻害剤である。ヒトでは、ＥＲＢＢファミリーは、ＨＥＲ１（ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ１）、ＨＥＲ２（ＮＥＵ、ＥＲＢＢ２）、ＨＥＲ３（ＥＲＢＢ３）、及びＨＥＲ（ＥＲＢＢ４）を含む。

【０２４１】

ＭＥＫ阻害剤としては、ピマセルチブ、セルメチニブ、コビメチニブ（コテリック（登録商標））、トラメチニブ（メキニスト（登録商標））、及びビニメチニブ（メクトビ（登録商標））が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、Ｄ６７Ｎ；Ｐ１２４Ｌ；Ｐ１２４Ｓ；及びＬ１７７Ｖから選択されるクラスＩのＭＥＫ１変異であるＭＥＫ変異を標的とする。いくつかの実施形態では、ＭＥＫ変異は、ΔＥ５１－Ｑ５８；ΔＦ５３－Ｑ５８；Ｅ２０３Ｋ；Ｌ１７７Ｍ；Ｃ１２１Ｓ；Ｆ５３Ｌ；Ｋ５７Ｅ；Ｑ５６Ｐ；及びＫ５７Ｎから選択されるクラスＩＩのＭＥＫ１変異である。

【０２４２】

ＰＩ３Ｋ阻害剤としては、ワートマニン、ＷＯ０６／０４４４５３に記載の１７－ヒドロキシワートマニン類似体、４－［２－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル］モルホリン（ピクチリシブまたはＧＤＣ－０９４１としても知られ、ＷＯ０９／０３６０８２及びＷＯ０９／０５５７３０に記載されている）、２－メチル－２－［４－［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル］プロピオニトリル（ＢＥＺ２３５またはＮＶＰ－ＢＥＺ２３５としても知られ、ＷＯ０６／１２２８０６に記載されている）、（Ｓ）－１－（４－（（２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－７－メチル－４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－ヒドロキシプロパン－１－オン（ＷＯ０８／０７０７４０に記載）、ＬＹ２９４００２（２－（４－モルホリニル）－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン（Ａｘｏｎ Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＰＩ１０３塩酸塩（３－［４－（４－モルホリニルピリド－［３’，２’：４，５］フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］フェノール塩酸塩（Ａｘｏｎ Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＰＩＫ７５（２－メチル－５－ニトロ－２－［（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メチレン］－１－メチルヒドラジド－ベンゼンスルホン酸、一塩酸塩）（Ａｘｏｎ Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＰＩＫ９０（Ｎ－（７，８－ジメトキシ－２，３－ジヒドロ－イミダゾ［１，２－ｃ］キナゾリン－５－イル）－ニコチンアミド（Ａｘｏｎ Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＡＳ－２５２４２４（５－［１－［５－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－フラン－２－イル］－メタ－（Ｚ）－イリデン］－チアゾリジン－２，４－ジオン（Ａｘｏｎ Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＴＧＸ－２２１（７－メチル－２－（４－モルホリニル）－９－［１－（フェニルアミノ）エチル］－４Ｈ－ピリド－［１，２－ａ］ピリニジン－４－オン（Ａｘｏｎ Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＸＬ－７６５、及びＸＬ－１４７が挙げられるが、これらに限定されない。他のＰＩ３Ｋ阻害剤と

しては、デメトキシビリジン、ペリホシン、ＣＡＬ１０１、ＰＸ－８６６、ＢＥＺ２３５、ＳＦ１１２６、ＩＮＫ１１１７、ＩＰＩ－１４５、ＢＫＭ１２０、ＸＬ１４７、ＸＬ７６５、Ｐａｌｏｍｉｄ５２９、ＧＳＫ１０５９６１５、ＺＳＴＫ４７４、ＰＷＴ３３５９７、ＩＣ８７１１４、ＴＧＩ００－１１５、ＣＡＬ２６３、ＰＩ－１０３、ＧＮＥ－４７７、ＣＵＤＣ－９０７、及びＡＥＺＳ－１３６が挙げられる。

【０２４３】

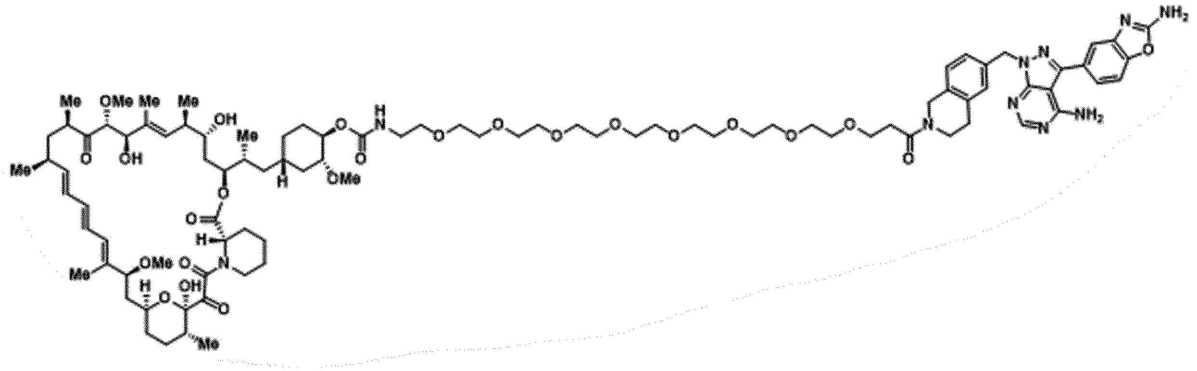
ＡＫＴ阻害剤としては、Ａｋｔ－１－１（Ａｋｔ１を阻害する）（Ｂａｒｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．２００５，３８５（Ｐｔ．２）：３９９－４０８）；Ａｋｔ－１－１，２（Ａｋｌ及び２を阻害する）（Ｂａｒｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．２００５，３８５（Ｐｔ．２）：３９９－４０８）；ＡＰＩ－５９ＣＪ－Ｏｍｅ（例えば、Ｊｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ２００４，９１：１８０８－１２）；１－Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル化合物（例えば、ＷＯ０５／０１１７００）；インドール－３－カルビノール及びその誘導体（例えば、米国特許第６，６５６，９６３号；Ｓａｒｋａｒ ａｎｄ Ｌｉ Ｊ Ｎｕｔｒ．２００４，１３４（１２ Ｓｕｐｐｌ）：３４９３Ｓ－３４９８Ｓ）；ペリホシン（例えば、Ａｋｔ膜局在化に干渉する；Ｄａｓｍａｈａｐａｔｒａ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００４，１０（１５）：５２４２－５２）；ホスファチジルイノシトールエーテル脂質類似体（例えば、Ｇｉｌｌｓ ａｎｄ Ｄｅｎｎｉｓ Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ ２００４，１３：７８７－９７）；ならびに、トリシリビン（ＴＣＮまたはＡＰＩ－２またはＮＣＩ識別因子：ＮＳＣ１５４０２０；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００４，６４：４３９４－９）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４４】

ｍＴＯＲ阻害剤としては、ＡＴＰ競合的ｍＴＯＲＣ１／ｍＴＯＲＣ２阻害剤、例えば、ＰＩ－１０３、ＰＰ２４２、ＰＰ３０；Ｔｏｒｉｎ１；ＦＫＢＰ１２増強剤；４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン誘導体；ならびにラパマイシン（シロリムスとしても知られる）及びその誘導体、例えば、テムシロリムス（トーリセル（登録商標））；エベロリムス（アフィニトール（登録商標）、ＷＯ９４／０９０１０）；リダホロリムス（デフォロリムスまたはＡＰ２３５７３としても知られる）；ラパログ、例えば、ＷＯ９８／０２４４１及びＷＯ０１／１４３８７に開示されているようなもの、例えば、ＡＰ２３４６４及びＡＰ２３８４１；４０－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン；４０－［３－ヒドロキシ（ヒドロキシメチル）メチルプロパノエート］－ラパマイシン（ＣＣ１７７９としても知られる）；４０－エピ－（テトラゾライト）－ラパマイシン（ＡＢＴ５７８とも称される）；３２－デオキソラパマイシン；１６－ペンチニルオキシ－３２（Ｓ）－ジヒドロラパニシン；ＷＯ０５／００５４３４に開示されている誘導体；米国特許第５，２５８，３８９号、同第５，１１８，６７７号、同第５，１１８，６７８号、同第５，１００，８８３号、同第５，１５１，４１３号、同第５，１２０，８４２号、及び同第５，２５６，７９０号、ならびにＷＯ９４／０９０１０１、ＷＯ９２／０５１７９、ＷＯ９３／１１１１３０、ＷＯ９４／０２１３６、ＷＯ９４／０２４８５、ＷＯ９５／１４０２３、ＷＯ９４／０２１３６、ＷＯ９５／１６６９１、ＷＯ９６／４１８０７、ＷＯ９６／４１８０７、及びＷＯ２０１８２０４４１６に開示されている誘導体；ならびにリン含有ラパマイシン誘導体（例えば、ＷＯ０５／０１６２５２）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤は、二立体（ｂｉｓｔｅｒｉｃ）阻害剤（例えば、ＷＯ２０１８２０４４１６、ＷＯ２０１９２１２９９０、及びＷＯ２０１９２１２９９１を参照されたい）、例えば、構造

【０２４５】

【化３９】



【０２４６】
を有するＲＭＣ－５５５２である。
本発明の化合物と組み合わせて使用され得るＢＲＡＦ阻害剤としては、例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、及びエンコラフェニブが挙げられる。ＢＲＡＦは、クラス３ＢＲＡＦ変異を含み得る。いくつかの実施形態では、クラス３ＢＲＡＦ変異は、ヒトＢＲＡＦにおいて、以下のアミノ酸置換：Ｄ２８７Ｈ；Ｐ３６７Ｒ；Ｖ４５９Ｌ；Ｇ４６６Ｖ；Ｇ４６６Ｅ；Ｇ４６６Ａ；Ｓ４６７Ｌ；Ｇ４６９Ｅ；Ｎ５８１Ｓ；Ｎ５８１Ｉ；Ｄ５９４Ｎ；Ｄ５９４Ｇ；Ｄ５９４Ａ；Ｄ５９４Ｈ；Ｆ５９５Ｌ；Ｇ５９６Ｄ；Ｇ５９６Ｒ；及びＡ７６２Ｅの１つ以上から選択される。
【０２４７】
ＭＣＬ－１阻害剤としては、ＡＭＧ－１７６、ＭＩＫ６６５、及びＳ６３８４５が挙げられるが、これらに限定されない。骨髄性細胞白血病－１（ＭＣＬ－１）タンパク質は、Ｂ細胞リンパ腫－２（ＢＣＬ－２）タンパク質ファミリーの主要な抗アポトーシスメンバーの１つである。ＭＣＬ－１の過剰発現は、腫瘍の進行、ならびに従来の化学療法に対してだけでなく、ＡＢＴ－２６３などのＢＣＬ－２阻害剤を含む標的治療薬に対する耐性と密接に関連している。
【０２４８】
いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ＳＨＰ２阻害剤である。ＳＨＰ２は、ＰＴＰＮ１１遺伝子によってコードされる非受容体タンパク質チロシンホスファターゼであり、増殖、分化、細胞周期の維持、及び遊走などの複数の細胞機能に寄与する。ＳＨＰ２は、２つのＮ末端Ｓｒｃ相同性２ドメイン（Ｎ－ＳＨ２及びＣ－ＳＨ２）、触媒ドメイン（ＰＴＰ）、及びＣ末端テールを有する。２つのＳＨ２ドメインは、ＳＨＰ２の細胞内局在及び機能調節を制御する。この分子は、Ｎ－ＳＨ２ドメインとＰＴＰドメインの両方からの残基に関与する結合ネットワークによって安定化された、不活性な自己阻害型立体配座で存在する。例えば、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）を介して作用するサイトカインまたは増殖因子による刺激は、触媒部位の曝露をもたらし、ＳＨＰ２の酵素的活性化をもたらす。
【０２４９】
ＳＨＰ２は、ＲＡＳマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）、ＪＡＫ－ＳＴＡＴ、またはホスホイノシトール３－キナーゼ－ＡＫＴ経路を介したシグナル伝達に関与する。ＰＴＰＮ１１遺伝子の変異及びその後のＳＨＰ２の変異は、ヌーナン症候群及びレオパード症候群などのいくつかのヒト発達疾患、ならびに若年性骨髄単球性白血病、神経芽細胞腫、黒色腫、急性骨髄性白血病、ならびに乳癌、肺癌、及び結腸癌などのヒトのがんにおいて同定されている。これらの変異のいくつかは、ＳＨＰ２の自己阻害型立体配座を不安定化し、ＳＨＰ２の自己活性化または強化された増殖因子駆動活性化を促進する。したがって、ＳＨＰ２は、がんを含むさまざまな疾患の治療のための新規療法の開発にとって非常に魅力的な標的である。ＲＡＳ経路阻害剤（例えば、ＭＥＫ阻害剤）と組み合

わせたＳＨＰ２阻害剤（例えば、ＲＭＣ－４５５０またはＳＨＰ０９９）は、インビトロで複数のがん細胞株（例えば、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、及び乳癌）の増殖を阻害することが示されている。したがって、ＳＨＰ２阻害剤及びＲＡＳ経路阻害剤を併用する併用療法は、広範囲の悪性腫瘍における腫瘍抵抗性を予防するための一般的な戦略となり得る。

【０２５０】

このようなＳＨＰ２阻害剤の非限定例は、当該技術分野において既知であり、以下：それぞれが参照により本明細書に組み込まれている、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００６，７０，５６２；Ｓａｒｖｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１７，６２，１７９３；Ｘｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１７，６０，１１３７３４；及びＩｇｂｅ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ，２０１７，８，１１３７３４；ならびに、ＰＣＴ出願：ＷＯ２０２３２８２７０２、ＷＯ２０２３２８０２８３、ＷＯ２０２３２８０２３７、ＷＯ２０２３０１８１５５、ＷＯ２０２３０１１５１３、ＷＯ２０２２２７１９６６、ＷＯ２０２２２７１９６４、ＷＯ２０２２２７１９１１、ＷＯ２０２２２５９１５７、ＷＯ２０２２２４２７６７、ＷＯ２０２２２４１９７５、ＷＯ２０２２２３７６７６、ＷＯ２０２２２３７３６７、ＷＯ２０２２２３７１７８、ＷＯ２０２２２３５８２２、ＷＯ２０２２２０８４００８、ＷＯ２０２２１３５５６８、ＷＯ２０２１１７６０７２、ＷＯ２０２１１７１２６１、ＷＯ２０２１１４９８１７、ＷＯ２０２１１４８０１０、ＷＯ２０２１１４７８７９、ＷＯ２０２１１４３８２３、ＷＯ２０２１１４３７０１、ＷＯ２０２１１４３６８０、ＷＯ２０２１１２１３９７、ＷＯ２０２１１１９５２５、ＷＯ２０２１１１５２８６、ＷＯ２０２１１１０７９６、ＷＯ２０２１０８８９４５、ＷＯ２０２１０７３４３９、ＷＯ２０２１０６１７０６、ＷＯ２０２１０６１５１５、ＷＯ２０２１０４３０７７、ＷＯ２０２１０３３１５３、ＷＯ２０２１０２８３６２、ＷＯ２０２１０３３１５３、ＷＯ２０２１０２８３６２、ＷＯ２０２１０１８２８７、ＷＯ２０２０２５９６７９、ＷＯ２０２０２４９０７９、ＷＯ２０２０２１０３８４、ＷＯ２０２０２０１９９１、ＷＯ２０２０１８１２８３、ＷＯ２０２０１７７６５３、ＷＯ２０２０１６５７３４、ＷＯ２０２０１６５７３３、ＷＯ２０２０１６５７３２、ＷＯ２０２０１５６２４３、ＷＯ２０２０１５６２４２、ＷＯ２０２０１０８５９０、ＷＯ２０２０１０４６３５、ＷＯ２０２０００９４１０４、ＷＯ２０２０００９４０１８、ＷＯ２０２０００８１８４８、ＷＯ２０２０００７３９４９、ＷＯ２０２０００７３９４５、ＷＯ２０２０００７２６５６、ＷＯ２０２０００６５４５３、ＷＯ２０２０００６５４５２、ＷＯ２０２０００６３７６０、ＷＯ２０２０００６１１０３、ＷＯ２０２０００６１１０１、ＷＯ２０２０００３３８２８、ＷＯ２０２０００３３２８６、ＷＯ２０２０００２２３２３、ＷＯ２０１９２３３８１０、ＷＯ２０１９２１３３１８、ＷＯ２０１９１８３３６７、ＷＯ２０１９１８３３６４、ＷＯ２０１９１８２９６０、ＷＯ２０１９１６７００００、ＷＯ２０１９１６５０７３、ＷＯ２０１９１５８０１９、ＷＯ２０１９１５２４５４、ＷＯ２０１９０５１４６９、ＷＯ２０１９０５１０８４、ＷＯ２０１８２１８１３３、ＷＯ２０１８１７２９８４、ＷＯ２０１８１６０７３１、ＷＯ２０１８１３６２６５、ＷＯ２０１８１３６２６４、ＷＯ２０１８１３０９２８、ＷＯ２０１８１２９４０２、ＷＯ２０１８０８１０９１、ＷＯ２０１８０５７８８４、ＷＯ２０１８０１３５９７、ＷＯ２０１７２１６７０６、ＷＯ２０１７２１１３０３、ＷＯ２０１７２１０１３４、ＷＯ２０１７１５６３９７、ＷＯ２０１７１００２７９、ＷＯ２０１７０７９７２３、ＷＯ２０１７０７８４９９、ＷＯ２０１６２０３４０６、ＷＯ２０１６２０３４０５、ＷＯ２０１６２０３４０４、ＷＯ２０１６１９６５９１、ＷＯ２０１６１９１３２８、ＷＯ２０１５１０７４９５、ＷＯ２０１５１０７４９４、ＷＯ２０１５１０７４９３、ＷＯ２０１４１７６４８８、ＷＯ２０１４１１３５８４、ＣＮ１１５６７７６６１、ＣＮ１１５６７７６６０、ＣＮ１１５６１１８６９、ＣＮ１１５５２１３０５、ＣＮ１１５４９０６９７、ＣＮ１１５４６６２７３、ＣＮ１１５３９４６１２、ＣＮ１１５３０４６１３、ＣＮ１１５３０４６１２、ＣＮ１１５３００５１３、ＣＮ１１５１９７２２５、ＣＮ１１４９５７１６２、ＣＮ１１４９２０７５９、ＣＮ１１４７１６４４８、ＣＮ１１４６７１８７９、ＣＮ１１４５３９２２３、ＣＮ１１４５２４７７２、ＣＮ１１４２１３４１７、ＣＮ１１４１

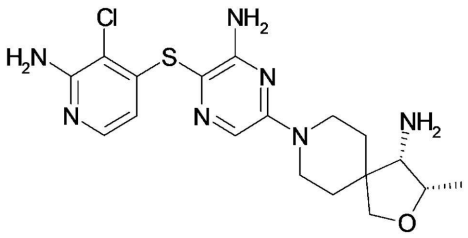
９５７９９、ＣＮ１１４１６３４５７、ＣＮ１１３８９６７１０、ＣＮ１１３２４８５２１、ＣＮ１１３２４８４４９、ＣＮ１１３１３５９２４、ＣＮ１１３０２４５０８、ＣＮ１１２９２０１３１、ＣＮ１１２８２３７９６、ＣＮ１１２４０９３３４、ＣＮ１１２４０２３８５、ＣＮ１１２１７４９３５、１１１８４８５９９、ＣＮ１１１７０４６１１、ＣＮ１１１３９３４５９、ＣＮ１１１２６５５２９、ＣＮ１１０１４３９４９、ＣＮ１０８１１３８４８、ＵＳ１１１７９３９７、ＵＳ２０２１００８５６７７、ＵＳ１０８５８３５９、ＵＳ１０９３４３０２、ＵＳ１０９５４２４３、ＵＳ１０９８８４６６、ＵＳ１１００１５６１、ＵＳ１１０３３５４７、ＵＳ１１０３４７０５、もしくはＵＳ１１０４４６７５に示されるものまたは、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体が挙げられる。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、活性部位に結合する。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、混合型の不可逆的阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、アロステリック部位に結合する、例えば、非共有結合アロステリック阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、ホスファターゼの活性部位の外側にあるシステイン残基（Ｃ３３３）を標的とする阻害剤などの共有結合ＳＨＰ２阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、可逆的阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、不可逆的阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、ＳＨＰ０９９である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、以下の構造を有するＴＮＯ１５５、

【０２５２】

【化４０】



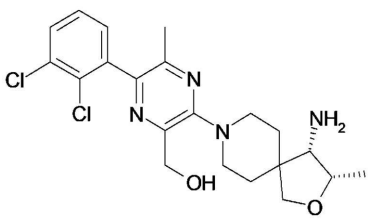
【０２５３】

または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。

いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、以下の構造を有するＲＭＣ－４５５０、

【０２５４】

【化４１】

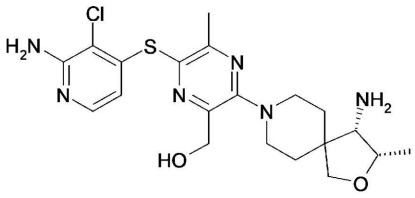


【０２５５】

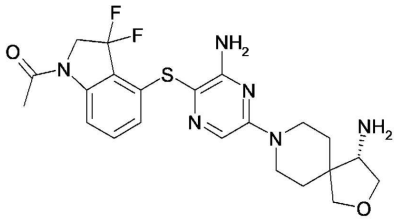
または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、以下の構造を有するＲＭＣ－４６３０

【０２５６】

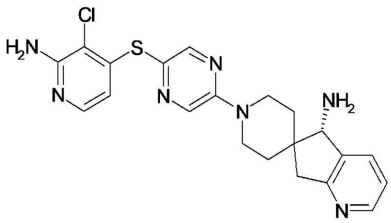
【化４２】



【０２５７】
または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。
いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、以下の構造を有するＪＡＢ－３０６８
【０２５８】
【化４３】

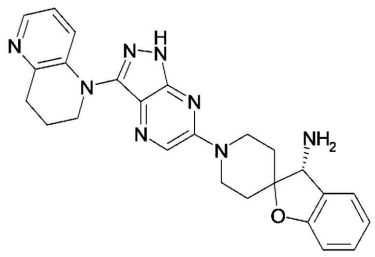


【０２５９】
または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、ＪＡＢ－３３１２である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、以下の化合物
【０２６０】
【化４４】



【０２６１】
または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、以下の構造を有するＲＬＹ－１９７１
【０２６２】

【化４５】



【０２６３】
または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、ＥＲＡＳ－６０１、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、ＢＢＰ－３９８、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、ＳＨ３８０９である。いくつかの実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤は、ＰＦ－０７２８４８９２、または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。
【０２６４】
いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ＭＥＫ阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＳＯＳ１阻害剤、及びＰＤ－Ｌ１阻害剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ＭＥＫ阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、及びＰＤ－Ｌ１阻害剤からなる群から選択される。例えば、Ｈａｌｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，ＤＯＩ：１０．１１５８／２１５９－８２９０（Ｏｃｔｏｂｅｒ ２８，２０１９）及びＣａｎｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，５７５：２１７（２０１９）を参照されたい。いくつかの実施形態では、本発明のＲａｓ阻害剤は、ＭＥＫ阻害剤及びＳＯＳ１阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本発明のＲａｓ阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤及びＳＯＳ１阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本発明のＲａｓ阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤及びＳＨＰ２阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本発明のＲａｓ阻害剤は、ＭＥＫ阻害剤及びＳＨＰ２阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、がんは結腸直腸癌であり、治療は、本発明のＲａｓ阻害剤を、第２または第３の治療剤と組み合わせて投与することを含む。
【０２６５】
プロテアソーム阻害剤としては、カルフィルゾミブ（カイプロリス（登録商標））、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））、及びオプロゾミブが挙げられるがこれらに限定されない。
【０２６６】
免疫療法としては、モノクローナル抗体、免疫調節イミド（ＩＭｉＤ）、ＧＩＴＲアゴニスト、遺伝子操作されたＴ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞）、二重特異性抗体（例えば、ＢｉＴＥ）、ならびに抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＬＡＧ１、及び抗ＯＸ４０剤が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２６７】
免疫調節剤（ＩＭｉＤ）は、イミド基を含む免疫調節性薬物（免疫応答を調整する薬物）のクラスである。ＩＭｉＤクラスとしては、サリドマイド及びその類似体（レナリドマイド、ポマリドマイド、及びアプレミラスト）が挙げられる。
【０２６８】
例示的な抗ＰＤ－１抗体、及びそれらの使用方法は、Ｇｏｌｄｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．

，Ｂｌｏｏｄ　２００７，１１０（１）：１８６－１９２；Ｔｈｏｍｐｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２００７，１３（６）：１７５７－１７６１；及びＷＯ０６／１２１１６８　Ａ１により記載されており、加えて、本明細書の他の箇所に記載されている。

【０２６９】

ＧＩＴＲアゴニストとしては、ＧＩＴＲ融合タンパク質及び抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、二価抗ＧＩＴＲ抗体）、例えば、米国特許第６，１１１，０９０号、同第８，５８６，０２３号、ＷＯ２０１０／００３１１８、及びＷＯ２０１１／０９０７５４に記載のＧＩＴＲ融合タンパク質、または、例えば、米国特許第７，０２５，９６２号、ＥＰ１９４７１８３、米国特許第７，８１２，１３５号、米国特許第８，３８８，９６７号、米国特許第８，５９１，８８６号、米国特許第７，６１８，６３２号、ＥＰ１８６６３３９、ならびにＷＯ２０１１／０２８６８３、ＷＯ２０１３／０３９９５４、ＷＯ０５／００７１９０、ＷＯ０７／１３３８２２、ＷＯ０５／０５５８０８、ＷＯ９９／４０１９６、ＷＯ０１／０３７２０、ＷＯ９９／２０７５８、ＷＯ０６／０８３２８９、ＷＯ０５／１１５４５１、及びＷＯ２０１１／０５１７２６に記載の抗ＧＩＴＲ抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７０】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る治療剤の別の例は、抗血管新生剤である。抗血管形成剤は、非限定的に、インビトロで合成的に調製された化学的組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種、ならびにその組み合わせ及びコンジュゲートを含む。抗血管新生剤は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリック調節剤、毒素であり得るか、またはより一般的には、その標的を阻害もしくは刺激するように作用（例えば、受容体または酵素の活性化または阻害）し、それによって細胞死を促進するか、または細胞増殖を停止させ得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法は、抗血管新生剤を含む。

【０２７１】

抗血管新生剤は、ＭＭＰ－２（マトリックス－メタロプロテイナーゼ２）阻害剤、ＭＭＰ－９（マトリックス－メタロプロチエナーゼ９）阻害剤、及びＣＯＸ－ＩＩ（シクロオキシゲナーゼ１１）阻害剤であり得る。抗血管新生剤の非限定例としては、ラパマイシン、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ソラフェニブ、スニチニブ、及びベバシズマブが挙げられる。有用なＣＯＸ－ＩＩ阻害剤の例としては、アレコキシブ、バルデコキシブ、及びロフェコキシブが挙げられる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、ＷＯ９６／３３１７２、ＷＯ９６／２７５８３、ＷＯ９８／０７６９７、ＷＯ９８／０３５１６、ＷＯ９８／３４９１８、ＷＯ９８／３４９１５、ＷＯ９８／３３７６８、ＷＯ９８／３０５６６、ＷＯ９０／０５７１９、ＷＯ９９／５２９１０、ＷＯ９９／５２８８９、ＷＯ９９／２９６６７、ＷＯ９９００７６７５、ＥＰ０６０６０４６、ＥＰ０７８０３８６、ＥＰ１７８６７８５、ＥＰ１１８１０１７、ＥＰ０８１８４４２、ＥＰ１００４５７８、及びＵＳ２００９００１２０８５、ならびに米国特許第５，８６３，９４９号及び同第５，８６１，５１０号に記載されている。好ましいＭＭＰ－２及びＭＭＰ－９阻害剤は、ＭＭＰ－１を阻害する活性をほとんど有しないまたは有しないものである。他のマトリックス－メタロプロテイナーゼ（すなわち、ＭＡＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－４、ＭＭＰ－５、ＭＭＰ－６、ＭＭＰ－７、ＭＭＰ－８、ＭＭＰ－１０、ＭＭＰ－１１、ＭＭＰ－１２、及びＭＭＰ－１３）と比べてＭＭＰ－２またはＡＭＰ－９を選択的に阻害するものがより好ましい。ＭＭＰ阻害剤のいくつかの具体的な例は、ＡＧ－３３４０、ＲＯ３２－３５５５、及びＲＳ１３－０８３０である。

【０２７２】

さらなる例示的な抗血管新生剤としては、ＫＤＲ（キナーゼドメイン受容体）阻害剤（例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体及び抗原結合領域）、抗ＶＥＧＦ剤（例えば、ＶＥＧＦ（例えば、ベバシズマブ）、またはそれらの可溶性ＶＥＧＦ受容体もしくはリガンド結合領域に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域）、例えば、ＶＥＧＦ－ＴＲＡＰ（商標）、及び抗ＶＥＧＦ受容体剤（例えば、それに特異的に結合す

る抗体または抗原結合領域）、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、例えば、ベクチビックス（登録商標）（パニツムマブ）、エルロチニブ（タルセバ（登録商標））、抗Ａｎｇ１及び抗Ａｎｇ２剤（例えば、それらもしくはそれらの受容体、例えば、Ｔｉｅ２／Ｔｅｋに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、ならびに抗Ｔｉｅ２キナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）が挙げられる。他の抗血管新生剤としては、キャンパス、ＩＬ－８、Ｂ－ＦＧＦ、Ｔｅｋアンタゴニスト（ＵＳ２００３／０１６２７１２、ＵＳ６，４１３，９３２）、抗ＴＷＥＡＫ剤（例えば、特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域、または可溶性ＴＷＥＡＫ受容体アンタゴニスト、ＵＳ６，７２７，２２５を参照されたい）、インテグリンのそのリガンドへの結合に拮抗するＡＤＡＭディストインテグリンドメイン（ＵＳ２００２／００４２３６８）、特異的に結合する抗ｅｐｈ受容体または抗エフリン抗体または抗原結合領域（米国特許第５，９８１，２４５号、同第５，７２８，８１３号、同第５，９６９，１１０号、同第６，５９６，８５２号、同第６，２３２，４４７号、同第６，０５７，１２４号、及びそれらの特許ファミリーメンバー）、及び抗ＰＤＧＦ－ＢＢアンタゴニスト（例えば、特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、ならびにＰＤＧＦ－ＢＢリガンドに特異的に結合する抗体または抗原結合領域、及びＰＤＧＦＲキナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）が挙げられる。追加の抗血管形成剤としては、ＳＤ－７７８４（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；シレンギチド（Ｍｅｒｃｋ　ＫＧａＡ，Ｇｅｒｍａｎｙ，ＥＰＯ０７７０６２２）；ペガプタニブオクタナトリウム（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＵＳＡ）；アルファスタチン（ＢｉｏＡｃｔａ，ＵＫ）；Ｍ－ＰＧＡ（Ｃｅｌｇｅｎｅ，ＵＳＡ，ＵＳ５７１２２９１）；イロマスタット（Ａｒｒｉｖａ，ＵＳＡ，ＵＳ５８９２１１２）；エマキサニブ（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ，ＵＳ５７９２７８３）；バタラニブ（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）；２－メトキシエストラジオール（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ＴＬＣ　ＥＬＬ－１２（Ｅｌａｎ，Ｉｒｅｌａｎｄ）；酢酸アネコルタブ（Ａｌｃｏｎ，ＵＳＡ）；アルファ－Ｄ１４８Ｍａｂ（Ａｍｇｅｎ，ＵＳＡ）；ＣＥＰ－７０５５（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，ＵＳＡ）；抗Ｖｎ　Ｍａｂ（Ｃｒｕｃｅｌｌ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）、ＤＡＣ抗血管新生剤（ＣｏｎｊｕＣｈｅｍ，Ｃａｎａｄａ）；Ａｎｇｉｏｃｉｄｉｎ（ＩｎＫｉｎｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ，ＵＳＡ）；ＫＭ－２５５０（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ，Ｊａｐａｎ）；ＳＵ－０８７９（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；ＣＧＰ－７９７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ，ＥＰ０９７００７０）；ＡＲＧＥＮＴ技術（Ａｒｉａｄ，ＵＳＡ）；ＹＩＧＳＲ－Ｓｔｅａｌｔｈ（Ｊｏｈｎｓｏｎ　＆　Ｊｏｈｎｓｏｎ，ＵＳＡ）；フィブリノゲン－Ｅ断片（ＢｉｏＡｃｔａ，ＵＫ）；血管新生阻害剤（Ｔｒｉｇｅｎ，ＵＫ）；ＴＢＣ－１６３５（Ｅｎｃｙｓｉｖｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＵＳＡ）；ＳＣ－２３６（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；ＡＢＴ－５６７（Ａｂｂｏｔｔ，ＵＳＡ）；メタスタチン（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；マスピン（Ｓｏｓｅｉ，Ｊａｐａｎ）；２－メトキシエストラジオール（Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）；ＥＲ－６８２０３－００（ＩＶ　ＡＸ，ＵＳＡ）；ＢｅｎｅＦｉｎ（Ｌａｎｅ　Ｌａｂｓ，ＵＳＡ）；Ｔｚ－９３（Ｔｓｕｍｕｒａ，Ｊａｐａｎ）；ＴＡＮ－１１２０（Ｔａｋｅｄａ，Ｊａｐａｎ）；ＦＲ－１１１１４２（Ｆｕｊｉｓａｗａ，Ｊａｐａｎ，ＪＰ０２２３３６１０）；血小板因子４（ＲｅｐｌｉＧｅｎ，ＵＳＡ，ＥＰ４０７１２２）；血管内皮増殖因子アンタゴニスト（Ｂｏｒｅａｎ，Ｄｅｎｍａｒｋ）；ベバシズマブ（ｐＩＮＮ）（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，ＵＳＡ）；血管新生阻害剤（ＳＵＧＥＮ，ＵＳＡ）；ＸＬ７８４（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ，ＵＳＡ）；ＸＬ６４７（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ，ＵＳＡ）；ＭＡｂ、アルファ５ベータ３インテグリン、第２世代（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ，ＵＳＡ及びＭｅｄｌｍｍｕｎｅ，ＵＳＡ）；エンザスタウリン塩酸塩（Ｌｉｌｌｙ，ＵＳＡ）；ＣＥＰ７０５５（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，ＵＳＡ及びＳａｎｏｆｉ－Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ，Ｆｒａｎｃｅ）；ＢＣ１（Ｇｅｎｏａ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｉｔａｌｙ）；ｒＢＰＩ２１及びＢＰＩ由来抗血管新生剤（ＸＯＭＡ，ＵＳＡ）；ＰＩ８８（Ｐｒｏｇｅ

ｎ，Ａｕｓｔｒａｌｉａ）；シレンギチド（Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡ，Ｇｅｒｍａｎ；Ｍｕｎｉｃｈ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｇｅｒｍａｎｙ，Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｃｌｉｎｉｃ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）；ＡＶＥ８０６２（Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ，Ｊａｐａｎ）；ＡＳ１４０４（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｎｅｗ Ｚｅａｌａｎｄ）；ＳＧ２９２（Ｔｅｌｉｏｓ，ＵＳＡ）；エンドスタチン（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ）；ＡＴＮ１６１（Ａｔｔｅｎｕｏｎ，ＵＳＡ）；２－メトキシエストラジオール（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ，ＵＫ）；ＺＤ６１２６（Ａｎｇｉｏｇｅｎｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＵＫ）；ＰＰＩ２４５８（Ｐｒａｅｃｉｓ，ＵＳＡ）；ＡＺＤ９９３５（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ，ＵＫ）；ＡＺＤ２１７１（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ，ＵＫ）；バタラニブ（ｐＩＮＮ）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ及びＳｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；組織因子経路阻害剤（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ペガプタニブ（Ｐｉｎｎ）（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＵＳＡ）；キサントルリゾール（Ｙｏｎｓｅｉ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｓｏｕｔｈ Ｋｏｒｅａ）；ワクチン、遺伝子ベース、ＶＥＧＦ－２（Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｃｌｉｎｉｃ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）；ＳＰＶ５．２（Ｓｕｐｒａｔｅｋ，Ｃａｎａｄａ）；ＳＤＸ１０３（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ａｔ Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＵＳＡ）；ＰＸ４７８（ＰｒｏｌＸ，ＵＳＡ）；メタスタチン（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；トロポニンＩ（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＳＵ６６６８（ＳＵＧＥＮ，ＵＳＡ）；ＯＸＩ４５０３（ＯＸｉＧＥＮＥ，ＵＳＡ）；ｏ－グアニジン（Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＵＳＡ）；モツポラミンＣ（Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｃｏｌｕｍｂｉａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｃａｎａｄａ）；ＣＤＰ７９１（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｇｒｏｕｐ，ＵＫ）；アチプリモド（ｐＩＮＮ）（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ，ＵＫ）；Ｅ７８２０（Ｅｉｓａｉ，Ｊａｐａｎ）；ＣＹＣ３８１（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＡＥ９４１（Ａｅｔｅｒｎａ，Ｃａｎａｄａ）；ワクチン、血管新生（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子阻害剤（Ｄｅｎｄｒｅｏｎ，ＵＳＡ）；オグルファニド（ｐＩＮＮ）（Ｍｅｌｍｏｔｔｅ，ＵＳＡ）；ＨＩＦ－ラルファ阻害剤（Ｘｅｎｏｖａ，ＵＫ）；ＣＥＰ５２１４（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，ＵＳＡ）；ＢＡＹ ＲＥＳ２６２２（Ｂａｙｅｒ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；アンジオシジン（ＩｎＫｉｎｅ，ＵＳＡ）；Ａ６（Ａｎｇｓｔｒｏｍ，ＵＳＡ）；ＫＲ３１３７２（Ｋｏｒｅａ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｓｏｕｔｈ Ｋｏｒｅａ）；ＧＷ２２８６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ，ＵＫ）；ＥＨＴ０１０１（ＥｘｏｎＨｉｔ，Ｆｒａｎｃｅ）；ＣＰ８６８５９６（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；ＣＰ５６４９５９（ＯＳＩ，ＵＳＡ）；ＣＰ５４７６３２（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；７８６０３４（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ，ＵＫ）；ＫＲＮ６３３（Ｋｉｒｉｎ Ｂｒｅｗｅｒｙ，Ｊａｐａｎ）；薬物送達システム、眼内、２－メトキシエストラジオール；アンギネックス（Ｍａａｓｔｒｉｃｈｔ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ、及びＭｉｎｎｅｓｏｔａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＡＢＴ５１０（Ａｂｂｏｔｔ，ＵＳＡ）；ＡＡＬ９９３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）；ＶＥＧＩ（ＰｒｏｔｅｏｍＴｅｃｈ，ＵＳＡ）；腫瘍壊死因子－アルファ阻害剤；ＳＵ１１２４８（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ及びＳＵＧＥＮ ＵＳＡ）；ＡＢＴ５１８（Ａｂｂｏｔｔ，ＵＳＡ）；ＹＨ１６（Ｙａｎｔａｉ Ｒｏｎｇｃｈａｎｇ，Ｃｈｉｎａ）；Ｓ－３ＡＰＧ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ及びＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ＭＡｂ、ＫＤＲ（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＵＳＡ）；ＭＡｂ、アルファ５ベータ（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ，ＵＳＡ）；ＫＤＲキナーゼ阻害剤（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｇｒｏｕｐ，ＵＫ、及びＪｏｈｎｓｏｎ ＆ Ｊｏｈｎｓｏｎ，ＵＳＡ）；ＧＦＢ１１６（Ｓｏｕｔｈ Ｆｌｏｒｉｄａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ及びＹａｌｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＣＳ７０６（Ｓａｎｋｙｏ，Ｊａｐａｎ）；コン

ブレスタチンＡ４プロドラッグ（Ａｒｉｚｏｎａ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；コンドロイチナーゼＡＣ（ＩＢＥＸ，Ｃａｎａｄａ）；ＢＡＹ ＲＥＳ２６９０（Ｂａｙｅｒ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＡＧＭ１４７０（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ、Ｔａｋｅｄａ，Ｊａｐａｎ、及びＴＡＰ，ＵＳＡ）；ＡＧ１３９２５（Ａｇｏｕｒｏｎ，ＵＳＡ）；テトラチオモリブデート（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍｉｃｈｉｇａｎ，ＵＳＡ）；ＧＣＳ１００（Ｗａｙｎｅ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）ＣＶ２４７（Ｉｖｙ Ｍｅｄｉｃａｌ，ＵＫ）；ＣＫＤ７３２（Ｃｈｏｎｇ Ｋｕｎ Ｄａｎｇ，Ｓｏｕｔｈ Ｋｏｒｅａ）；イルソグラジン（Ｎｉｐｐｏｎ Ｓｈｉｎｙａｋｕ，Ｊａｐａｎ）；ＲＧ１３５７７（Ａｖｅｎｔｉｓ，Ｆｒａｎｃｅ）；ＷＸ３６０（Ｗｉｌｅｘ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；スクアラミン（Ｇｅｎａｅｒａ，ＵＳＡ）；ＲＰＩ４６１０（Ｓｉｒｎａ，ＵＳＡ）；ヘパラナーゼ阻害剤（ＩｎＳｉｇｈｔ，Ｉｓｒａｅｌ）；ＫＬ３１０６（Ｋｏｌｏｎ，Ｓｏｕｔｈ Ｋｏｒｅａ）；ホノキオール（Ｅｍｏｒｙ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＺＫ ＣＤＫ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＺＫ Ａｎｇｉｏ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＺＫ ２２９５６１（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ、及びＳｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＸＭＰ３００（ＸＯＭＡ，ＵＳＡ）；ＶＧＡ１１０２（Ｔａｉｓｈｏ，Ｊａｐａｎ）；ＶＥ－カドヘリン－２アンタゴニスト（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＵＳＡ）；バソスタチン（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，ＵＳＡ）；Ｆｌｋ－１（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＵＳＡ）；ＴＺ９３（Ｔｓｕｍｕｒａ，Ｊａｐａｎ）；ＴｕｍＳｔａｔｉｎ（Ｂｅｔｈ Ｉｓｒａｅｌ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ）；切断型可溶性ＦＬＴ１（血管内皮増殖因子受容体１）（Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ，ＵＳＡ）；Ｔｉｅ－２リガンド（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ，ＵＳＡ）；及びトロンボスポンジン１阻害剤（Ａｌｌｅｇｈｅｎｙ Ｈｅａｌｔｈ，Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）が挙げられる。

【０２７３】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る治療剤のさらなる例としては、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ、スキャッター因子としても知られる）のアンタゴニストなどの増殖因子の活性を特異的に結合及び阻害する薬剤（例えば、抗体、抗原結合領域、または可溶性受容体）、ならびにその受容体であるｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する抗体または抗原結合領域が挙げられる。

【０２７４】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る治療剤の別の例は、オートファジー阻害剤である。オートファジー阻害剤としては、クロロキン、３－メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン（プラケニル（商標））、バフィロマイシンＡ１、５－アミノ－４－イミダゾールカルボキサミドリボシド（ＡＩＣＡＲ）、オカダ酸、２Ａ型または１型のタンパク質ホスファターゼを阻害するオートファジー抑制性藻類毒素、ｃＡＭＰのアナログ、及びｃＡＭＰレベルを上昇させる薬物、例えば、アデノシン、ＬＹ２０４００２、Ｎ６－メルカプトプリンリボシド、及びビンブラスチンが挙げられるがこれらに限定されない。また、ＡＴＧ５（オートファジーに関与する）が挙げられるがこれらに限定されないタンパク質の発現を阻害するアンチセンスまたはｓｉＲＮＡも使用され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法は、オートファジー阻害剤を含む。

【０２７５】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る治療剤の別の例は、抗悪性腫瘍剤である。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の療法は、抗悪性腫瘍剤を含む。抗悪性腫瘍剤の非限定的な例としては、アセマンナン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンサー、アンセスチム、アルグラビン、三酸化ヒ素、ＢＡＭ－００２（Ｎｏｖｅｌｏｓ）、ベキサロテン、ビカルタミド、ブロクスリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクフォスフェート、ＤＡ３０３０（Ｄｏｎｇ－Ａ

）、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼップ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ブロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、ＨＩＴジクロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキソルビシン、トレチノイン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルビシン、エポエチンベータ、エトポシドホスフェート、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、フルダラビンホスフェート、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガミシン、ギメラシル／オテラシル／テガフールの組み合わせ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、（イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンアルファ－２、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファ－Ｎｌ、インターフェロンアルファ－ｎ３、インターフェロンアルファコン－１、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ－ｌａ、インターフェロンベータ－ｌｂ、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ－ｌａ、インターフェロンガンマ－ｌｂ、インターロイキン－１ベータ、イオベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、ＬＣ９０１８（Ｙａｋｕｌｔ）、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球アルファインターフェロン、リュープロレリン、レバミゾール＋フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチ二本鎖ＲＮＡ、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生成刺激タンパク質、ＮＳＣ６３１５７０オクトレオチド、オプレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ－２ａ、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリエンボディメント、レニウムＲｅ１８６エチドロネート、ＲＩＩレチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム（１５３Ｓｍ）レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、ストロンチウム－８９クロリド、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフール、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ－ヨウ素１３１、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキサート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、天然、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫ライセートワクチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビルリジン、ジノスタチンスチマラマー、またはゾレドロン酸；アバレリックス；ＡＥ９４１（Ａｅｔｅｒｎａ）、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｂｃｌ－２（Ｇｅｎｔａ）、ＡＰＣ８０１５（Ｄｅｎｄｒｅｏｎ）、デシタビン、デキサミノグルテチミド、ジアジコン、ＥＬ５３２（Ｅｌａｎ）、ＥＭ８００（Ｅｎｄｏｒｅｃｈｅｒｃｈｅ）、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムＳＤ０１（Ａｍｇｅｎ）、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン１７免疫源、ＨＬＡ－Ｂ７遺伝子療法（Ｖｉｃａｌ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、ＩＭ８６２（Ｃｙｔｒａｎ）、インターロイキン－２、イプロキシフェン、ＬＤＩ２００（Ｍｉｌｋｈａｕｓ）、レリジスチム、リンツズマブ、ＣＡ１２５ＭＡｂ（Ｂｉｏｍｉｒａ）、がんＭＡｂ（Ｊａｐａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ）、ＨＥＲ－２及びＦｃ　ＭＡｂ（Ｍｅｄａｒｅｘ）、イディオタイプ１０５ＡＤ７　ＭＡｂ（ＣＲＣ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、イディオタイプＣＥＡ　ＭＡｂ（

Ｔｒｉｌｅｘ）、ＬＹＭ－１－ヨウ素１３１ＭＡｂ（Ｔｅｃｈｎｉ ｃｌｏｎｅ）、多型上皮ムチン－イットリウム９０ＭＡｂ（Ａｎｔｉｓｏｍａ）、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、ＭＸ６（Ｇａｌｄｅｒｍａ）、ネララビン、ノラトレキセド、Ｐ３０タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、ＲＬ０９０３（Ｓｈｉｒｅ）、ルビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルフォシン酸、ＳＲＬ１７２（ＳＲ Ｐｈａｒｍａ）、ＳＵ５４１６（ＳＵＧＥＮ）、ＴＡ０７７（Ｔａｎａｂｅ）、テトラチオモリブデート、タリブラスチン、トロンボポエチン、スズエチルエチオプルプリン、チラパザミン、がんワクチン（Ｂｉｏｍｉｒａ）、黒色腫ワクチン（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、黒色腫ワクチン（Ｓｌｏａｎ Ｋｅｔｔｅｒｉｎｇ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、黒色腫腫瘍溶解産物ワクチン（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｏｌｌｅｇｅ）、ウイルス性黒色腫細胞溶解産物ワクチン（Ｒｏｙａｌ Ｎｅｗｃａｓｔｌｅ Ｈｏｓｐｉｔａｌ）、またはバルスポダールが挙げられる。

【０２７６】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る治療剤の追加の例としては、イピリムマブ（ヤーボイ（登録商標））；トレメリムマブ；ガリキシマブ；ニボルマブ、ＢＭＳ－９３６５５８（オプジーボ（登録商標））としても知られる；ペムブロリズマブ（キイトルーダ（登録商標））；アベルマブ（バベンチオ（登録商標））；ＡＭＰ２２４；ＢＭＳ－９３６５５９；ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＲＧ７４４６としても知られる；ＭＥＤＩ－５７０；ＡＭＧ５５７；ＭＧＡ２７１；ＩＭＰ３２１；ＢＭＳ－６６３５１３；ＰＦ－０５０８２５６６；ＣＤＸ－１１２７；抗ＯＸ４０（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｅ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ）；ｈｕＭＡｂＯＸ４０Ｌ；アタシセプト；ＣＰ－８７０８９３；ルカツムマブ；ダセツズマブ；ムロモナブ－ＣＤ３；イピルムマブ；ＭＥＤＩ４７３６（イミフィンジ（登録商標））；ＭＳＢ００１０７１８Ｃ；ＡＭＰ２２４；アダリムマブ（ヒュミラ（登録商標））；アド－トラスツズマブエムタンシン（カドサイラ（登録商標））；アフリベルセプト（アイリーア（登録商標））；アレムツズマブ（キャンパス（登録商標））；バシリキシマブ（シムレクト（登録商標））；ベリムマブ（ベンリスタ（登録商標））；バシリキシマブ（シムレクト（登録商標））；ベリムマブ（ベンリスタ（登録商標））；ブレンツキシマブベドチン（アドセトリス（登録商標））；カナキヌマブ（イラリス（登録商標））；セルトリズマブペゴル（シムジア（登録商標））；ダクリズマブ（ゼナパックス（登録商標））；ダラツムマブ（ダラザレックス（登録商標））；デノスマブ（プラリア（登録商標））；エクリズマブ（ソリリス（登録商標））；エファリズマブ（ラプティバ（登録商標））；ゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ（登録商標））；ゴリムマブ（シンポニー（登録商標））；イブリツモマブチウキセタン（ゼバリン（登録商標））；インフリキシマブ（レミケード（登録商標））；モタビズマブ（ヌマックス（登録商標））；ナタリズマブ（タイサブリ（登録商標））；オビヌツズマブ（ガザイバ（登録商標））；オファツムマブ（アーゼラ（登録商標））；オマリズマブ（ゾレア（登録商標））；パリビズマブ（シナジス（登録商標））；ペルツズマブ（パージェタ（登録商標））；ペルツズマブ（パージェタ（登録商標））；ラニビズマブ（ルセンティス（登録商標））；ラキシバクマブ（Ａｂｔｈｒａｘ（登録商標））；トシリズマブ（アクテムラ（登録商標））；トシツモマブ；トシツモマブ－ｉ－１３１；トシツモマブ及びトシツモマブ－ｉ－１３１（ベクザー（登録商標））；ウステキヌマブ（ステラーラ（登録商標））；ＡＭＧ１０２；ＡＭＧ３８６；ＡＭＧ４７９；ＡＭＧ６５５；ＡＭＧ７０６；ＡＭＧ７４５；及びＡＭＧ９５１が挙げられる。

【０２７７】

本明細書に記載の化合物は、治療される状態に応じて、本明細書に開示される薬剤または他の好適な薬剤と組み合わせて使用することができる。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の１つ以上の化合物は、本明細書に記載されるような他の療法と共投与される。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第２の薬物と同時にまたは別個に投与され得る。この組み合わせての投与は、同じ剤形での２つの薬物の同時投与

、別個の剤形での同時投与、及び別個の投与を含み得る。すなわち、本明細書に記載の化合物及び本明細書に記載の薬剤のいずれかは、同じ剤形に一緒に製剤化され、同時に投与することができる。あるいは、本発明の化合物及び本明細書に記載の療法のいずれかは、同時に投与することができ、両方の薬剤は、別個の製剤で存在する。別の代替法では、本開示の化合物を投与し、続いて本明細書に記載の療法のいずれかを投与することができ、その逆も可能である。別個の投与プロトコールのいくつかの実施形態では、本発明の化合物及び本明細書に記載の療法のいずれかは、数分の間をあけて、または数時間の間をあけて、または数日の間をあけて投与される。

【０２７８】

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の療法（例えば、本発明の化合物）と１つ以上の追加の療法は、いずれかの順序で同時にまたは逐次的に投与される。第１の治療剤は、１つ以上の追加の療法の直前もしくは直後、または前後最大１時間、最大２時間、最大３時間、最大４時間、最大５時間、最大６時間、最大７時間、最大８時間、最大９時間、最大１０時間、最大１１時間、最大１２時間、最大１３時間、１４時間、最大１６時間、最大１７時間、最大１８時間、最大１９時間、最大２０時間、最大２１時間、最大２２時間、最大２３時間、最大２４時間、または前後最大１～７、１～１４、１～２１、もしくは１～３０日目に投与され得る。

【０２７９】

本発明はまた、（ａ）本明細書に記載の薬剤（例えば、本発明の化合物）を含む医薬組成物と、（ｂ）本明細書に記載の方法のうちのいずれかを実施するための使用説明書が挿入されたパッケージと、を含むキットを特徴とする。いくつかの実施形態では、キットは、（ａ）本明細書に記載の薬剤（例えば、本発明の化合物）を含む医薬組成物と、（ｂ）１つ以上の追加の療法（例えば、非薬物治療または治療剤）と、（ｃ）本明細書に記載の方法のうちのいずれかを実施するための使用説明書が挿入されたパッケージと、を含む。

【０２８０】

本発明の一態様は、別個に投与され得る医薬的に活性な化合物の組み合わせによる疾患またはそれに関連する症状の治療を企図するため、本発明は、キットの形態で別個の医薬組成物を組み合わせることにさらに関する。キットは、２つの別個の医薬組成物、すなわち本発明の化合物と、１つ以上の追加の療法とを含み得る。キットは、分割されたボトルまたは分割されたホイルパケットなどの別個の組成物を収容するための容器を含み得る。容器の追加の例には、注射器、箱、及び袋が挙げられる。いくつかの実施形態では、キットは、別個の成分を使用するための指示書を備え得る。キットの形態は、別個の成分が好ましくは異なる剤形（例えば、経口及び非経口）で投与される場合、異なる投与間隔で投与される場合、または組み合わせの個々の成分の用量設定が処方医療従事者によって所望される場合に、特に有利である。

【実施例】

【０２８１】

本開示は、以下の実施例及び合成例によってさらに例示され、これらは、本開示の範囲または趣旨を本明細書に記載の特定の手順に限定するものとみなされるべきではない。実施例は、特定の実施形態を例示するために提供されること、及びそれによって本開示の範囲に対するいかなる制限も意図されていないことを理解されたい。本開示の趣旨または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、それら自体を当業者に示唆し得る、さまざまな他の実施形態、改変、及びそれらの均等物に対する手段を利用し得ることをさらに理解されたい。

【０２８２】

化学合成

以下の実施例及び本明細書の他の箇所において使用されている定義は、以下のとおりである。

【０２８３】

【表２】

B_2pin_2	ビス（ピナコラート）ジボロン
ＢＩＮＡＰ	２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル
CH_2Cl_2、ＤＣＭ	塩化メチレン、ジクロロメタン
CH_3CN、ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＣｕＩ	ヨウ化銅（Ｉ）
ＤＩＰＥＡ、ＤＩＥＡ	ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＥＡ	酢酸エチル
ＥＤＣｌ	Ｎ－エチル－Ｎ’－カルボジイミドヒドロクロリド
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ｈ	時間
H_2O	水
ＨＣｌ	塩酸
ＨＯＢｔ	ヒドロキシベンゾトリアゾール
K_3PO_2	リン酸カリウム（三塩基酸）
ＭｅＯＨ	メタノール
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
ＮＭＭ	Ｎ－メチルモルホリン
ＮＭＰ	Ｎ－メチルピロリドン
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$	［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
ＰＥ	石油エーテル
ｒｔ	室温
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸

【０２８４】

器具

質量分析データ収集は、ＱＤａ検出器またはＳＱ検出器２のいずれかを備えた、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ－２０２０、Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ＬＣ－６１２０／６１２５ＭＳＤ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ－２０１０ＥＶ、またはＷａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣにより行った。試料を、液相でＣ１８逆相に注入した。アセトニトリル勾配を用いて、カラムから化合物を溶出し、質量分析器に供給した。初期データ分析は、Ａｇｉｌｅｎｔ ＣｈｅｍＳｔａｔｉｏｎ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬａｂＳｏｌｕｔｉｏｎｓ、またはＷａｔｅｒｓ ＭａｓｓＬｙｎｘのいずれかで行った。ＮＭＲデータを、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶＡＮＣＥ ＩＩＩ ＨＤ ４００ＭＨｚ、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｓｃｅｎｄ ５００ＭＨｚ機器、または、Ｖａｒｉａｎ ４００ＭＨｚのいずれかを用いて収集し、生データを、ＴｏｐＳｐｉｎまたはＭｅｓｔｒｅｌａｂ Ｍｎｏｖａのいずれかを用いて分析した。

【０２８５】

実施例１．化合物の合成

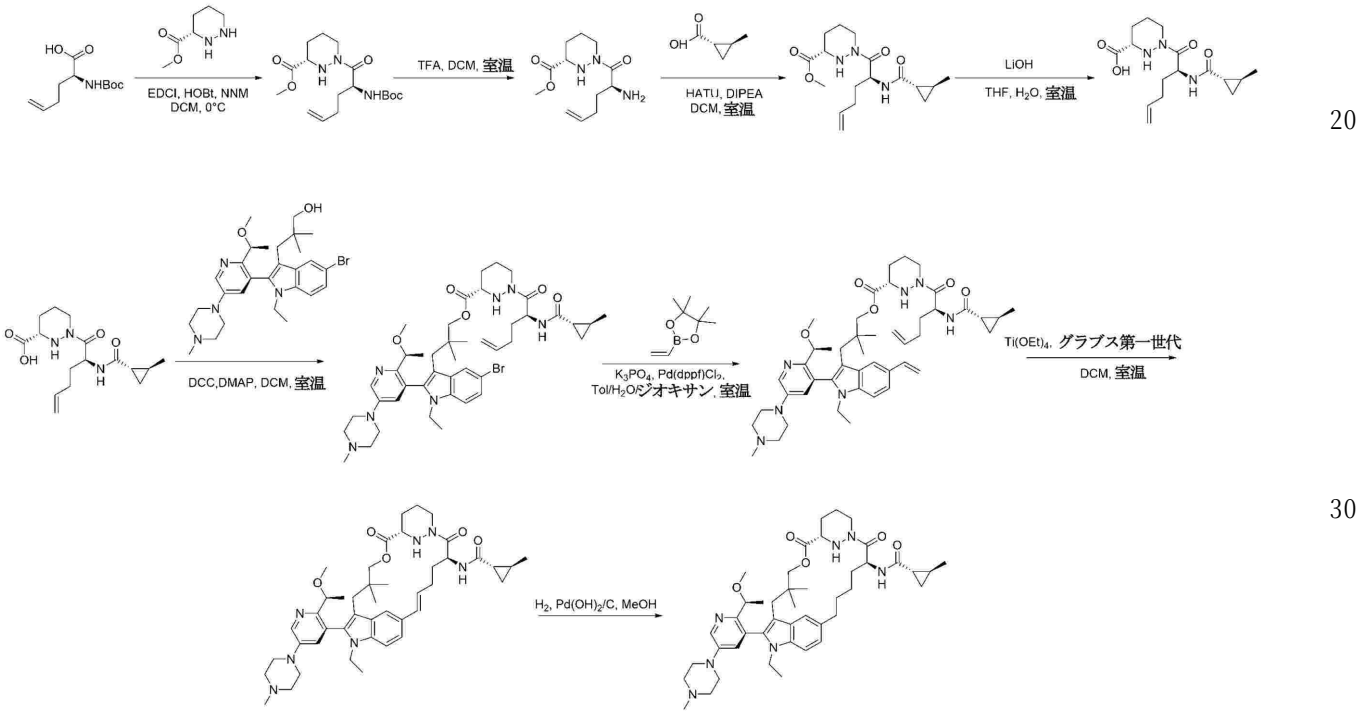
表１の化合物、及びそれに対する合成中間体は、例えば、それぞれは参照により全体として本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０２１／０９１９５６及びＷＯ２０２２／０６０８３６の実施例の節に詳述されている実験手順と既知の技術を組み合わせることによって、合成有機化学の当業者によって調製することができる。追加の合成調製物を以下で提供する。

【０２８６】

実施例Ｃ：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（（７^{3}Ｓ，９Ｓ）－１^{1}－エチル－１^{2}－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３，３－ジメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－５－オキサ－１（３，５）－インドラ－７（３，１）－ピリダジナシクロトリデカファン－９－イル）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２８７】

【化４６】



【０２８８】

ステップ１．２０ｍＬのＤＣＭ中のメチル（Ｓ）－ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（１．４７ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）及びＮＭＭ（４３．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサ－５－エン酸（１ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１．６７ｇ、８．７２ｍｍｏｌ）／ＨＯＢＴ（０．８７ｍｍｏｌ）を、０℃で空気雰囲気下、少しずつ添加した。得られた混合物を２時間、２５℃で、空気雰囲気下にて撹拌した。得られた混合物をH_2Oで洗浄した（３×２０ｍＬ）。水層をＤＣＭで抽出した（３×２０ｍＬ）。有機相を減圧下にて濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、メチル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（７８２ｍｇ、５０．４４％）を、黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{17}H_{30}N_3O_5$の理論値３５６．２；測定値３５６．０．

ステップ２．（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ

）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）の撹拌溶液／混合物に、室温でＴＦＡ（１０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を減圧下で濃縮し、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【０２８９】

ステップ３．１０ｍＬのＤＣＭ中のメチル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸（１９６．０６ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（７４４．６２ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２５３１．０２ｍｇ、１９．５６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をH_2Oで洗浄した（３×１００ｍＬ）。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、７５．６７％）を白色の固体として得た。

【０２９０】

ステップ４．ＴＨＦ（１０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）中のメチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］ホルムアミド｝ヘキサ－５－エノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（１７７．４３ｍｇ、７．４１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を、１ＭのＨＣｌ（水溶液）で、ｐＨを５まで酸性化した。水層をＤＣＭで抽出した（３×１００ｍＬ）。有機混合物を減圧下にて濃縮して４２０ｍｇの粗生成物を得、これをさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{16}H_{26}N_3O_4$の理論値３２４．２；測定値３２４．３．

ステップ５．１０ｍＬのＤＣＭ中の（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（３２０ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－３－（５－ブロモ－１－エチル－２－（２－（１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（５３７．８５ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＣ（４０８．３２ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２４．１８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（５－ブロモ－１－エチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロピル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキシアミド）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（７２０ｍｇ、８５．７１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{44}H_{63}BrN_7O_5$の理論値８４８．４；測定値８４８．５．

ステップ６．トルエン（９ｍＬ）、ジオキサン（３ｍＬ）、及びH_2O（３ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－エチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロピル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（６４０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及び２－エテニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１１６１．１４ｍｇ、７．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_3PO_4（４００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を室温、窒素雰囲気下で添加した。反応物を７０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（１－エチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－ビニル－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロピル（Ｓ）－１－（（

Ｓ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキシアミド）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、８３．３１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{46}H_{66}N_7O_5$の理論値７９６．５；測定値７９６．５．

ステップ７．１００ｍＬのＤＣＭ中の３－（１－エチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－ビニル－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロピル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド）ヘキサ－５－エノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）及びテトライソプロパノール酸チタン（１４２．８１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ベンジリデン－ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ジクロロルテニウム（０．１７ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を空気雰囲気下、２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を減圧下にて濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（（７^{3}Ｓ，９Ｓ，Ｅ）－１１－エチル－１^{2}－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３，３－ジメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－５－オキサ－１（３，５）－インドラ－７（３，１）－ピリダジナシクロトリデカファン－１２－エン－９－イル）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（１７ｍｇ、２．１７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{44}H_{62}N_7O_5$の理論値７６８．５；測定値７６８．５．

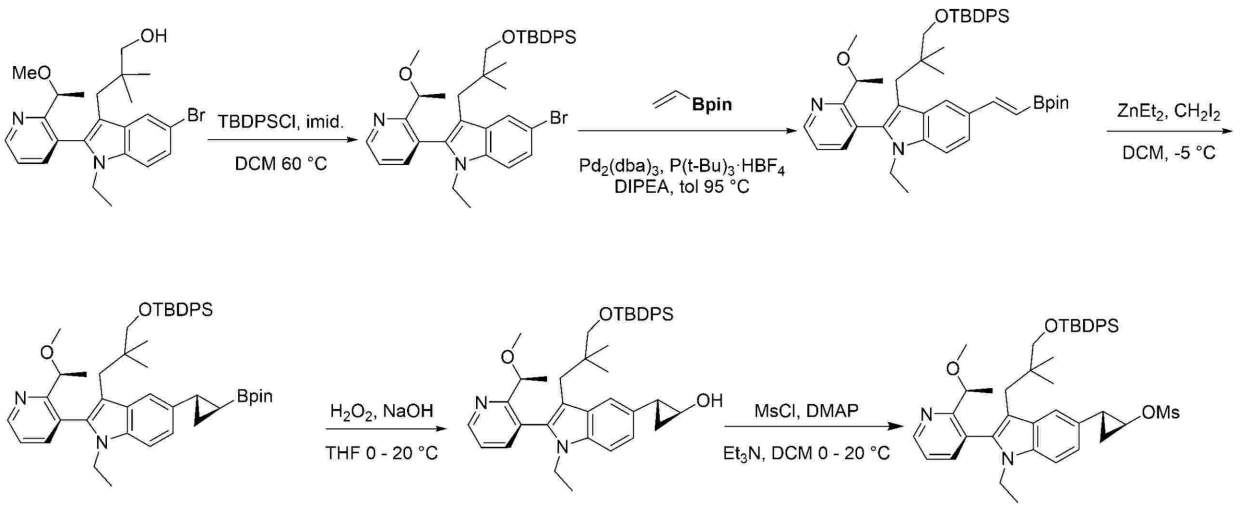
ステップ８．３ｍＬのＭｅＯＨ中の（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（（７^{3}Ｓ，９Ｓ，Ｅ）－１１－エチル－１２－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３，３－ジメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－５－オキサ－１（３，５）－インドラ－７（３，１）－ピリダジナシクロトリドカファン－１２－エン－９－イル）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（２６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、圧力タンク内でＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２０％、０．２６ｇ）を添加した。混合物を３０ｐｓｉのH_2下、室温で１時間水素化し、砂コア漏斗を通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（（７^{3}Ｓ，９Ｓ）－１^{1}－エチル－１^{2}－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３，３－ジメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－５－オキサ－１（３，５）－インドラ－７（３，１）－ピリダジナシクロトリデカファン－９－イル）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（３０ｍｇ、２９．０８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{44}H_{64}N_7O_5$の理論値７７０．５；測定値７７０．６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．５１ － ８．４３ （ｄ， １Ｈ），８．０１ － ７．９３ （ｍ， １Ｈ），７．４３ － ７．３４ （ｍ， １Ｈ），７．２８ （ｓ， １Ｈ），７．２４ － ７．１８ （ｍ， １Ｈ），７．０３ － ６．９５ （ｍ， １Ｈ），５．４８ － ５．３８ （ｍ， １Ｈ），５．３４ － ５．２３ （ｍ， １Ｈ），４．４０ － ４．２８ （ｍ， １Ｈ），４．１６ － ３．９７ （ｍ， ２Ｈ），３．９５ － ３．８１ （ｍ， １Ｈ），３．７１ － ３．４７（ｍ， ３Ｈ），３．２８ － ３．２１ （ｍ， ４Ｈ），３．００ － ２．７９ （ｍ， ４Ｈ），２．６６ － ２．５８ （ｍ， １Ｈ），２．４８ － ２．４３ （ｍ， ４Ｈ），２．２８ － ２．２１ （ｍ， ４Ｈ），１．９２ － １．７６ （ｍ， ３Ｈ），１．６９ － １．４１ （ｍ， ７Ｈ），１．４０ － １．３２ （ｍ， ５Ｈ），１．１８ － １．０６ （ｍ， ３Ｈ），１．０４ － ０．９５ （ｍ， ４Ｈ），０．８８ － ０．７２ （ｍ， ４Ｈ），（ｓ， ４Ｈ），０．５７ （ｓ， ３Ｈ），０．４７ － ０．３６ （ｍ， １Ｈ）．

（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル９）オキシ

）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－２－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロピルメタンスルフォネートの合成

【０２９１】

【化４７】



【０２９２】

ステップ１．ＤＣＭ（１５０ｍＬ）及びＤＭＦ（３０ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（１５ｇ、３３．７ｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（６．８８ｇ、１０１．１ｍｏｌ）及びＴＢＤＰＳＣｌ（１３．８９ｇ、５０．５ｍｏｌ）を２０℃で添加した。得られた溶液を６０℃で２時間撹拌した。溶液をＤＣＭ（３００ｍＬ）及びH_2O（３００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層をH_2O（１００ｍＬ×３）、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール（１９．８ｇ、収率８１％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$の理論値６８３．３；測定値６８３．２．

ステップ２．脱水トルエン（３２０ｍＬ）中のピナコールビニルボロネート（１０．４ｇ、６７．５ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール（４２ｇ、６１．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１５．８７ｇ、１２２．８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５．６２ｇ、６．１ｍｍｏｌ）、及びＰ（ｔ－Ｂｕ）$_3$ＨＢＦ$_4$（３．５６ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下、９５℃で２時間撹拌した。溶液を冷却し、沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－ｙｌ｝－５－［（１Ｅ）－プロパ－１－エン－１－イル］インドール（３７ｇ、収率８４％）を緑色の半油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{47}H_{61}BN_2O_4Si$の理論値７５７．５；測定値７５７．５．

ステップ３．火力乾燥した１００ｍＬの丸底フラスコに撹拌棒を入れ、容器に$ZnEt_2$（ヘキサン中１Ｍ溶液、３９．８ｍＬ、３９．８ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１６０ｍＬ）

を入れた。CH_2I_2（２１．３ｇ、７９．５ｍｍｏｌ）を、－５℃で反応混合物にシリンジを介して滴加した。得られた混合物を－５℃で１時間撹拌し、次いで３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝－５－［（Ｅ）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）エテニル］インドール（１２ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）中の溶液としてフラスコに滴加した。反応混合物を２０℃まで温め、１６時間激しく撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチし、ＤＣＭ（５０×２ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０×２ｍＬ）で洗浄した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝－５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロプロピル］インドール（１０ｇ、収率７７％）を、淡黄色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{48}H_{63}BN_2O_4Si$の理論値７７１．５；測定値７７１．４．

ステップ４．ＴＨＦ（１２０ｍＬ）及び$NaOH$（１２ｍＬ）中の３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝－５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロプロピル］インドール（１２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、３０％のH_2O_2（６ｍＬ）を０℃で加えた。反応混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０×３ｍＬ）で抽出し、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させ、次いで濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル）シクロプロパン－１－オール（１０ｇ、収率９２％）を淡緑色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{42}H_{52}N_2O_3Si$の理論値６６１．４；測定値６６１．３．

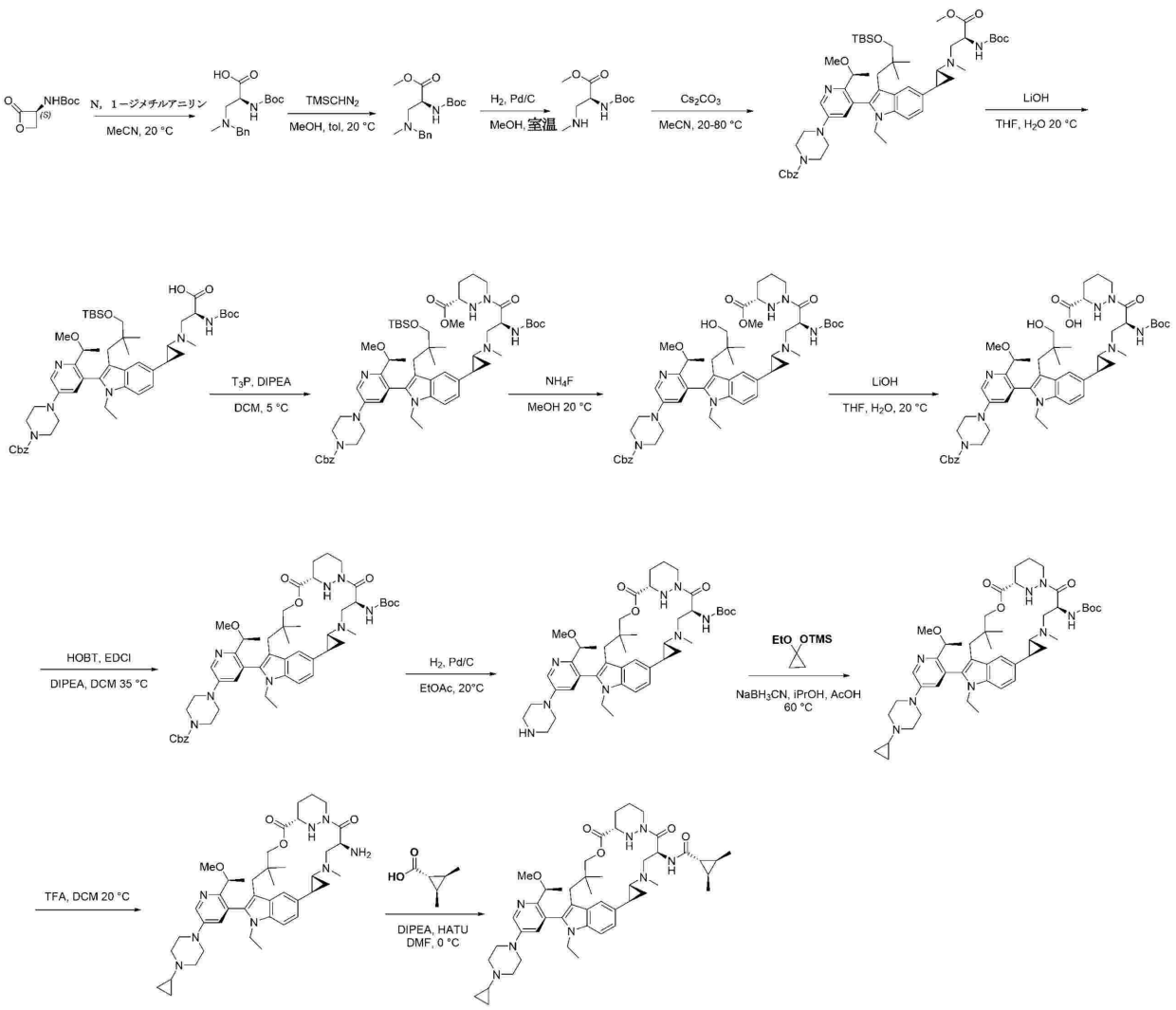
ステップ５．ＤＣＭ（７２ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル）シクロプロパン－１－オール（７．２ｇ、１０．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Et_3N（２．２１ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．２７ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、メタンスルホニルクロリド（１．８６ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチし、ＤＣＭ（５０×２ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０×２ｍＬ）で洗浄した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－２－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロピルメタンスルフォネート（２ジアステレオマー混合物、比１：１．６、６．８ｇ、収率８０％）を淡緑色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{43}H_{54}N_2O_5SSi$の理論値７３９．４；測定値７３９．３．

実施例Ａ７：（１ＳＲ，２ＲＳ，３ＳＲ）－Ｎ－（（2^1ＲＳ，2^2ＳＲ，7^3ＲＳ，５ＲＳ）－1^2－（５－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－1^1－エチル－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ

－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【０２９３】

【化４８】



【０２９４】

ステップ１．ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（３Ｓ）－２－オキソオキセタン－３－イル］カルバメート（２０ｇ、０．１０７ｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，１－ジメチルアニリン（１３ｇ、０．１１ｍｏｌ）を２０℃で加えた。得られた溶液を２０℃で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（Ｒ）－３－（ベンジル（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（２５ｇ、収率６５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{16}H_{25}N_2O_4$の理論値　３０９．２；測定値３０９．２．

ステップ２．ＭｅＯＨ（７０ｍＬ）及びトルエン（２１０ｍＬ）中のｒａｃ－（Ｒ）－３－（ベンジル（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（２９ｇ、０．０９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（２１ｇ、０．１９ｍｏｌ）を２０℃で加えた。得られた溶液を２０℃で２時間撹拌した。H_2O（２０ｍＬ）でクエンチした後、濃縮して乾燥させて残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をH_2O（１００ｍ

Ｌ×３）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（Ｒ）－３－（ベンジル（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパネート（２３ｇ、収率７２％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{16}H_{25}N_2O_4$の理論値３２３．２；測定値３２３．３．

ステップ３．ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のｒａｃ－メチル（Ｒ）－３－（ベンジル（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（７．１ｇ、０．０２ｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１ｇ、１４重量％）を２０℃で添加した。得られた溶液を、H_2雰囲気（１ａｔｍ）下、２０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製の所望の生成物（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（メチルアミノ）プロパン酸メチル（４ｇ、純度＞９０％）を、淡黄色の油状物として得た。この粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。

【０２９５】

ステップ４．ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の（３－｛４－［５－（３－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１－エチル－５－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（メタンスルホニルオキシ）シクロプロピル］インドール－２－イル）－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］ピペラジン－１－イル｝フェニル）メチルホルメート（３．２８ｇ、０．００４ｍｏｌ）及びｒａｃ－メチル（Ｒ）－３－（ベンジル（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（４．５５ｇ、０．０２ｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（３．８１ｇ、０．０１２ｍｏｌ）を２０℃で添加した。得られた溶液をN_2雰囲気下、８０℃で３日間撹拌した。溶液をＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をH_2O（５０ｍＬ×３）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物ベンジル４－（５－（５－（（１ＲＳ，２ＳＲ）－２－（（（ＲＳ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メトキシ－３－オキソプロピル）（メチル）アミノ）シクロプロピル）－３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－６－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、純度５０％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{54}H_{80}N_6O_8Si$の理論値９６９．６；測定値９６９．４．

ステップ５．ＴＨＦ（１８ｍＬ）及びH_2O（６ｍＬ）中のベンジル４－（５－（５－（（１ＲＳ，２ＳＲ）－２－（（（ＲＳ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メトキシ－３－オキソプロピル）（メチル）アミノ）シクロプロピル）－３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－６－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、０．００２ｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（０．０９ｇ、０．００４ｍｏｌ）を２０℃で加え、得られた溶液を２時間撹拌した。５℃で１ＮのＨＣｌでｐＨを７に調整し、濃縮した後、残渣をＤＣＭ（２００ｍｌ）で溶解し、H_2O（２０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させて濃縮して（ＲＳ）－３－（（（１ＳＲ，２ＲＳ）－２－（２－（５－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロピル）（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（１．７ｇ、純度５０％）を灰色の泡状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【０２９６】
ステップ６．ＤＣＭ（１６ｍＬ）中の（ＲＳ）－３－（（（１ＳＲ，２ＲＳ）－２－（２－（５－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロピル）（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（１．９ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）及びメチル（３Ｓ）－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート二塩酸塩（３６３ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．０８ｇ、８．３７ｍｍｏｌ）、続いてＴ$_3$Ｐ（１．２８ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）を５℃で加え、１時間撹拌した。溶液をＤＣＭ（３００ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ×３）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物メチル（Ｓ）－１－（（ＲＳ）－３－（（（１ＳＲ，２ＲＳ）－２－（２－（５－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロピル）（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（２つのジアステレオマーが分離されている、Ｖ－０１７３－０３－Ｐ１；５９０ｍｇ、収率３０％；Ｖ－０１７３－０３－Ｐ２：４７０ｍｇ、収率２３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{59}$Ｈ$_{88}$Ｎ$_8$Ｏ$_9$Ｓｉの理論値１０８１．６；測定値５４１．４［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

ステップ７．ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－１－（（ＲＳ）－３－（（（１ＳＲ，２ＲＳ）－２－（２－（５－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン）－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロピル）－１－エチル－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロピル）（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮＨ$_4$Ｆ（４１０ｍｇ、１１．２ｍｏｌ）を２０℃で添加した。得られた溶液を６０℃で４８時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して残渣を得、これをＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ×３）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ホルミル）－$ｌ^｛３｝－オキシダニル］アミノ｝－３－｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝シクロプロピル］（メチル）アミノ｝プロパノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、純度７０％）を淡緑色の半油状物として得た。粗生成物を、さらなる精製をせずに次のステップで使用した。

【０２９７】
ステップ８．ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－１－（（ＲＳ）－３－（（（１ＳＲ，２ＲＳ）－２－（２－（５－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１－エチル－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロピル）（メチル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノイル）ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（４２４．３ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．６２ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＥＤＣＩ（１．８１ｇ、９．３ｍｍｏｌ）を添加

した。反応混合物を３５℃で５時間撹拌した。混合物をH_2O（６０ｍＬ）でクエンチして、得られた混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル４－（５－（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１^1－エチル－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－７^1，７^2，７^3，７^4，７^5，７^6－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－１２－イル）－６－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、収率１６％）を淡黄色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{52}H_{70}N_8O_8$の理論値９３５．５；測定値９３６．１．

ステップ９．ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中のベンジル４－（５－（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１^1－エチル－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－７^1，７^2，７^3，７^4，７^5，７^6－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－１２－イル）－６－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５０％ｗ／ｗ、６０ｍｇ）を加えた。次いで、H_2雰囲気（１ａｔｍ）下、反応混合物を２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－１^1－エチル－１^2－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）－５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－７^1，７^2，７^3，７^4，７^5，７^6－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）カルバメート（９０ｍｇ、純度７０％）を淡黄色の固体として得た。これをさらに精製することなく、直接次のステップで使用した。

【０２９８】

ステップ１０．２０℃で撹拌した^{i}ＰｒＯＨ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－１^1－エチル－１^2－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）－５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－７^1，７^2，７^3，７^4，７^5，７^6－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）カルバメート（４５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（５８６ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＯＨ（５．１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４．１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に希釈し、H_2O（１０ｍＬ×２）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－１２－（５－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１^1－エチル－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－７^1，７^2，７^3，７^4，７^5，７^6－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）カルバメート（２０ｍｇ、収率３８％）を淡緑色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{47}H_{68}N_8O_6$の理論値８４１．５；測定値８４１．２．

ステップ１１．ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－１２－（５－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）－２－（

（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１^{1}－エチル－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）カルバメート（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．２ｍＬ）を２０℃で添加し、次いで反応混合物を１時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮して（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－５－アミノ－１２－（５－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１^{1}－エチル－３，１１，１１－トリメチル－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－６，８－ジオン（２０ｍｇＴＦＡ塩、純度９０％）を淡緑色の油状物として得た。これをさらに精製することなく、直接次のステップで使用した。

【０２９９】

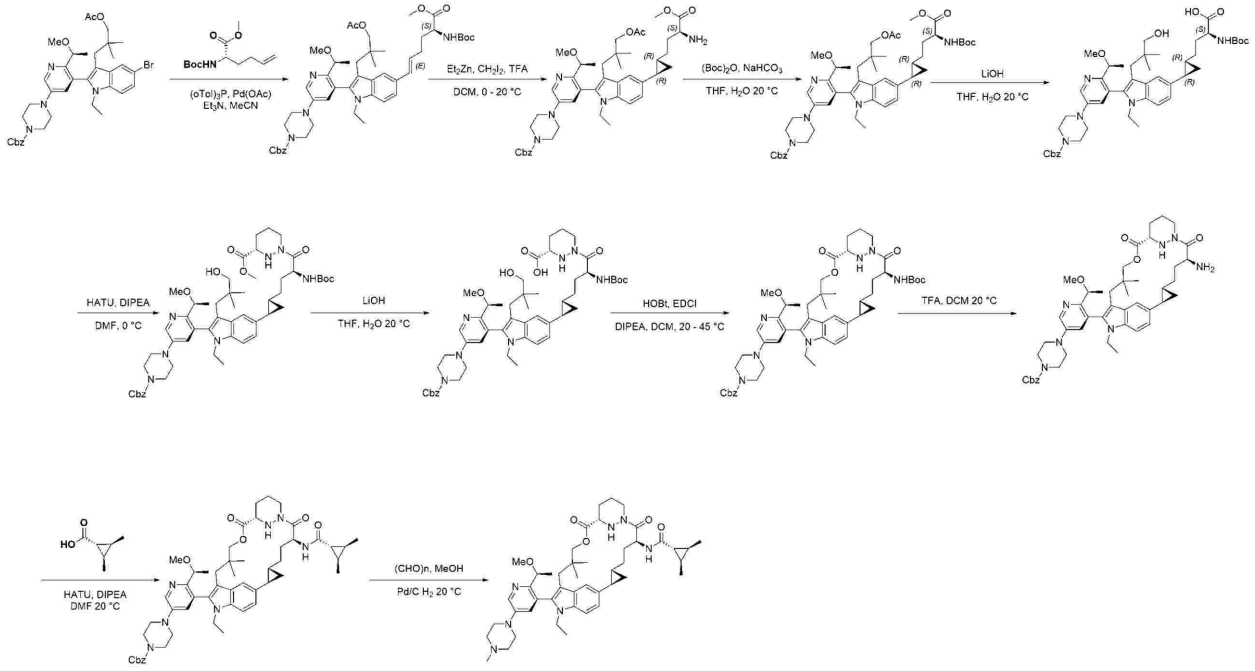
ステップ１２．０℃で撹拌したＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}Ｓ，５ＲＳ）－５－アミノ－１２－（５－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１^{1}－エチル－３，１１，１１－トリメチル－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－６，８－ジオン（６．２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１５．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３４．９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に希釈し、H_2O（２０ｍＬ×２）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、減圧下にて濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、（１ＳＲ，２ＲＳ，３ＳＲ）－Ｎ－（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}ＲＳ，５ＲＳ）－１^{2}－（５－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）－２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１^{1}－エチル－３，１１，１１－トリメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－３－アザ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（５．０ｍｇ、収率２１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{48}H_{68}N_8O_5$の理論値８３７．５；測定値８３７．５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．４０（ｄ，Ｊ＝２．８，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６７－６．６３（ｍ，１Ｈ），６．３１－６．２４（ｍ，１Ｈ），５．６６－５．６２（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．８８（ｍ，３Ｈ），３．７７－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．０８（ｍ，６Ｈ），２．９３－２．７０（ｍ，８Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，４Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，１０Ｈ），０．８１（ｓ，３Ｈ），０．６６（ｓ，３Ｈ），０．５６－０．４５（ｍ，４Ｈ）．

実施例Ａ６：（１ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（（２^{1}Ｒ，２^{2}Ｒ，７^{3}Ｓ，５Ｓ）－１^{1}－エチル－１^{2}－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－イ

ンドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【０３００】

【化４９】



【０３０１】

ステップ１．ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロピルアセテート（１０ｇ、０．０１４ｍｏｌ）及びメチル（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝ヘキサ－５－エノエート（１０．２ｇ、０．０４２ｍｏｌ）の溶液に、トリ－ｏ－トリルホスフィン（３．４ｇ、０．０１１ｍｏｌ）、Et_3N（４．２５ｇ、０．０４２ｍｏｌ）、及び$Pd(OAc)_2$（１．９ｇ、０．００８ｍｏｌ）を２０℃で添加した。溶液をN_2下、９０℃にて１６時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（２Ｓ，５Ｅ）－６－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］インドール－５－イル｝－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝ヘキサ－５－エノエート（１０ｇ、収率７５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{49}H_{65}N_5O_9$の理論値８６８．５；測定値８６８．５．

ステップ２．ＤＣＭ（１６０ｍＬ）中のEt_2Zn（９２ｍＬ、９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１０．５ｇ、９２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。溶液をN_2下、０℃で１時間撹拌した。この溶液に、CH_2I_2（２４．６ｇ、９２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、溶液を１時間撹拌した。この溶液に、メチル（２Ｓ，５Ｅ）－６－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］インドール－５－イル｝－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝ヘキサ－５－エノエート（８ｇ、９．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。溶液をN_2下、２０℃で１４時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$でクエン

チし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（２Ｓ）－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］インドール－５－イル｝シクロプロピル］－２－アミノブタノエート（５．４ｇ、収率５９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{45}H_{59}N_5O_7$の理論値７８２．４；測定値７８２．３．

ステップ３．ＴＨＦ／H_2O（１：１、６０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］インドール－５－イル｝シクロプロピル］－２－アミノブタノエート（５．５ｇ、７ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（２．９ｇ、３５ｍｍｏｌ）の溶液に、２０℃で$(Boc)_2O$（４．５８ｇ、２１ｍｍｏｌ）を添加し、１時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（２Ｓ）－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］インドール－５－イル｝シクロプロピル］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝ブタノエート（５．４ｇ、収率６１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{50}H_{67}N_5O_9$の理論値８８２．５；測定値８８２．４．

ステップ４．ＴＨＦ／H_2O（５：１、６０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］インドール－５－イル｝シクロプロピル］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝ブタノエート（５．３ｇ、０．００６ｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（２．１６ｇ、０．０９ｍｏｌ）を２０℃で加えた。溶液を２０℃で１６時間撹拌した。混合物を１ＭのＨＣｌでクエンチして、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝シクロプロピル］ブタン酸（５．７ｇ、ＬＣＭＳからの２つの異性体混合物、純度７０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{47}H_{63}N_5O_8$の理論値８２６．４；測定値８２６．４．

ステップ５．ＤＭＦ（５５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝シクロプロピル］ブタン酸（５．５ｇ、６．７ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ）－１，２－ジアジナン－３－カルボン酸メチル（１．９ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２５．９８ｇ、０．２ｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３．８ｇ、０．０１ｍｏｌ）を０℃で添加し、１時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃで抽出した（１００ｍＬ×３）。合わせた有機層をブライン（２

０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝シクロプロピル］ブタノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（５ｇ、収率５８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{53}H_{73}N_7O_9$の理論値９５２．６；測定値９５２．４．

ステップ６．ＴＨＦ／H_2O（３：１、２４ｍＬ）中のメチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝シクロプロピル］ブタノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（２．５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（０．１９ｇ、７．８ｍｍｏｌ）を２０℃で加えた。溶液を２０℃で１時間撹拌した。混合物を、１ＮのＨＣｌでｐＨ値７に調整し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－１－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルシクロプロピル］ホルムアミド｝－３－エトキシ－３－［（３Ｒ）－１－｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝ピロリジン－３－イル］プロパノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボン酸（２．５ｇ、純度７０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{52}H_{71}N_7O_9$の理論値９３８．５；測定値９３８．４．

ステップ７．ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－４－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝シクロプロピル］ブタノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボン酸（２．５ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１０．４７ｇ、８１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３．６５ｇ、２７ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣＩ（１５．５ｇ、８１ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。溶液をN_2下４５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、ベンジル４－（５－（（2^1Ｒ，2^2Ｒ，7^3Ｓ，５Ｓ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－1^1－エチル－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－１２－イル）－６－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、収率４．８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{52}H_{69}N_7O_8$の理論値９２０．５；測定値９２０．５．

ステップ８．ＤＣＭ（３ｍＬ）中のベンジル４－（５－（（2^1Ｒ，2^2Ｒ，7^3Ｓ，５Ｓ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－1^1－エチル－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－１２－イル）－６－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を２０℃で加え、１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラ

イン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、ベンジル４－（５－（（2^1Ｒ，2^2Ｒ，7^3Ｓ，５Ｓ）－５－アミノ－1^1－エチル－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－1^2－イル）－６－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１６ｍｇ、純度＞９０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{47}H_{61}N_7O_6$の理論値８２０．５；測定値８２０．４．

ステップ９．ＤＭＦ（２ｍＬ）中のベンジル４－（５－（（2^1Ｒ，2^2Ｒ，7^3Ｓ，５Ｓ）－５－アミノ－1^1－エチル－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－1^2－イル）－６－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボン酸（２７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１５１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（６６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、１時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗物質を得、これを分取ＴＬＣにより精製して、ベンジル４－（５－（（2^1Ｒ，2^2Ｒ，7^3Ｓ，５Ｓ）－５－（（１ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミド）－1^1－エチル－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－1^2－イル）－６－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、収率６７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{53}H_{69}N_7O_7$の理論値９１６．５；測定値９１６．４．

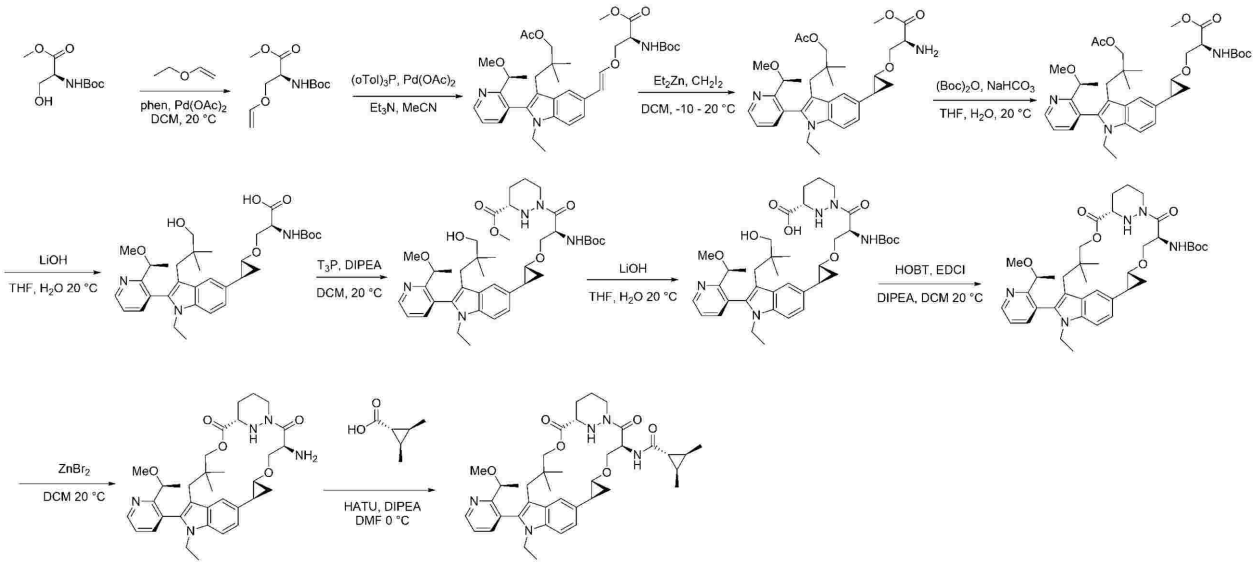
ステップ１０．ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のベンジル４－（５－（（2^1Ｒ，2^2Ｒ，7^3Ｓ，５Ｓ）－５－（（１ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミド）－1^1－エチル－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－1^2－イル－６－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（３．２ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２３．２ｍｇ、５０％ｗ／ｗ）を２０℃で添加した。溶液を２０℃でH_2（１ａｔｍ）下１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これを分取ＴＬＣにより精製して、（１ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（（2^1Ｒ，2^2Ｒ，7^3Ｓ，５Ｓ）－1^1－エチル－1^2－（２－（（Ｓ）－１－メトキシエチル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－９－オキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（４０．５ｍｇ、収率６４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{46}H_{65}N_7O_5$の理論値７９６．５；測定値７９６．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．４４（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．０８－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．８６－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ

＝４．３Ｈｚ，４Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｓ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｔ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．６６（ｄｄ，Ｊ＝２３．０，８．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，５Ｈ），１．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２Ｈｚ，８Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ），０．６８－０．６２（ｍ，４Ｈ），０．５１（ｄｔ，Ｊ＝８．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ）．

実施例Ａ５：（１ＳＲ，２ＲＳ，３ＳＲ）－Ｎ－（（２^{1}ＲＳ，２^{2}ＳＲ，７^{3}ＲＳ，５ＲＳ）－１^{1}－エチル－１^{2}－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－７^{1}，７^{2}，７^{3}，７^{4}，７^{5}，７^{6}－ヘキサヒドロ－１^{1}Ｈ－３，９－ジオキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【０３０２】

【化５０】



【０３０３】

ステップ１．エチルビニルエーテル／ＤＣＭ（３７５：２２５ｍＬ）溶液を含む撹拌フラスコに、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（３．０７ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）及び１，１０－フェナントロリン（２．４７ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）を２０℃で加えた。Ｎ$_{2}$雰囲気下で３０分間撹拌した後、メチル（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－ヒドロキシプロパノエート（６０ｇ、２７３．７ｍｍｏｌ）を溶液に加え、得られた反応混合物を２０℃で４日間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－（エテニルオキシ）プロパン酸メチル（３０ｇ、収率４３％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ Ｃ$_{11}$Ｈ$_{19}$ＮＯ$_{5}$の理論値２４６．１；測定値２６８．１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$；

ステップ２．Ｎ$_{2}$下のＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－３－イル）－２，２－ジメチルプロピルアセテート（５．０ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）、メチル（２

Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－（エテニルオキシ）プロパノエート（６．２９ｇ、２５．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．３８ｇ、６．２ｍｍｏｌ）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（２．５ｇ、８．２１ｍｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（３．１２ｇ、３０．７８ｍｍｏｌ）の溶液を、９０℃で１２時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（２Ｓ）－３－｛［（Ｅ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル｝エテニル］オキシ｝－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝プロパノエート（０．９ｇ、１４％収量）を緑色の半油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{36}$Ｈ$_{49}$Ｎ$_3$Ｏ$_8$の理論値６５２．４；測定値６５２．４．

ステップ３．火力乾燥した攪拌棒を入れた１００ｍＬの丸底フラスコに、ＺｎＥｔ$_2$（ヘキサン中１Ｍ溶液、１１．１ｍＬ、１１．１ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１３ｍＬ）を入れた。ＣＨ$_2$Ｉ$_2$（５．９１ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）を、－１０℃で反応混合物にシリンジを介して滴加し、反応物を１時間攪拌し、次いでメチル（２Ｓ）－３－｛［（Ｅ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル｝エテニル］オキシ｝－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル）アミノ｝プロパノエート（９００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液としてフラスコに滴加した。反応混合物を２０℃まで温め、１１時間激しく攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解し、Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機相を回収し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させて濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、メチル（２Ｓ）－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル｝シクロプロポキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝プロパノエート（４００ｍｇ、収率５１％）を黄色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{32}$Ｈ$_{43}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$の理論値５６６．３；測定値５６６．３．

ステップ４．ＴＨＦ（１５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル｝シクロプロポキシ］－２－アミノプロパノエート（０．７３ｇ、１．３ｍｍｏｌ）及び（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（８５０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（３３０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間攪拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、有機相を分離し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、メチル（２Ｓ）－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル｝シクロプロポキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝プロパノエート（０．９ｇ）を緑色の半固体として得た。これをさらに精製することなく、直接次のステップで使用した。

【０３０４】

ステップ５．ＴＨＦ（１０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－｛３－［３－（アセチルオキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１－エチル－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル｝シクロプロポキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝プロパノエート（０．９ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（０．１６ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応混合物を２０℃で１２時間攪拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）中に注ぎ入れた。混合物に、１ＮのＨＣｌをｐＨ値７まで添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を収集し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上

で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－［１－エチル－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル］シクロプロポキシ］プロパン酸（０．８５ｇ、収率９０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{34}H_{47}N_3O_7$の理論値６１０．３；測定値６１０．４．

ステップ６．ＤＣＭ（７ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－［１－エチル－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル］シクロプロポキシ］プロパン酸（７００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、メチル（３Ｓ）－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（２４８．３ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４４５ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、T_3P（１．４６ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで反応混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）でクエンチして、得られた混合物をＤＣＭ（５０ｍｌ×３）で抽出した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、減圧下にて濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－［１－エチル－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル］シクロプロポキシ］プロパノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（０．４５ｇ、収率４８％）を淡緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{40}H_{57}N_5O_8$の理論値７３６．４；測定値７３６．４．

ステップ７．ＴＨＦ（４．５ｍＬ）及びH_2O（０．９ｍＬ）中のメチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－［１－エチル－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル］シクロプロポキシ］プロパノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（４５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（７３ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）中に注ぎ入れた。混合物に、１ＮのＨＣｌをｐＨ値７まで添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ×３）で抽出した。有機相を収集し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－［１－エチル－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル］シクロプロポキシ］プロパノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボン酸（４４０ｍｇ、収率９０％）を緑色の半油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{39}H_{55}N_5O_8$の理論値７２２．４；測定値７２２．４．

ステップ８．ＤＣＭ（４５ｍＬ）中の（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－３－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－［１－エチル－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－２－｛２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル｝インドール－５－イル］シクロプロポキシ］プロパノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボン酸（４５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（８４２ｍｇ、６．２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３．２２ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＥＤＣＩ（３．５９ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物をH_2O（６０ｍＬ）でクエンチして、得られた混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、減圧下にて濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（2^1ＲＳ，2^2ＳＲ，7^3ＲＳ，５ＲＳ）－1^1－エチル－1^2－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ

－３，９－ジオキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、収率３７％）を淡黄色の半固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{39}H_{53}N_5O_7$の理論値７０４．３；測定値７０４．４．

ステップ９．ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のメチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルシクロプロピル］ホルムアミド｝－３－エトキシ－３－［３－（｛１－エチル－２－［５－（４－｛３－［（ホルミルオキシ）メチル］フェニル｝ピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン－３－イル］－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）インドール－５－イル｝オキシ）シクロブチル］プロパノイル］－１，２－ジアジナン－３－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に$ZnBr_2$（１．１５ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）で希釈した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（2^1ＲＳ，2^2ＳＲ，7^3ＲＳ，５ＲＳ）－５－アミノ－1^1－エチル－1^2－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１１，１１－ジメチル－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－３，９－ジオキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－６，８－ジオン（１７０ｍｇ、純度９０％）を淡緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{34}H_{45}N_5O_5$の理論値６０４．３；測定値６０４．３．

ステップ１０．０℃で撹拌したＤＭＦ（１．７ｍＬ）中の（2^1ＲＳ，2^2ＳＲ，7^3ＲＳ，５ＲＳ）－５－アミノ－1^1－エチル－1^2－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１１，１１－ジメチル－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－３，９－ジオキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－６，８－ジオン（１７０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、（１ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボン酸（６３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１２９．３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３６１ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に希釈し、水（２０ｍＬ×２）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過し、真空下にて濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、（１ＳＲ，２ＲＳ，３ＳＲ）－Ｎ－（（2^1ＲＳ，2^2ＳＲ，7^3ＲＳ，５ＲＳ）－1^1－エチル－1^2－（２－（（ＲＳ）－１－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－１１，１１－ジメチル－６，８－ジオキソ－7^1，7^2，7^3，7^4，7^5，7^6－ヘキサヒドロ－1^1Ｈ－３，９－ジオキサ－１（５，３）－インドラ－７（１，３）－ピリダジナ－２（１，２）－シクロプロパナシクロドデカファン－５－イル）－２，３－ジメチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（５．８ｍｇ、収率２．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{40}H_{53}N_5O_6$の理論値７００．３；測定値７００．４． ^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．７２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ４．８， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８８ － ７．８６ （ｍ， １Ｈ）， ７．７１ （ｓ， １Ｈ）， ７．５２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ４．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．７０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．６， ５．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４７ （ｄ， Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４７ （ｑ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．１４ － ４．０２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９５ － ３．８９ （ｍ， １Ｈ）， ３．８４ － ３．８０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７２ － ３．６７ （ｍ， １Ｈ）， ３．５９ － ３．５６ （ｍ， １Ｈ）， ３．３６ － ３．３３ （ｍ， １Ｈ）， ３．１４ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９９ － ２．９６ （ｍ， １Ｈ）， ２．８６ － ２．８０ （ｍ， １Ｈ）， ２．５１ － ２．４８ （ｍ， １Ｈ），

２．２８－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．１３－１．０４（ｍ，１０Ｈ），０．７２－０．７１（ｍ，６Ｈ）．

インビトロ及びインビボの実験：

以下のアッセイを、本発明の化合物の種々の特性を評価するために行ってもよい。本明細書の化合物Ａ１～Ａ６は、（ｉ）８μＭ未満のｐＥＲＫ（Ｃａｐａｎ－１、Ｋ－ＲａｓＧ１２Ｖ）ＩＣ５０、（ｉｉ）３０μＭ未満のＭＯＡ（Ｇ１３Ｃ）ＩＣ５０、または（ｉｉ）（ｉ）と（ｉｉ）の両方、を示す。

【０３０５】

効力アッセイ：ｐＥＲＫ

このアッセイの目的は、細胞内でＫ－Ｒａｓを阻害する試験化合物の能力を測定することであった。活性化Ｋ－Ｒａｓは、トレオニン２０２及びチロシン２０４でＥＲＫのリン酸化（ｐＥＲＫ）の増加を誘発する。本手順は、試験化合物に応答する、細胞ｐＥＲＫの減少を測定する。ＮＣＩ－Ｈ３５８細胞において後述する手順は、Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃに適用可能である。

【０３０６】

注：本プロトコールは、他の細胞株を置換することで行い、例えば、ＡｓＰＣ－１（Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ）、Ｃａｐａｎ－１（Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ）、ＮＣＩ－Ｈ１３５５（Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１３Ｃ）、Ｈｓ７６６Ｔ（Ｋ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｈ）、ＮＣＩ－Ｈ２３４７、またはＫＵ－１９－１９（Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｒ）、またはＳＫ－ＭＥＬ－３０（Ｎ－Ｒａｓ　Ｑ６１Ｋ）を含む、他のＲＡＳバリアントの阻害剤の特性評価をすることができる。

【０３０７】

ＮＣＩ－Ｈ３５８細胞を、ＡＴＣＣにより推奨されている培地と手順を使用して、増殖及び維持した。化合物添加の前日に、細胞を３８４ウェル細胞培養プレート（４０μＬ／ウェル）に播種し、３７℃、５％ＣＯ２のインキュベーター中で一晩増殖させた。試験化合物を、１０ｍＭの高濃度のＤＭＳＯ中での１０回の３倍希釈で調製した。アッセイ当日に、４０ｎｌの試験化合物を細胞培養プレートのそれぞれのウェルにＥｃｈｏ５５０液体ハンドラー（ＬａｂＣｙｔｅ（登録商標））を用いて添加した。試験化合物の濃度は２重で試験した。化合物添加後、プレートを３００ｒｐｍで１５秒間振盪し、遠心分離し、細胞を３７℃、５％ＣＯ２で４時間インキュベートした。インキュベーション後、培地を除去し、細胞をリン酸緩衝生理食塩水で１回洗浄した。

【０３０８】

いくつかの実験では、細胞のｐＥＲＫレベルを、ＡｌｐｈａＬＩＳＡ　ＳｕｒｅＦｉｒｅ　Ｕｌｔｒａ　ｐ－ＥＲＫ１／２アッセイキット（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して決定した。細胞を２５μＬの溶解緩衝液中に溶解し、室温、６００ＲＰＭで振盪した。溶解物（１０μｌ）を３８４ウェルＯｐｔｉ－ｐｌａｔｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）に移し、５μＬのアクセプターミックスを添加した。暗室で２時間インキュベーションした後、５μｌのドナーミックスを添加し、プレートを密閉し、２時間室温でインキュベートした。シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）上で、標準的なＡｌｐｈａＬＩＳＡ設定を用いて読み取った。生データの分析を以下のいずれかで行った。ａ）Ｅｘｃｅｌ（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ）及びＰｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ）で、シグナルを化合物濃度の１０の対数に対してプロットし、IC_{50}を４パラメータのシグモイド濃度応答モデルを適合することによって決定した。またはｂ）Ｇｅｎｅｄａｔａ　Ｓｃｒｅｅｎｅｒ（Ｇｅｎｅｄａｔａ）を用いて、正規化されたシグナルを化合物濃度の１０の対数に対してプロットし、ＩＣ５０を４パラメータのシグモイド濃度応答モデルを適合することによって決定した。

【０３０９】

他の実験では、細胞ｐＥＲＫを、Ｉｎ－Ｃｅｌｌ　Ｗｅｓｔｅｒｎにより決定した。化合物処理の後、細胞を２００μＬのｔｒｉｓ緩衝生理食塩水（ＴＢＳ）で２回洗浄し、１５０μｌの、ＴＢＳ中の４％パラホルムアルデヒドで１５分間固定した。固定した細胞を、０．１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００（ＴＢＳＴ）を含むＴＢＳで５分間、４回洗浄し、次いで、６０分間室温で、１００μｌのＯｄｙｓｓｅｙブロッキング緩衝液（ＬＩ－ＣＯＲ）でブロッキングした。一次抗体（ｐＥＲＫ、ＣＳＴ－４７３０、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を、ブロッキング緩衝液中で１：２００に希釈し、５０μｌをそれぞれのウェルに添加して、一晩４℃でインキュベートした。細胞をＴＢＳＴで５分間、４回洗浄した。二次抗体（ＩＲ－８００ＣＷウサギ、ＬＩ－ＣＯＲ、１：８００に希釈）及びＤＮＡ染色ＤＲＡＱ５（ＬＩ－ＣＯＲ、１：２０００に希釈）を添加し、１～２時間室温でインキュベートした。細胞をＴＢＳＴで５分間、４回洗浄した。プレートを、Ｌｉ－ＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ　ＣＬｘ　Ｉｍａｇｅｒで走査した。生データの分析を、Ｅｘｃｅｌ（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ）及びＰｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ）で行い、シグナルを化合物濃度の１０の対数に対してプロットし、IC_{50}を４パラメータのシグモイド濃度応答モデルを適合することによって決定した。

【０３１０】

本発明の化合物による、Ｋ－Ｒａｓとの、Ｂ－Ｒａｆ　Ｒａｓ－結合ドメイン（$BRAF^{RBD}$）相互作用の破壊（ＭＯＡアッセイとしても知られる）

注－以下のプロトコールは、本発明の化合物による、$BRAF^{RBD}$へのＫ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｃ（ＧＭＰ－ＰＮＰ）結合の破壊をモニターするための手順について記載する。本プロトコールは、他のＲａｓタンパク質またはヌクレオチドで置換して実行することもまた可能である。

【０３１１】

本バイオケミカルアッセイの目的は、試験化合物が、ヌクレオチドを積載したＫ－Ｒａｓアイソフォームとサイクロフィリンとの間での３元複合体形成を容易にする能力を測定することであった。得られる３元複合体は、$BRAF^{RBD}$構築物への結合を破壊し、ＲＡＦエフェクターを介してのＫ－Ｒａｓシグナル伝達を阻害する。データをＩＣ５０値として報告した。

【０３１２】

２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．３）、０．００２％のＴｗｅｅｎ２０、０．１％のＢＳＡ、１００ｍＭのＮａＣｌ、及び５ｍＭの$MgCl_2$を含むアッセイ緩衝液内で、タグなしサイクロフィリンＡ、Ｈｉｓ６－Ｋ－ＲａｓＧＭＰＰＮＰ、ならびにＧＳＴ－$BRAF^{RBD}$を、それぞれ２５μＭ、１２．５ｎＭ、及び５０ｎＭの終濃度にて、３８４ウェルアッセイプレートで組み合わせた。化合物は、３０μＭの終濃度から開始する、１０点３倍希釈系列としてプレートウェルに存在した。２５℃で３時間のインキュベーションの後、抗Ｈｉｓ　Ｅｕ－Ｗ１０２４と抗ＧＳＴアロフィコシアニンの混合物を、それぞれ１０ｎＭ及び５０ｎＭの終濃度にてアッセイ試料ウェルに添加し、反応物をさらに１．５時間インキュベートした。ＴＲ－ＦＲＥＴシグナルを、マイクロプレートリーダー（励起３２０ｎｍ、蛍光６６５／６１５ｎｍ）で読み取った。Ｋ－Ｒａｓ：ＲＡＦ複合体の破壊を促進する化合物は、ＤＭＳＯ対照ウェルに対して、ＴＲ－ＦＲＥＴ比率の低下を誘発するものとして同定された。

【０３１３】

ＲＡＳ変異体がん細胞株での細胞生存能の決定

プロトコール：ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）細胞生存能アッセイ

注－以下のプロトコールは、本発明の化合物に応答するＫＲＡＳ変異体がん細胞株の細胞生存能をモニターするための手順について記載する。他のＲＡＳアイソフォームを用いることができるが、播種される細胞の数は、用いる細胞株に応じて変化する。

【０３１４】

本細胞アッセイの目的は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）２．０試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて、エンドポイントに存在するＡＴＰの量を定量化することにより、

５日の処理期間にわたり、３種類のヒトがん細胞株（ＮＣＩ－Ｈ３５８（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ）、ＡｓＰＣ－１（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ）、Ｃａｐａｎ－１（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ））の増殖における、試験化合物の効果を決定することである。

【０３１５】

細胞を、３８４ウェルアッセイプレート中の４０μｌの増殖培地に、２５０細胞／ウェルで播種し、５％CO_2、３７℃で、加湿雰囲気で一晩インキュベートする。アッセイ当日に、試験化合物を、必要に応じて１ｍＭまたは１０ｍＭの高濃度のＤＭＳＯ中での９回の３倍希釈で調製する。試験化合物（４０ｎｌ）を細胞培養プレートのそれぞれのウェルにＥｃｈｏ５５０液体ハンドラー（ＬａｂＣｙｔｅ（登録商標））を用いて直接分注する。プレートを１５秒間３００ｒｐｍで振盪し、遠心分離して、５％CO_2、３７℃で５日間、加湿雰囲気でインキュベートする。５日目に、アッセイプレート及びその内容物を室温まで、約３０分間平衡化する。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）２．０試薬（２５μｌ）を添加し、プレート内容物を２分間、軌道式振盪機で混合してから、室温で１０分間インキュベートする。発光を、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｅｎｓｐｉｒｅを用いて測定する。データは、以下により正規化する：（試料のシグナル／平均ＤＭＳＯ）×１００。データを、４パラメータロジスティックフィットを使用して適合する。

【０３１６】

本発明は、その具体的実施形態と関連して記載されているが、本発明はさらなる修正が可能であり、この出願は、概して本発明の原理に従い、本発明が関連する技術分野の既知または慣例的な実施に含まれ、本明細書で記載される本質的な特徴に適用することができる本開示からのそのような逸脱を含む、本発明のあらゆる変形、使用、または適応を包含することを意図していることを理解されたい。

【０３１７】

すべての刊行物、特許及び特許出願は、個々の刊行物、特許または特許出願が、その全体が参照により本明細書に組み込まれるように具体的かつ個別に示されているかのようにと同程度まで、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 C07D498/12 A61K31/504
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)
A61P C07D

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2021/130369 A1 (KOLTUN ELENA S [US] ET AL) 6 May 2021 (2021-05-06) claim 1	1-51, 53-80 1-51, 53-80
X Y	US 2021/130326 A1 (AGGEN JAMES [US] ET AL) 6 May 2021 (2021-05-06) claim 1	1-51, 53-80 1-51, 53-80
X Y	US 2021/130303 A1 (KOLTUN ELENA S [US] ET AL) 6 May 2021 (2021-05-06) claim 1	1-51, 53-80 1-51, 53-80

-/--

[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
10 August 2023	21/08/2023

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	Panday, Narendra

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068235

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/060836 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 24 March 2022 (2022-03-24) cited in the application claim 1	1-51, 53-80
Y	US 2020/197391 A1 (JIN MEIZHONG [US] ET AL) 25 June 2020 (2020-06-25) claim 1	1-51, 53-80
Y,P	WO 2022/235864 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 10 November 2022 (2022-11-10) cited in the application claim 1	1-80
Y,P	WO 2022/235870 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 10 November 2022 (2022-11-10) cited in the application claim 1	1-80
Y,P	WO 2023/025832 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 2 March 2023 (2023-03-02) claim 1	1-80
Y,P	WO 2023/060253 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 13 April 2023 (2023-04-13) cited in the application claim 1	1-80
Y,P	WO 2023/086341 A1 (BIOMEA FUSION INC [US]) 19 May 2023 (2023-05-19) claim 1	1-80
E	WO 2023/133543 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 13 July 2023 (2023-07-13) claim 1	1-80

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021130369 A1	06-05-2021	AU 2020377925 A1	05-05-2022
		BR 112022008535 A2	09-08-2022
		CA 3160142 A1	14-05-2021
		CN 114867735 A	05-08-2022
		CN 115873067 A	31-03-2023
		CO 2022006031 A2	29-07-2022
		CR 20220243 A	04-08-2022
		EP 4055028 A1	14-09-2022
		IL 292643 A	01-07-2022
		JP 2022553859 A	26-12-2022
		KR 20220109407 A	04-08-2022
		TW 202132314 A	01-09-2021
		US 2021130369 A1	06-05-2021
		WO 2021091956 A1	14-05-2021
US 2021130326 A1	06-05-2021	AU 2020379731 A1	05-05-2022
		BR 112022008534 A2	09-08-2022
		CA 3159559 A1	14-05-2021
		CN 114901366 A	12-08-2022
		CN 115873020 A	31-03-2023
		CO 2022006030 A2	29-07-2022
		CR 20220240 A	03-08-2022
		EP 4054720 A1	14-09-2022
		IL 292642 A	01-07-2022
		JP 2022553857 A	26-12-2022
		KR 20220109406 A	04-08-2022
		PE 20221277 A1	05-09-2022
		TW 202132315 A	01-09-2021
		US 2021130326 A1	06-05-2021
		WO 2021091967 A1	14-05-2021
US 2021130303 A1	06-05-2021	AU 2020379734 A1	05-05-2022
		BR 112022008565 A2	09-08-2022
		CA 3159561 A1	14-05-2021
		CN 114786777 A	22-07-2022
		CN 115894606 A	04-04-2023
		CO 2022006033 A2	29-07-2022
		CR 20220241 A	03-08-2022
		EP 4054719 A1	14-09-2022
		IL 292644 A	01-07-2022
		JP 2022553858 A	26-12-2022
		KR 20220109408 A	04-08-2022
		PE 20221278 A1	05-09-2022
		TW 202132316 A	01-09-2021
		US 2021130303 A1	06-05-2021
		US 2023234929 A1	27-07-2023
		WO 2021091982 A1	14-05-2021
WO 2022060836 A1	24-03-2022	AU 2021345111 A1	06-04-2023
		CA 3194067 A1	24-03-2022
		CO 2023004548 A2	08-05-2023
		EP 4214209 A1	26-07-2023
		IL 301298 A	01-05-2023
		KR 20230067635 A	16-05-2023
		TW 202227460 A	16-07-2022
		US 2022105185 A1	07-04-2022
		US 2023226186 A1	20-07-2023
		WO 2022060836 A1	24-03-2022

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020197391 A1	25-06-2020	AU 2019401466 A1	01-07-2021
		CA 3123869 A1	25-06-2020
		CN 113498342 A	12-10-2021
		EP 3897644 A1	27-10-2021
		IL 284210 A	31-08-2021
		JP 2022520154 A	29-03-2022
		KR 20210116479 A	27-09-2021
		SG 11202106605V A	29-07-2021
		TW 202039509 A	01-11-2020
		US 2020197391 A1	25-06-2020
		WO 2020132597 A1	25-06-2020
WO 2022235864 A1	10-11-2022	TW 202309052 A	01-03-2023
		US 2023106174 A1	06-04-2023
		WO 2022235864 A1	10-11-2022
WO 2022235870 A1	10-11-2022	TW 202309053 A	01-03-2023
		US 2022396589 A1	15-12-2022
		WO 2022235870 A1	10-11-2022
WO 2023025832 A1	02-03-2023	NONE	
WO 2023060253 A1	13-04-2023	TW 202315616 A	16-04-2023
		WO 2023060253 A1	13-04-2023
WO 2023086341 A1	19-05-2023	NONE	
WO 2023133543 A1	13-07-2023	NONE	

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）
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	11/00		
A61P 15/00 (2006.01)		A61P	15/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61K 45/00 (2006.01)		A61P	43/00	105	
		A61K	45/00		

,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＴＲＩＴＯＮ

弁理士　中村 美樹

(72)発明者　クレッグ、ジェームズ
アメリカ合衆国 ９４０６３ カリフォルニア州 レッドウッド シティ サジナウ ドライブ ７００ レボリューション メディシンズ インコーポレイテッド

(72)発明者　ギル、エイドリアン エル．
アメリカ合衆国 ９４０６３ カリフォルニア州 レッドウッド シティ サジナウ ドライブ ７００ レボリューション メディシンズ インコーポレイテッド

(72)発明者　コルトゥン、エレナ エス．
アメリカ合衆国 ９４０６３ カリフォルニア州 レッドウッド シティ サジナウ ドライブ ７００ レボリューション メディシンズ インコーポレイテッド

(72)発明者　ノックス、ジョン イー．
アメリカ合衆国 ９４０６３ カリフォルニア州 レッドウッド シティ サジナウ ドライブ ７００ レボリューション メディシンズ インコーポレイテッド

Ｆターム（参考）　4C084 AA19 NA05 ZB092 ZB262 ZC202 ZC412
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA66 ZA81
ZB21 ZB26 ZC41