

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年6月10日(2021.6.10)

【公表番号】特表2020-517698(P2020-517698A)

【公表日】令和2年6月18日(2020.6.18)

【年通号数】公開・登録公報2020-024

【出願番号】特願2019-558390(P2019-558390)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/04 (2006.01)
A 6 1 K 35/30 (2015.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)
A 6 1 K 47/20 (2006.01)
A 6 1 L 27/38 (2006.01)
A 6 1 L 27/40 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)
A 6 1 K 38/13 (2006.01)
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)
A 6 1 K 31/545 (2006.01)
A 6 1 L 27/22 (2006.01)
A 6 1 K 47/42 (2017.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)
A 6 1 K 35/28 (2015.01)
A 6 1 K 35/545 (2015.01)
A 6 1 K 35/51 (2015.01)
A 6 1 K 35/407 (2015.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/501 (2006.01)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
C 1 2 N 5/07 (2010.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)
C 1 2 N 15/12 (2006.01)
C 1 2 N 15/90 (2006.01)
C 1 2 N 15/864 (2006.01)
C 1 2 N 15/867 (2006.01)
C 1 2 N 9/99 (2006.01)

A 6 1 F 2/14 (2006.01)
 C 1 2 N 9/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	401/04	C S P
A 6 1 K	35/30	Z N A
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/20	
A 6 1 L	27/38	1 0 0
A 6 1 L	27/38	3 0 0
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 L	27/40	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	38/13	
A 6 1 K	31/7036	
A 6 1 K	31/545	
A 6 1 L	27/22	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 K	35/28	
A 6 1 K	35/545	
A 6 1 K	35/51	
A 6 1 K	35/407	
A 6 1 P	1/16	
C 0 7 D	519/00	3 1 1
C 0 7 D	471/04	1 1 3
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	471/04	1 1 7 N
C 1 2 N	5/07	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/09	1 1 0
C 1 2 N	15/09	1 0 0
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/90	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	9/99	
A 6 1 F	2/14	

C 1 2 N 9/12

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月22日(2021.4.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

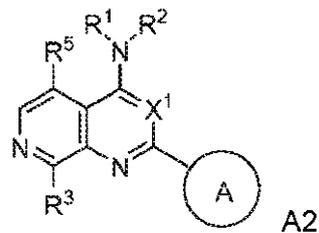
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式A2の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体。

【化1】



[式中

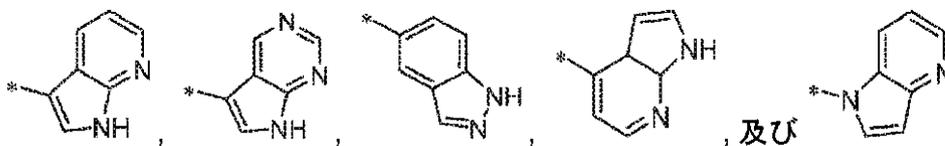
X¹はCH又はNであり；

環Aは

(a) 炭素環員を介して分子の残りの部分に連結している、且つN、O及びSからなる郡から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を環員として含む5員又は6員単環式ヘテロアリアルであり、但し、前記ヘテロ原子環員のうちの少なくとも1つは、前記5員ヘテロアリアルの前記連結炭素環員に対して3位若しくは4位又は前記6員ヘテロアリアルのパラ環位に位置する非置換窒素(-N=)であるものとし；又は

(b) 以下からなる郡から選択される9員縮合二環式ヘテロアリアル

【化2】



[式中、「*」は、環Aが分子の残りの部分に結合する点を表す]であり；及び

ここで環Aは、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、-NH₂、C₁-6アルキルアミノ、ジ-(C₁-6アルキル)アミノ、C₃-6シクロアルキル、及びフェニルスルホニルからなる郡から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されおり；

R⁰はヒドロキシル又はC₁-6アルコキシであり；

R¹は水素又はC₁-6アルキルであり；

R²は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) ハロゲン；

(ii) シアノ；

(iii) オキソ；

(iv) C₂アルケニル；

(v) C₂アルキニル；

- (v i) C_{1-6} ハロアルキル ;
- (v i i) -OR⁶ [式中、R⁶ は、水素、非置換であるか又はR⁰ 若しくは -C(O)R⁰ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される] ;
- (v i i i) -NR^{7a}R^{7b} [式中、R^{7a} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、及びR^{7b} は、水素、-C(O)R⁰、非置換であるか又は -C(O)R⁰ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される] ;
- (i x) -C(O)R⁸ [式中、R⁸ はR⁰ 又は -NH- C_{1-6} アルキル -C(O)R⁰ である] ;
- (x) -S(O)₂ C_{1-6} アルキル ;
- (x i) 各々、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、R⁰、-NH₂、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ-(C_{1-6} アルキル)アミノからなる郡から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている単環式 C_{3-6} シクロアルキル又は多環式 C_{7-10} シクロアルキル ;
- (x i i) N、O及びS からなる郡から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ からなる郡から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている6員ヘテロシクロアルキル ;
- (x i i i) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル ;
- (x i v) N及びOから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を環員として含む5員又は6員単環式ヘテロアリアル ; 及び
- (x v) N及びOから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を環員として含む9員又は10員縮合二環式ヘテロアリアル からなる郡から独立して選択される1~3個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキル ;
- (b) -S(O)₂ C_{1-6} アルキル ;
- (c) 非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル及びR⁰ からなる郡から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されているフェニル ;
- (d) 非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、R⁰、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ、-C(O)R⁰、及び非置換であるか又はR⁰ 若しくは -C(O)R⁰ によって置換されている C_{1-6} アルキル からなる郡から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている C_{3-6} シクロアルキル ; 及び
- (e) N、O及びS からなる郡から選択される1~2個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、R⁰、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ、-C(O)R⁰、及び非置換であるか又はR⁰ 若しくは -C(O)R⁰ によって置換されている C_{1-6} アルキル からなる郡から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている4員ヘテロシクロアルキル からなる郡から選択され ;
- 又は、X¹がCHであるならば、R¹及びR²は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びS からなる郡から独立して選択される1~2個の追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい4~6員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、ここでR¹及びR²によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記4~6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及びR⁰ からなる郡から独立して選択される1~3個の置換基によって置換されており ;
- R³は、水素、ハロゲン及び C_{1-6} アルキル からなる郡から選択され ; 及び
- R⁵は、水素、ハロゲン及び-NH-(3~8員ヘテロアルキル) からなる郡から選択され、ここで前記-NH-(3~8員ヘテロアルキル)の3~8員ヘテロ C_{3-8} アルキルは、1~2個の酸素原子を鎖員として含み、且つ非置換であるか、又はR⁰によって置換されており ;

但し、

(1) X^1 が N であり、環 A が 4 - ピリミジニル又は 3 - フルオロ - 4 - ピリミジニルであり、 R^1 が H 又はメチルであり、 R^3 が H 又は Cl であり、及び R^5 が H である場合；このとき R^2 は、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ又は t -ブチル - カルバモイル - アミノから選択される置換基で置換されている且つ任意選択で非置換フェニルによって更に置換されている C_{2-4} アルキルではなく；

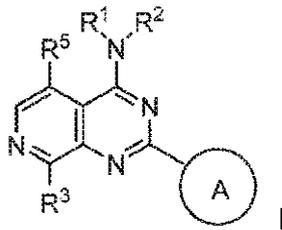
(2) X^1 が N であり、環 A がインダゾール - 5 - イルであり、 R^1 、 R^3 及び R^5 が H である場合；このとき R^2 は、 $-NH_2$ で置換されている C_4 アルキルではないものとし；かつ

(3) 式 A 2 の化合物が N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)エタン - 1, 2 - ジアミンを除く。]

【請求項 2】

式 I である、請求項 1 に記載の化合物。

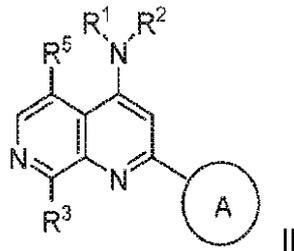
【化 3】



【請求項 3】

式 II である、請求項 1 に記載の化合物。

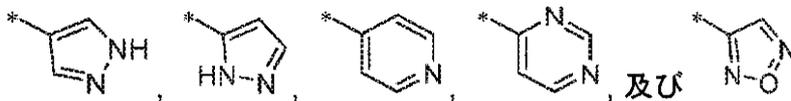
【化 4】



【請求項 4】

環 A が、

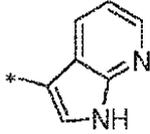
【化 5】



[式中、これらは各々、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $-NH_2$ からなる郡から選択される置換基によって置換されている] からなる郡から選択されるか；

又は

【化6】

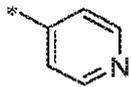


[これは非置換であるか、又はC₁～6アルキルによって置換されている]である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

環Aが

【化7】



である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R²が、

(a) 非置換であるか、又は

(i) シアノ；

(ii) C₂アルキニル；

(iii) C₁～6ハロアルキル；

(iv) -OR⁶ [式中、R⁶は、水素、及び非置換であるか又はR⁰若しくは-C

(O)R⁰によって置換されているC₁～6アルキルからなる郡から選択される]；

(v) -NR^{7a}R^{7b} [式中、R^{7a}は水素又はC₁～6アルキルであり、及びR^{7b}は、水素、-C(O)R⁰、及び非置換であるか又は-C(O)R⁰によって置換されているC₁～6アルキルからなる郡から選択される]；

(vi) -C(O)R⁸ [式中、R⁸はR⁰である]；

(vii) -S(O)₂C₁～4アルキル；

(viii) 非置換であるか、又はC₁～6アルキル、ヒドロキシC₁～6アルキル及びR⁰からなる郡から選択される置換基によって置換されている単環式C₃～6シクロアルキル；

(ix) N及びOからなる郡から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を環員として含む6員ヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又はC₁～6アルキルによって置換されている6員ヘテロシクロアルキル；

(x) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニルからなる郡から独立して選択されるA₁～A₃置換基によって置換されているC₁～8アルキル；及び

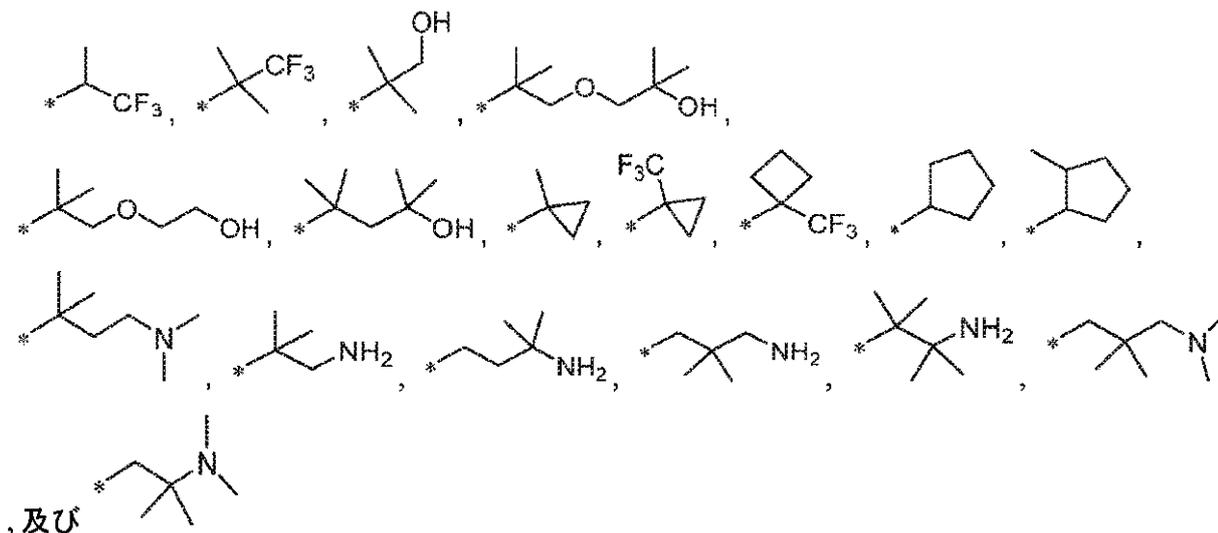
(b) 非置換であるか、又はC₁～6ハロアルキル、R⁰、C₁～6アルキルアミノ、-C(O)R⁰、非置換であるか若しくは-R⁰又は-C(O)R⁰によって置換されているC₁～6アルキルから独立して選択される1～2個の置換基によって置換されているC₃～6シクロアルキル

からなる郡から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R²が、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、

【化 8】



からなる郡から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X^1 が CH であり；及び

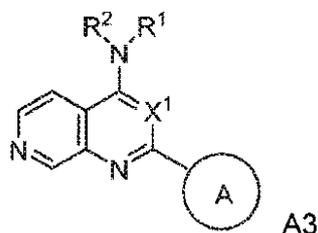
R^1 及び R^2 が、両方が結合している窒素原子と一緒に、N 及び O からなる郡から選択される追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで R^1 及び R^2 によって両方が結合している窒素原子と一緒に形成される前記 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルからなる郡から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されている、

請求項 1 及び 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

式 A 3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 9】

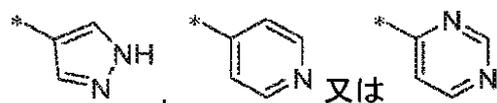


[式中

X^1 は CH 又は N であり；

環 A は

【化 10】



[これらの各々は、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $-\text{NH}_2$ からなる郡から選択される置換基によって置換されている] であり；

R^1 は水素又は非置換 C_{1-6} アルキルであり；及び

R² は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) C₁ - 4 ハロアルキル；及び

(i i) - OR⁶ [式中、R⁶ は、水素及び非置換であるか又はヒドロキシルによって置換されている C₁ - 6 アルキル からなる郡 から選択される]

からなる郡 から選択される 1 個の置換基によって置換されている C₁ - 8 アルキル；又は

(b) 非置換であるか、又は C₁ - 6 アルキル若しくは C₁ - 6 ハロアルキル及び R⁰ によって置換されている単環式 C₃ - 6 シクロアルキルである。]

【請求項 10】

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N , N - ジエチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - エチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (4 - メトキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - ブチル - N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - エチル - N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； 2 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) エタン - 1 - オール； 2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) プロパン - 2 - オール； N - エチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - プロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (2 - シクロヘキシルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール； N - ブチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (2 - メチル - 4 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - シクロプロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (4 - メタンスルホニル - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 1 , 3 - ジオール； 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール； 2 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) 酢酸； (1 R , 2 S) - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール； 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 1 - オール； N - (1 - メタンスルホニル - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； (2 S) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4

-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン酸; 2-[(2-メチル-2-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}プロピル)アミノ]酢酸; (2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-2-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン酸; メチル2-メチル-2-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパノエート; (1S,2S)-2-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール; 2-メチル-2-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン酸; 2-(2-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}エトキシ)エタン-1-オール; 2-(ヒドロキシメチル)-2-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1,3-ジオール; 3-メチル-3-(3-メチル-3-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ブタンアミド)ブタン酸; 2-(ピリジン-4-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; N-{ [4-(ジメチルアミノ)オキサン-4-イル]メチル}-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; 3-メチル-3-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ブタン酸; N-(2-メタンスルホニルエチル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; N-[2-(アダマンタン-1-イル)プロパン-2-イル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; 2-メチル-N-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]プロパンアミド; 4,4,4-トリフルオロ-3-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ブタン酸; N-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-スルホンアミド; 2-(ピリジン-4-イル)-N-[3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロピル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; 2,4-ジメチル-4-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ペンタン-2-オール; 4,4,4-トリフルオロ-2,3-ジメチル-3-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ブタン-2-オール; (1-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル)メタノール; N-(3-メトキシシクロブチル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; (1R,2R)-1-N,2-N-ジメチル-1-N-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]シクロヘキサン-1,2-ジアミン; メチル(1s,3s)-3-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロブタン-1-カルボキシレート; エチル1-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロブタン-1-カルボキシレート; 1-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロブタン-1-カルボン酸; (1s,3s)-3-{ [2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロブタン-1-カルボン酸; 2-(ピリジン-4-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; N-tert-ブチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン; N-(1-メチルシクロブチル)-

2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 1 - オール ; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロブチル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - シクロペンチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール ; 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール ; N - (ブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; (1 r , 3 s) - 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロブタン - 1 - オール ; 2 , 3 - ジメチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール ; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (ペンタン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - [2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - [1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 1 - オール ; N - ペンチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 1 - オール ; N - [1 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - [2 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン酸 ; 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } エタン - 1 - オール ; N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

1 - ({ [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } メチル) シクロペンタン - 1 - オール ; N , N - ジメチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (4 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - フェニル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (3 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 6 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d]

ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ヘキサ酸; N - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 4 - {[2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ブタン酸; N - (1 - フェニルエチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; tert - ブチルN - (2 - メチル - 2 - {[2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}プロピル)カルバメート; (1 - {[2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロブチル)メタノール; メチル2 - (1 - {[2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロプロピル)アセテート; N - (2 - メチルプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 3 - メチル - 3 - {[2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ブタンニトリル; N - (6 - アミノヘキシル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (4 - アミノブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - メチル - 2 - {[2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}プロパンニトリル; N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル)プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; ジメチル(3 - メチル - 3 - {[2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ブチル)アミン; N - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - シクロペンチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 4 - [4 - (tert - ブチルアミノ)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]ピリジン - 2 - アミン; 2 - [1 - (ベンゼンスルホニル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル] - N - tert - ブチルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 2 - {2 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル}ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 2, 4 - ジメチル - 4 - ({2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル}アミノ)ペンタン - 2 - オール; N - エチル - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (プロパン - 2 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - メチル - 1 - [2 - メチル - 2 - ({2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル}アミノ)プロボキシ]プロパン - 2 - オール; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - エチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (プロパン - 2 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 4 - {[2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - オール; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - シクロペンチルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 1 - (2 - {[2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - メチルプロボキシ) - 2 - メチルプロ

パン - 2 - オール ; N - メチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (プロパ
 ン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - クロロピリジ
 ン - 4 - イル) - N - (4 - メタンスルホニル - 2 - メチルブタン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - [3 - (トリフルオ
 ロメチル) ピリジン - 4 - イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - t
 ert - ブチル - 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル]
 ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル)
 - N - [3 - (1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 5 - イル) プロピル] ピリド [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2
 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチル
 プロパン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - メチル
 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパ
 ン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - フルオロピリ
 ジン - 4 - イル) - N - メチル - N - [(2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 -
 イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - フルオロピリジン
 - 4 - イル) - N - メチル - N - [(2 R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 -
 イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 4 - { 4 - [(1 - メチルシクロ
 プロピル) アミノ] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル } ピリジン - 2 - アミン
 ; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチ
 ルプロパン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 , 4 - ジメチ
 ル - 4 - { [2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 4 - イル] アミノ } ペンタン - 2 - オール ; 4 - { 4 - [(1 - メチルシクロ
 プロピル) アミノ] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル } ピリジン - 3 - カルボ
 ニトリル ; 2 - { 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - N -
 プロピルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (1 H - インダゾール - 5
 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - ア
 ミン ; 2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - ト
 リフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - ア
 ミン ; N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 -
 (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 4 - アミン ; 4 - { 4 - [(4 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)
 アミノ] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル } ピリジン - 3 - カルボニトリル
 ; 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル)
 ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (2 , 3 - ジフルオロピリジン - 4
 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - ア
 ミン ; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピリ
 ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - [2
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - アミン ; 4 - { 4 - [(1 - メチルシクロプロピル) アミノ] ピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 2 - イル } ピリジン - 2 - カルボニトリル ; N - (1 - メチルシクロプロピル)
) - 2 - (1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - ア
 ミン ; 2 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - (1 - メチルシクロブ
 ロピル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (1 - メチルシクロプロピ
 ル) - 2 - { 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル } ピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 4 - アミン ; N - プロピル - 2 - { 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3
 - イル } ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - プロピル - 2 - { 1 H - ピ
 ロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル } ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン
 ; 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチ
 ルプロパン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (1 - メチ

ルシクロブチル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 4 - { [2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - オール; N - プロピル - 2 - { 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - プロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - プロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - プロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - { 1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - N - プロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2, 4 - ジメチル - 4 - { [2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ペンタン - 2 - オール; N - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [(1R) - 1 - フェニルエチル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル

) - N - [(1R) - 1 - フェニルエチル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - メチル - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1H - イミダゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - { 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル } ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (2H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [1 - (ピリジン - 4 - イル) エチル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; (1 - { [2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロブチル) メタノール; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロブチル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; (1 - { [2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロブチル) メタノール; 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリド [3, 4

- d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [1 - (ピリジン - 4 - イル) エチル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; (1 - { [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロブチル) メタノール ; (1 - { [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロプロピル) メタノール ; 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [1 - (ピリジン - 4 - イル) エチル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - メチルプロピル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 8 - クロロ - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 8 - メチル - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 5 - クロロ - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (2 - { [4 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イル] アミノ } エトキシ) エタン - 1 - オール ; N - (4 - メトキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - [2 - メチル - 1 - (プロパン - 2 - イルオキシ) プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - [(2 S) - ブタン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - [(2 R) - ブタン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 1 - オール ; N - tert - ブチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; 2 , 2 - ジメチル - 1 - [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - オール ; 2 , 4 - ジメチル - 4 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } ペンタン - 2 - オール ; N - シクロペンチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; ジメチル (3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } ブチル) アミン ; N , N - ジエチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; 2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) プロパン - 2 - オール ; N - プロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - N - tert - ブチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - { 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル } - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - tert - ブチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N , N - ジエチル - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; (3 - { [2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - メチルブチル) ジメチルアミン ; 2 - (3 - フルオロ

ピリジン - 4 - イル) - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; N - tert - ブチル - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2 - { [2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール; 1 - [2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 4 - オール; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - [2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - ((1R, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; (S) - N - (sec - ブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - ((1S, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; (R) - N - (sec - ブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - ((1S, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - ((1R, 2R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; 4 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (1 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2 - メチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) プロパン - 1, 2 - ジアミン; N - (オキセタン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 4 - (3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; 2, 2 - ジメチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) モルホリン; N - (1 - メチルシクロブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2, 2 - ジメチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン; N², N², 2 - トリメチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) プロパン - 1, 2 - ジアミン; 4 - (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; 2 - メチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン; (R) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン; N - (tert - ブチル) - N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロブチル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N¹, N¹, 3 - トリメチル - N³ - (2 - (ピリミジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1, 3 - ジアミン; N¹, N¹, 3 - トリメチル - N³ - (2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1, 3 - ジアミン; tert - ブチル (2 - メチル - 1 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル)

アミノ) プロパン - 2 - イル) カルバメート; tert - ブチル (2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) カルバメ

ート；2 - メチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)プロパン - 1, 2 - ジアミン；N, N, 2 - トリメチル - 2 - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)プロパンアミド；N¹, 3 - ジメチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ブタン - 1, 3 - ジアミン；tert - ブチル (2, 2 - ジメチル - 3 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)プロピル)カルバメート；2, 2 - ジメチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)プロパン - 1, 3 - ジアミン；3 - メチル - 3 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ブタンアミド；(R) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン；2, 3 - ジメチル - N² - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ブタン - 2, 3 - ジアミン；(S) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン；エチル 2 - メチル - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)プロパノエート；N¹, N¹, 2, 2 - テトラメチル - N³ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)プロパン - 1, 3 - ジアミン；4 - (4 - (tert - ブチルアミノ)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - アミン；N², N², 2 - トリメチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)プロパン - 1, 2 - ジアミン；2 - メチル - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)プロパンアミド；(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチル - 3 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)アミノ)プロパン - 2 - オール；2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N, N - ジエチル - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン；N - プロピル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン；tert - ブチル (3 - メチル - 3 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ブチル)カルバメート；N¹, N¹, N³, 2, 2 - ペンタメチル - N³ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)プロパン - 1, 3 - ジアミン；N¹, N¹ - ジエチル - 3 - メチル - N³ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ブタン - 1, 3 - ジアミン；N³ - (2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N¹, N¹, 3 - トリメチルブタン - 1, 3 - ジアミン；N³ - (2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N¹, N¹, 3 - トリメチルブタン - 1, 3 - ジアミン；N¹, N¹, 3 - トリメチル - N³ - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ブタン - 1, 3 - ジアミン；N³ - (2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N¹, N¹, 3 - トリメチルブタン - 1, 3 - ジアミン；及び 3 - メチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ブタン - 1, 3 - ジアミンからなる郡から選択される、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

N - tert - ブチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミンである、請求項 10 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

活性成分としての請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を使用し

た角膜内皮細胞又は輪部幹細胞を含む細胞集団におけるLAT S阻害方法。

【請求項14】

a) 請求項1～11のいずれか一項に定義されるとおりの式A2の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の存在下で角膜内皮細胞又は輪部幹細胞を含む播種細胞集団を培養することにより角膜内皮細胞を含む拡大細胞集団を作成するステップを含む、細胞集団拡大方法。

【請求項15】

B2M、HLA-A、HLA-B又はHLA-Cなどの宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の発現及び/又は機能を低下又は消失させることにより、前記角膜内皮細胞又は輪部幹細胞を遺伝子修飾することを更に含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

請求項15に記載の方法によって入手可能な細胞集団であって、前記細胞集団が所望により、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の1つ以上の核酸残基の天然に存在しない挿入又は欠失を含み、挿入又は欠失がB2M、HLA-A、HLA-B又はHLA-Cなどの前記遺伝子の発現又は機能の低下又は消失をもたらす、細胞集団。

【請求項17】

請求項1～11のいずれか一項に定義されるとおりの式A2の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と成長培地とを含む細胞増殖培地。

【請求項18】

対象の眼への角膜内皮細胞又は輪部幹細胞の集団の移植方法であって、請求項1～11のいずれか一項に定義されるとおりの式A2の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む細胞増殖培地中で角膜内皮細胞又は輪部幹細胞の集団を培養すること、及び前記角膜内皮細胞又は輪部幹細胞を前記対象の眼に送達すること、を含む方法に用いるための、請求項1～11のいずれか一項に定義されるとおりの式A2の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

【請求項19】

眼疾患又は眼障害の治療方法又は予防方法に用いるための、請求項16に記載の細胞集団。

【請求項20】

輪部幹細胞欠乏の治療方法に用いるための請求項16に記載の細胞集団であって、前記細胞集団が宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の1つ以上の核酸残基の天然に存在しない挿入又は欠失を含む輪部幹細胞を含み、挿入又は欠失がB2M、HLA-A、HLA-B又はHLA-Cなどの前記遺伝子の発現又は機能の低下又は消失をもたらす、細胞集団。

【請求項21】

輪部幹細胞欠乏を治療する医薬品の製造のための、請求項16に記載の細胞集団の使用であって、前記細胞集団が宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の1つ以上の核酸残基の天然に存在しない挿入又は欠失を含む輪部幹細胞を含み、挿入又は欠失がB2M、HLA-A、HLA-B又はHLA-Cなどの前記遺伝子の発現又は機能の低下又は消失をもたらす、使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1363

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1363】

本発明の特許請求の範囲は非限定的であり、以下に提供される。詳細な実施形態及び特許請求の範囲が本明細書に詳細に開示されるが、これは例として説明のために行われるに過ぎず、添付の特許請求の範囲、又は任意の対応する将来の出願の特許請求の主題の範囲に関して限定することを意図するものではない。詳細には、本発明者らにより、特許請求

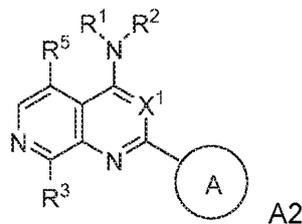
の範囲によって定義されるとおりの本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく本開示に様々な置換、改変、及び修正を行い得ることが企図される。核酸出発物質、目的のクローン、又はライブラリタイプの選択は、本明細書に記載される実施形態の知識を持った当業者にとってルーチンの事項と考えられる。他の実施形態、利点、及び変形例は、以下の特許請求の範囲内にあると見なされる。当業者は、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態の多くの均等物を認識し、又はルーチンに過ぎない実験を用いてそれを確認可能であろう。

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

式 A 2 の化合物、又は塩、又はその立体異性体。

【化 4 8 2】



[式中

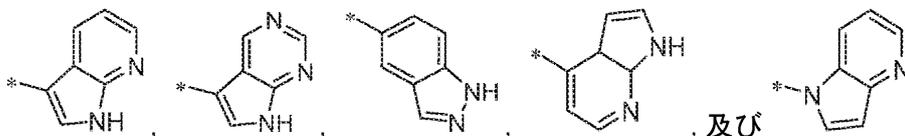
X¹ は C H 又は N であり；

環 A は

(a) 炭素環員を介して分子の残りの部分に連結している、且つ N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアルであり、但し、前記ヘテロ原子環員のうちの少なくとも 1 つは、前記 5 員ヘテロアリアルの前記連結炭素環員に対して 3 位若しくは 4 位又は前記 6 員ヘテロアリアルのパラ環位に位置する非置換窒素 (- N =) であるものとし；又は

(b) 以下から選択される 9 員縮合二環式ヘテロアリアル

【化 4 8 3】



[式中、「 * 」は、環 A が分子の残りの部分に結合する点を表す] であり；及び

ここで環 A は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、- NH₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されおり；

R⁰ はヒドロキシル又は C₁ ~ 6 アルコキシであり；

R¹ は水素又は C₁ ~ 6 アルキルであり；

R² は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) ハロゲン；

(i i) シアノ；

(i i i) オキソ；

(i v) C₂ アルケニル；

(v) C₂ アルキニル；

(v i) C₁ ~ 6 ハロアルキル；

(v i i) - O R⁶ [式中、R⁶ は、水素、非置換であるか又は R⁰ 若しくは - C (

O) R^0 によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される] ;

(v i i i) - $NR^{7a}R^{7b}$ [式中、 R^{7a} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、及び R^{7b} は、水素、 $-C(O)R^0$ 、非置換であるか又は $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される] ;

(i x) - $C(O)R^8$ [式中、 R^8 は R^0 又は $-NH-C_{1-6}$ アルキル - $C(O)R^0$ である] ;

(x) - $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル ;

(x i) 各々、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ - (C_{1-6} アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている単環式 C_{3-6} シクロアルキル又は多環式 C_{7-10} シクロアルキル ;

(x i i) N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ - (C_{1-6} アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル ;

(x i i i) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル ;

(x i v) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアル ; 及び

(x v) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む 9 員又は 10 員縮合二環式ヘテロアリアル

から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキル ;

(b) - $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル ;

(c) 非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び R^0 から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されているフェニル ;

(d) 非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている C_{3-6} シクロアルキル ; 及び

(e) N、O 及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 4 員ヘテロシクロアルキルから選択され ;

又は、 X^1 が CH であるならば、 R^1 及び R^2 は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個の追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、ここで R^1 及び R^2 によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び R^0 から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されており ; R^3 は、水素、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択され ; 及び

R^5 は、水素、ハロゲン及び $-NH-$ (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) から選択され、ここで前記 $-NH-$ (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) の 3 ~ 8 員ヘテロ C_{3-8} アルキルは、1 ~ 2 個の酸素原子を鎖員として含み、且つ非置換であるか、又は R^0 によって置換されており ;

但し、

(1) X^1 が N であり、環 A が 4 - プリミジニル (primidiny l) 又は 3 - フルオロ - 4 - プリミジニル (primidiny l) であり、 R^1 が H 又はメチルであり、 R^3 が H 又は Cl であり、及び R^5 が H である場合 ; このとき R^2 は、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ又は t - ブチル - カルバモイル - アミノから選択される置換基で置換

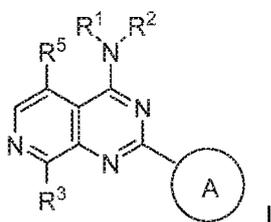
されている且つ任意選択で非置換フェニルによって更に置換されている C_{2-4} アルキルではなく；及び

(2) X^1 が N であり、環 A がインダゾール - 5 - イルであり、 R^1 、 R^3 及び R^5 が H である場合；このとき R^2 は、 $-NH_2$ で置換されている C_4 アルキルではないものとする。]

[2]

式 I である、[1] に記載の化合物。

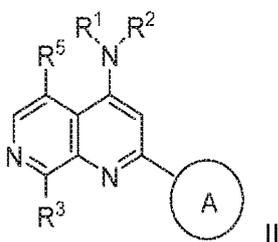
【化 4 8 4】



[3]

式 II である、[1] に記載の化合物。

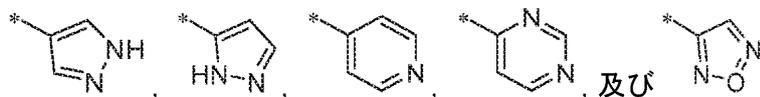
【化 4 8 5】



[4]

環 A が、

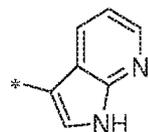
【化 4 8 6】



[式中、これらは各々、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $-NH_2$ から選択される置換基によって置換されている] から選択されるか；

又は

【化 4 8 7】

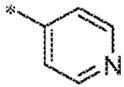


[これは非置換であるか、又は C_{1-6} アルキルによって置換されている] である、[1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物。

[5]

環 A が

【化 4 8 8】



である、[1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物。

[6]

R² が、

(a) 非置換であるか、又は

(i) シアノ ;

(i i) C₂ アルキニル ;

(i i i) C₁₋₆ ハロアルキル ;

(i v) -OR⁶ [式中、R⁶ は、水素、及び非置換であるか又は R⁰ 若しくは -C(O)R⁰ によって置換されている C₁₋₆ アルキルから選択される] ;

(v) -NR^{7a}R^{7b} [式中、R^{7a} は水素又は C₁₋₆ アルキルであり、及び R^{7b} は、水素、-C(O)R⁰、及び非置換であるか又は -C(O)R⁰ によって置換されている C₁₋₆ アルキルから選択される] ;

(v i) -C(O)R⁸ [式中、R⁸ は R⁰ である] ;

(v i i) -S(O)₂C₁₋₄ アルキル ;

(v i i i) 非置換であるか、又は C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル及び R⁰ から選択される置換基によって置換されている単環式 C₃₋₆ シクロアルキル ;

(i x) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む 6 員ヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は C₁₋₆ アルキルによって置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル ;

(x) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル

から独立して選択される A₁₋₃ 置換基によって置換されている C₁₋₈ アルキル ; 及び

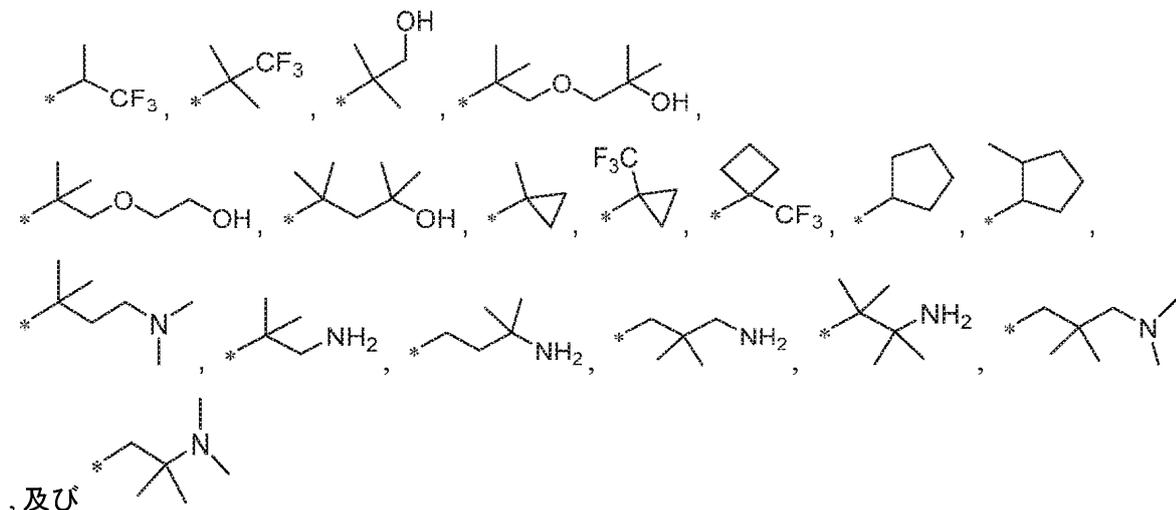
(b) 非置換であるか、又は C₁₋₆ ハロアルキル、R⁰、C₁₋₆ アルキルアミノ、-C(O)R⁰、非置換であるか若しくは -R⁰ 又は -C(O)R⁰ によって置換されている C₁₋₆ アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている C₃₋₆ シクロアルキル

から選択される、[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[7]

R² が、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、

【化 4 8 9】



から選択される、[1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物。

[8]

X^1 が CH であり；及び

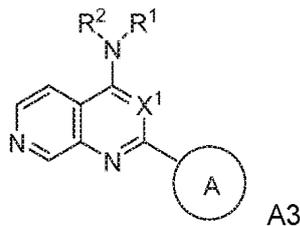
R^1 及び R^2 が、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N 及び O から選択される追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで R^1 及び R^2 によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されている

[1] 及び [3] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[9]

式 A 3 である、[1] に記載の化合物。

【化 4 9 0】

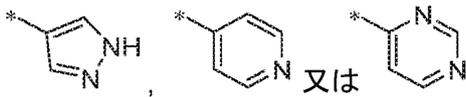


[式中

X^1 は CH 又は N であり；

環 A は

【化 4 9 1】



[これらの各々は、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $-NH_2$ から選択される置換基によって置換されている] であり；

R^1 は水素又は非置換 C_{1-6} アルキルであり；及び

R^2 は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) C_{1-4} ハロアルキル；及び

(ii) $-OR^6$ [式中、 R^6 は、水素及び非置換であるか又はヒドロキシルによって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される]

から選択される 1 個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキル；又は

(b) 非置換であるか、又は C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} ハロアルキル及び R^0 によって置換されている単環式 C_{3-6} シクロアルキルである。]

[1 0]

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N , N - ジエチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - エチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン； N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - ア

ミン; N - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (4 - メトキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - ブチル - N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - エチル - N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) エタン - 1 - オール; 2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) プロパン - 2 - オール; N - エチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - プロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (2 - シクロヘキシルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール; N - ブチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (2 - メチル - 4 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - シクロプロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (4 - メタンスルホニル - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 1 , 3 - ジオール; 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール; 2 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) 酢酸 ; (1 R , 2 S) - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール; 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 1 - オール; N - (1 - メタンスルホニル - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; (2 S) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン酸 ; 2 - [(2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロピル) アミノ] 酢酸 ; (2 R) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン酸 ; メチル 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパノエート ; (1 S , 2 S) - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール; 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン酸 ; 2 - (2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エタン - 1 - オール; 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 1 , 3 - ジオール; 3 - メチル - 3 - (3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブタンアミド) ブタン酸 ; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - { [4 - (ジメチルアミノ) オキサン - 4 - イル] メチル } - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -

イル]アミノ}ブタン酸; N - (2 - メタンスルホニルエチル) - 2 - (ピリジン - 4 -
 イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - [2 - (アダマンタン - 1 -
 イル)プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミ
 ジン - 4 - アミン; 2 - メチル - N - [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d
]ピリミジン - 4 - イル]プロパンアミド; 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - { [2 - (ピ
 リジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ブタン酸;
 N - [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]プロパ
 ン - 2 - スルホンアミド; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [3 - (1H - 1, 2, 3
 , 4 - テトラゾール - 5 - イル)プロピル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミ
 ン; N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [1, 1, 1 - トリフルオロプロパ
 ン - 2 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - メチル - 2 - (ピリ
 ジン - 4 - イル) - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル]ピ
 リド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)
 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル]ピリド[3, 4 - d
]ピリミジン - 4 - アミン; 2, 4 - ジメチル - 4 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピ
 リド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ペンタン - 2 - オール; 4, 4, 4
 - トリフルオロ - 2, 3 - ジメチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3,
 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ブタン - 2 - オール; (1 - { [2 - (ピリジ
 ン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル)
 メタノール; N - (3 - メトキシシクロブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[
 3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; (1R, 2R) - 1 - N, 2 - N - ジメチル - 1
 - N - [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]シク
 ロヘキサン - 1, 2 - ジアミン; メチル(1s, 3s) - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 -
 イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロブタン - 1 - カルボ
 キシレート; エチル1 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジ
 ン - 4 - イル]アミノ}シクロブタン - 1 - カルボキシレート; 1 - { [2 - (ピリジ
 ン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロブタン - 1 -
 カルボン酸; (1s, 3s) - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d
]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロブタン - 1 - カルボン酸; 2 - (ピリジン - 4
 - イル) - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)ピリド[
 3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 2 - (ピリジン - 4 - イ
 ル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロブチル) -
 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 3 - メチル
 - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ア
 ミノ}ブタン - 1 - オール; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメ
 チル)シクロブチル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (2 - メチル
 ブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4
 - アミン; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロ
 ピル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; N - シクロペンチル - 2 - (ピリ
 ジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - メチル - 2 - { [2
 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}プロ
 パン - 1 - オール; 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン -
 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}プロパン - 1 - オール
 ; N - (ブタン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミ
 ジン - 4 - アミン; N - (2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4
 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン; (1r, 3s) - 3 - メチル -
 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミ
 ノ}シクロブタン - 1 - オール; 2, 3 - ジメチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)
]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}ブタン - 2 - オール; 2 - (ピ
 リジン - 4 - イル) - N - (2, 4, 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル)ピリド[3,

4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (ペンタン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - [2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イル)プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - [1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }ブタン - 1 - オール ; N - ベンチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }ブタン - 1 - オール ; N - [1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - [2 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }プロパン酸 ; 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }エタン - 1 - オール ; N - メチル - 2 - (ピ

リジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 1 - ({ [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }メチル)シクロペンタン - 1 - オール ; N , N - ジメチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (4 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - フェニル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (3 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 6 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }ヘキサ酸 ; N - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 4 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }ブタン酸 ; N - (1 - フェニルエチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; tert - ブチルN - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }プロピル)カルバメート ; (1 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }シクロブチル)メタノール ; メチル2 - (1 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }シクロプロピル)アセテート ; N - (2 - メチルプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }ブタンニトリル ; N - (6 - アミノヘキシル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - (4 - アミノブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ }プロパンニトリル ; N - [2 - メチル - 1 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル)プロパン - 2 - イル] - 2 -

(ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; ジメチル (3 -
 メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イ
 ル]アミノ }ブチル)アミン ; N - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2
 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - シクロペ
 ンチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリド [3
 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 4 - [4 - (tert - ブチルアミノ)ピリド [3
 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]ピリジン - 2 - アミン ; 2 - [1 - (ベンゼンスルホ
 ニル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 3 - イル] - N - tert
 - ブチルピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - {
 2 - メチル - 1H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 3 - イル }ピリド [3 , 4 - d]ピ
 リミジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - ピラゾール - 4 - イル]ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - tert
 - ブチル - 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン -
 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)ピリド [3
 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (2
 - メチルブタン - 2 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 , 4 - ジ
 メチル - 4 - ({ 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピ
 リド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル }アミノ)ペンタン - 2 - オール ; N - エチル
 - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (プロパン - 2 - イル)ピリド [3 ,
 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - メチル - 1 - [2 - メチル - 2 - ({ 2 - [3 -
 (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリド [3 , 4 - d]ピリミジ
 ン - 4 - イル }アミノ)プロボキシ]プロパン - 2 - オール ; 2 - (3 - フルオロピリジ
 ン - 4 - イル) - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミ
 ジン - 4 - アミン ; N - エチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (プロパ
 ン - 2 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - クロロピリジ
 ン - 4 - イル) - N - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)ピリド [3 , 4
 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 4 - { [2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル)ピリド
 [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ } - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - オール ;
 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - シクロペンチルピリド [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - アミン ; 1 - (2 - { [2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル)ピリド
 [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ } - 2 - メチルプロボキシ) - 2 - メチル
 プロパン - 2 - オール ; N - メチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (プ
 ロパン - 2 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - クロロピ
 リジン - 4 - イル) - N - (4 - メタンスルホニル - 2 - メチルブタン - 2 - イル)ピリ
 ド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N - tert - ブチル - 2 - [3 - (トリフ
 ルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; N
 - tert - ブチル - 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イ
 ル]ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イ
 ル) - N - [3 - (1H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 5 - イル)プロピル]ピリド
 [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イ
 ル) - N - (1 - メチルシクロプロピル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン
 ; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メ
 チルプロパン - 2 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - メ
 チル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプ
 ロパン - 2 - イル)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - フルオロ
 ピリジン - 4 - イル) - N - メチル - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパ
 ン - 2 - イル]ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 2 - (3 - フルオロピリ
 ジン - 4 - イル) - N - メチル - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン -
 2 - イル]ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン ; 4 - { 4 - [(1 - メチルシ
 クロプロピル)アミノ]ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル }ピリジン - 2 - ア

ミン; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 -
 メチルプロパン - 2 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2, 4 - ジ
 メチル - 4 - { [2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d
] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ペンタン - 2 - オール; 4 - { 4 - [(1 - メチルシ
 クロプロピル) アミノ] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル } ピリジン - 3 - カ
 ルボニトリル; 2 - { 2 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル } -
 N - プロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1H - インダゾール
 - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4
 - アミン; 2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1, 1, 1
 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4
 - アミン; N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - [3
 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリ
 ミジン - 4 - アミン; 4 - { 4 - [(4 - ヒドロキシ - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 -
 イル) アミノ] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル } ピリジン - 3 - カルボニト
 リル; 2 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピ
 ル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (2, 3 - ジフルオロピリジン
 - 4 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4
 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル)
 ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2
 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン
 - 4 - アミン; 4 - { 4 - [(1 - メチルシクロプロピル) アミノ] ピリド [3, 4 - d
] ピリミジン - 2 - イル } ピリジン - 2 - カルボニトリル; N - (1 - メチルシクロプロ
 ピル) - 2 - (1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4
 - アミン; 2 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - (1 - メチルシク
 ロプロピル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロ
 プロピル) - 2 - { 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル } ピリド [3, 4 - d
] ピリミジン - 4 - アミン; N - プロピル - 2 - { 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン
 - 3 - イル } ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - プロピル - 2 - { 1H
 - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル } ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - ア
 ミン; 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 -
 メチルプロパン - 2 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 -
 メチルシクロブチル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリ
 ミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イル
) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 4 - { [2 - (3, 5 - ジメチル - 1
 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2
 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - オール; N - プロピル - 2 - { 7H - ピロロ [2, 3 - d
] ピリミジン - 5 - イル } ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - ク
 ロロピリジン - 4 - イル) - N - プロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン
 ; 2 - (3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - プロピルピリド [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - プロ
 ピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - { 1 - メチル - 1H - ピロロ [2
 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - N - プロピルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4
 - アミン; 2, 4 - ジメチル - 4 - { [2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ペンタン - 2 - オール; N - [(1R) - 1
 - フェニルエチル] - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - アミン; 2 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [(1R)
 - 1 - フェニルエチル] ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - メチル - 2
 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) ピ
 リド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール -
 5 -

イル) - N - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 -
 アミン; N - メチル - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4
 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラ
 ザール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジ
 ン - 4 - アミン; 2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチル
 シクロプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシク
 ロプロピル) - 2 - (ピリダジン - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - ア
 ミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル)ピ
 リド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 -
 (1H - ピラゾール - 5 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1
 H - イミダゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル)ピリド[3, 4 -
 d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - N
 - (1 - メチルシクロプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1
 - メチルシクロプロピル) - 2 - {1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル}ピ
 リド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2
 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4
 - アミン; 2 - (3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシ
 クロプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシク
 ロプロピル) - 2 - (2H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル)ピリド[3, 4 -
 d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [1 - (ピ
 リジン - 4 - イル)エチル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - tert
 - ブチル - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ピリド[3, 4-d]ピ
 リミジン - 4 - アミン; (1 - {[2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピ
 リド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロブチル)メタノール; 2 - (1
 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - (1 - メチルシクロブチル)ピリド[3
 , 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; (1 - {[2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール -
 5 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロブチル)メタノ
 ール; 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメチル)シク
 ロプロピル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - ピ
 ラゾール - 5 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリド[3
 , 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)
 - N - [1 - (ピリジン - 4 - イル)エチル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - ア
 ミン; (1 - {[2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン
 - 4 - イル]アミノ}シクロブチル)メタノール; (1 - {[2 - (1H - ピラゾール -
 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロプロピル)メタ
 ノール; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [1 - (ピリジン - 4
 - イル)エチル]ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - (1 - メチルシク
 ロプロピル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン -
 4 - アミン; 2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - メチルプロ
 ピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾ
 ール - 4 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン
 - 4 - アミン; N - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (1H - ピラ
 ザール - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 8 - クロロ - N - (1
 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミ
 ジン - 4 - アミン; 8 - メチル - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン -
 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; N - tert - ブチル - 5 -
 クロロ - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 5
 - クロロ - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3
 , 4-d]ピリミジン - 4 - アミン; 2 - (2 - {[4 - (tert - ブチルアミノ) -
 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 5 - イル]アミノ}エト

キシ)エタン - 1 - オール; N - (4 - メトキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 -
 (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - [2 - メチル - 1 -
 (プロパン - 2 - イルオキシ) プロパン - 2 - イル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1
 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - [(2 S) - ブタン - 2 - イル] - 2 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - [(2 R) - ブタン - 2 - イ
 ル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - (1 - メ
 トキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフ
 チリジン - 4 - アミン; N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4
 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン -
 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } ブタン - 1 - オール; N - t e
 r t - ブチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2 ,
 2 - ジメチル - 1 - [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル]
 ピペリジン - 4 - オール; 2 , 4 - ジメチル - 4 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1
 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } ペンタン - 2 - オール; N - シクロペンチル -
 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; ジメチル (3 - メチ
 ル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ }
 ブチル) アミン; N , N - ジエチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジ
 ン - 4 - アミン; 2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル)
 - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] アミノ } プロボキシ) プロパン - 2 - オール; N -
 プロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - t e
 r t - ブチル - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジ
 ン - 4 - アミン; N - t e r t - ブチル - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフ
 チリジン - 4 - アミン; 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - N - t e r t - ブチ
 ル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - t e r t - ブチル - 2 - { 1 H - ピロロ [2 ,
 3 - b] ピリジン - 4 - イル } - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - t e r t
 - ブチル - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2 - (2 -
 アミノピリジン - 4 - イル) - N - t e r t - ブチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 -
 アミン; N , N - ジエチル - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチ
 リジン - 4 - アミン; (3 - { [2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナ
 フチリジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - メチルブチル) ジメチルアミン; 2 - (3 - フル
 オロピリジン - 4 - イル) - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 7 - ナフチ
 リジン - 4 - アミン; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1
 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 4 - (モ
 ルホリン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン; N - t e r t - ブチル - 2 - (3 - フル
 オロピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 2 - (3 - フルオロピ
 リジン - 4 - イル) - N - (2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4
 - アミン; 2 - { [2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン -
 4 - イル] アミノ } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール; 1 - [2 - (3 - クロロピリジ
 ン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4
 - オール; 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - [2 - メチル - 1 - (モルホ
 リン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; N - t e
 r t - ブチル - 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - ア
 ミン; N - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)
) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; (S) - N - (s e c - ブチル) - 2
 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - ((1 S
 , 2 R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 4 - アミン; (R) - N - (s e c - ブチル) - 2 - (ピリジン - 4 -
 イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン; N - ((1 S , 2 S) - 2 - メチ
 ルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - アミン; N - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (ピリジン - 4 -

イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン;4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン;4-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン;4-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン;2-(ピリジン-4-イル)-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1,7-ナフチリジン-4-アミン;2-メチル-N¹-(2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)プロパン-1,2-ジアミン;N-(オキセタン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-アミン;N-(1-メチルシクロプロピル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-アミン;4-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン;2,2-ジメチル-4-(2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)モルホリン;N-(1-メチルシクロブチル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-アミン;2,2-ジメチル-N¹-(2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)プロパン-1,3-ジアミン;N²,N²,2-トリメチル-N¹-(2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)プロパン-1,2-ジアミン;4-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン;2-メチル-N¹-(2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)プロパン-1,3-ジアミン;(R)-2-(ピリジン-4-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン;N-(tert-ブチル)-N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-アミン;N-(1-メチルシクロブチル)-2-(ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-アミン;N¹,N¹,3-トリメチル-N³-(2-(ピリミジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ブタン-1,3-ジアミン;N¹,N¹,3-トリメチル-N³-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ブタン-1,3-ジアミン;tert-ブチル(2-メチル-1-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバメート;tert-ブチル(2-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)カルバメート;2-メチル-N¹-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)プロパン-1,2-ジアミン;N¹-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)エタン-1,2-ジアミン;N,N,2-トリメチル-2-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパンアミド;N¹,3-ジメチル-N¹-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ブタン-1,3-ジアミン;tert-ブチル(2,2-ジメチル-3-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバメート;2,2-ジメチル-N¹-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)プロパン-1,3-ジアミン;3-メチル-3-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタンアミド;(R)-2-(ピリジン-4-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン;2,3-ジメチル-N²-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ブタン-2,3-ジアミン;(S)-2-(ピリジン-4-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン;エチル2-メチル-2-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパノエート;N¹,N¹,2,2-テトラメチル-N³-(2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)プロパン-1,3-ジアミン;4-(4-(tert-ブチルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン;N²,N²,2-トリメチル-

N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジアミン ; 2 - メチル - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロパンアミド ; (S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチル - 3 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル) アミノ) プロパン - 2 - オール ; 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - N , N - ジエチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ; N - プロピル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; tert - ブチル (3 - メチル - 3 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブチル) カルバメート ; N¹ , N¹ , N³ , 2 , 2 - ペンタメチル - N³ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン ; N¹ , N¹ - ジエチル - 3 - メチル - N³ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジアミン ; N³ - (2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N¹ , N¹ , 3 - トリメチルブタン - 1 , 3 - ジアミン ; N³ - (2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N¹ , N¹ , 3 - トリメチルブタン - 1 , 3 - ジアミン ; N¹ , N¹ , 3 - トリメチル - N³ - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジアミン ; N³ - (2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N¹ , N¹ , 3 - トリメチルブタン - 1 , 3 - ジアミン ; 及び 3 - メチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジアミンから選択される、[1] に記載の式 A 2 の化合物、又はその塩。

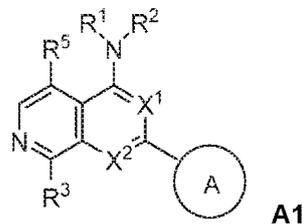
[1 1]

活性成分としての [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物と少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

[1 2]

式 A 1 の化合物又はその塩を使用した角膜内皮細胞を含む細胞集団における L A T S 阻害方法。

【化 4 9 2】



[式中

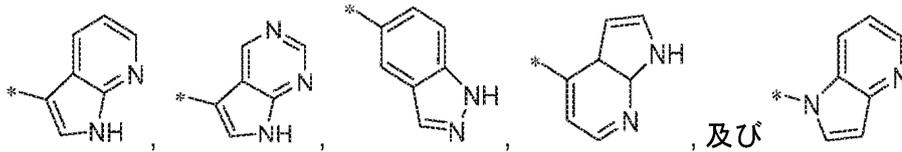
X¹ 及び X² は、各々独立して CH 又は N であり ;

環 A は

(a) 炭素環員を介して分子の残りの部分に連結している、且つ N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアルであり、但し、前記ヘテロ原子環員のうちの少なくとも 1 つは、前記 5 員ヘテロアリアルの前記連結炭素環員に対して 3 位若しくは 4 位又は前記 6 員ヘテロアリアルのパラ環位に位置する非置換窒素 (- N =) であるものとし ; 又は

(b) 以下から選択される 9 員縮合二環式ヘテロアリアル

【化493】



[式中、「*」は、環Aが分子の残りの部分に結合する点を表す]であり；

ここで環Aは、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{3-6} シクロアルキル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される1~2個の置換基によって置換されており；

R^0 はヒドロキシル又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^1 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) ハロゲン；

(ii) シアノ；

(iii) オキソ；

(iv) C_2 アルケニル；

(v) C_2 アルキニル；

(vi) C_{1-6} ハロアルキル；

(vii) $-OR^6$ [式中、 R^6 は、水素、非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される]；

(viii) $-NR^{7a}R^{7b}$ [式中、 R^{7a} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、及び R^{7b} は、水素、 $-C(O)R^0$ 、非置換であるか又は $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される]；

(ix) $-C(O)R^8$ [式中、 R^8 は R^0 又は $-NH-C_{1-6}$ アルキル- $C(O)R^0$ である]；

(x) $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル；

(xi) 各々、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ- (C_{1-6} アルキル)アミノから独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている単環式 C_{3-6} シクロアルキル又は多環式 C_{7-10} シクロアルキル；

(xii) N、O及びSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ- (C_{1-6} アルキル)アミノから独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている6員ヘテロシクロアルキル；

(xiii) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル；

(xiv) N及びOから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を環員として含む5員又は6員単環式ヘテロアリール；及び

(xv) N及びOから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を環員として含む9員又は10員縮合二環式ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキル；

(b) $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル；

(c) 非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び R^0 から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されているフェニル；

(d) 非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル)アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている C_{3-6} シクロアルキル；及び

(e) N、O及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はC₁～6ハロアルキル、R⁰、C₁～6アルキルアミノ、ジ-(C₁～6アルキル)アミノ、-C(O)R⁰、及び非置換であるか又はR⁰若しくは-C(O)R⁰によって置換されているC₁～6アルキルから独立して選択される1～2個の置換基によって置換されている4員ヘテロシクロアルキルから選択され；

又はR¹及びR²は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい4～6員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、ここでR¹及びR²によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記4～6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、及びR⁰から独立して選択される1～3個の置換基によって置換されており；

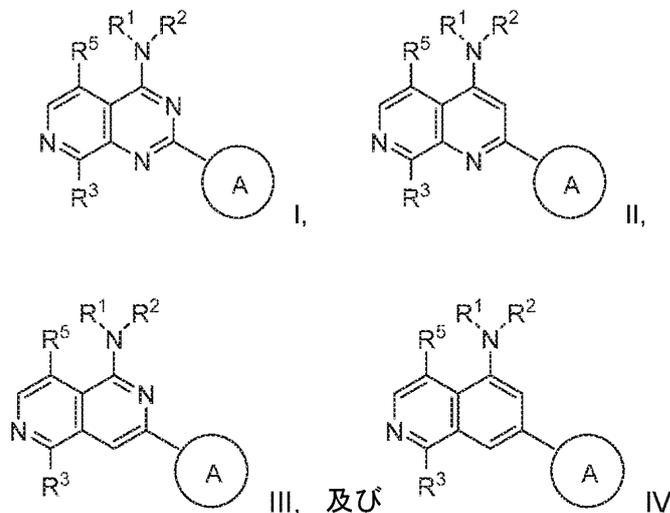
R³は、水素、ハロゲン及びC₁～6アルキルから選択され；及び

R⁵は、水素、ハロゲン及び-NH-(3～8員ヘテロアルキル)から選択され、ここで前記-NH-(3～8員ヘテロアルキル)の3～8員ヘテロC₃～8アルキルは、1～2個の酸素原子を鎖員として含み、且つ非置換であるか、又はR⁰によって置換されている。

[13]

前記化合物が、式I～IVから選択される式である、[12]に記載のLATS阻害方法。

【化494】



[14]

前記化合物、又はその塩が、3-(ピリジン-4-イル)-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-2,6-ナフチリジン-1-アミン；N-(1-メチルシクロプロピル)-7-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-5-アミン；2-(ピリジン-4-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン；N-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-アミン；及びN-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミンから選択される、[12]又は[13]に記載の細胞集団におけるLATS阻害方法。

[15]

前記化合物、又はその塩が、[1]～[10]のいずれかに記載のものである、[12]に記載のLATS阻害方法。

[16]

角膜内皮細胞を含む細胞集団をLATS阻害剤の存在下で培養することを含む細胞の培

養方法。

[1 7]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[1 6] に記載の細胞の培養方法。

[1 8]

[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の存在下で角膜内皮細胞を含む細胞集団を培養することを含む細胞の培養方法。

[1 9]

a) L A T S 阻害剤の存在下で角膜内皮細胞を含む播種細胞集団を培養することにより角膜内皮細胞を含む拡大細胞集団を作成するステップを含む、細胞集団拡大方法。

[2 0]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[1 9] に記載の細胞集団拡大方法。

[2 1]

a) [1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の存在下で角膜内皮細胞を含む播種細胞集団を培養することにより角膜内皮細胞を含む拡大細胞集団を作成するステップを含む、細胞集団拡大方法。

[2 2]

前記化合物が 0 . 5 ~ 1 0 0 マイクロモル、好ましくは 0 . 5 ~ 2 5 マイクロモル、より好ましくは 1 ~ 2 0 マイクロモルの濃度、特に好ましくは約 3 ~ 1 0 マイクロモルの濃度で存在する、[1 2] ~ [2 1] のいずれかに記載の方法。

[2 3]

ステップ a) において前記化合物が 1 ~ 2 週間存在し、続いてステップ b) が実施され、ここでは前記細胞が前記化合物を補足しない成長培地中においてある期間培養され、好ましくは前記期間は 1 ~ 2 週間である、[1 2] ~ [2 2] のいずれかに記載の方法。

[2 4]

1 0 倍超の前記播種細胞量の拡大を生じさせる、[1 9] ~ [2 3] のいずれかに記載の方法。

[2 5]

1 5 倍 ~ 6 0 0 倍、好ましくは 2 0 倍 ~ 5 5 0 倍の前記播種細胞量の拡大を生じさせる、[1 9] ~ [2 4] のいずれかに記載の方法。

[2 6]

前記 L A T S 阻害剤が L A T S 1 及び L A T S 2 を阻害する、[1 2] ~ [2 5] のいずれかに記載の方法。

[2 7]

前記角膜内皮細胞を遺伝子修飾することを更に含む、[1 2] ~ [2 6] のいずれかに記載の方法。

[2 8]

前記遺伝子修飾が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の発現及び / 又は機能を低下又は消失させることを含む、[2 7] に記載の方法。

[2 9]

前記遺伝子修飾が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子を特異的に標的とする遺伝子編集システムを前記細胞に導入することを含む、[2 7] 又は [2 8] に記載の方法。

[3 0]

前記遺伝子編集システムが、C R I S P R 遺伝子編集システム、T A L E N 遺伝子編集

システム、ジンクフィンガーヌクレアーゼ遺伝子編集システム、メガヌクレアーゼ遺伝子編集システム、AAVベクタードライブ相同組換え及びレンチウイルスベクターベースのゲノム編集技術からなる群から選択される、[29]に記載の方法。

[31]

前記遺伝子が、B2M、HLA-A、HLA-B及びHLA-Cからなる群から選択される、[28]～[30]のいずれかに記載の方法。

[32]

拡大細胞集団の作成後にそれらの細胞をリンスして前記化合物を実質的に除去する更なるステップを含む、[12]～[31]のいずれかに記載の方法。

[33]

[12]～[32]のいずれかに記載の方法によって入手可能な細胞集団。

[34]

[12]～[32]のいずれかに記載の方法によって入手された細胞集団。

[35]

前記細胞のうちの一つ以上が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の一つ以上の核酸残基の天然に存在しない挿入又は欠失を含み、挿入及び/又は欠失が前記遺伝子の発現又は機能の低下又は消失をもたらす、角膜内皮細胞を含む細胞集団又は[33]又は[34]に記載の細胞集団。

[36]

前記遺伝子が、B2M、HLA-A、HLA-B及びHLA-Cからなる群から選択される、[35]に記載の細胞集団。

[37]

前記遺伝子がB2Mである、[35]又は[36]に記載の細胞集団。

[38]

LATS阻害剤を含む角膜内皮細胞の成長促進剤。

[39]

前記LATS阻害剤が、[12]～[14]のいずれかに定義されるとおりの式A1の化合物又は[1]～[10]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[38]に記載の角膜内皮細胞の成長促進剤。

[40]

[12]～[14]のいずれかに定義されるとおりの式A1の化合物又は[1]～[10]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩を含む角膜内皮細胞の成長促進剤。

[41]

LATS阻害剤と成長培地とを含む細胞増殖培地。

[42]

前記LATS阻害剤が、[12]～[14]のいずれかに定義されるとおりの式A1の化合物又は[1]～[10]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[41]に記載の細胞増殖培地。

[43]

[12]～[14]のいずれかに定義されるとおりの式A1の化合物又は[1]～[10]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩と成長培地とを含む細胞増殖培地。

[44]

前記成長培地が、ウシ胎仔血清を補足したダルベッコ変法イーグル培地、ヒト血清を含有するヒト内皮無血清培地、X-VIVO15培地及び間葉系幹細胞馴化培地からなる群から選択され；好ましくはX-VIVO15培地である、[41]～[43]のいずれかに記載の細胞増殖培地。

[45]

角膜内皮細胞を更に含む、[41]～[44]のいずれかに記載の細胞増殖培地。

[4 6]

L A T S 阻害剤と角膜内皮細胞とを含む細胞製剤。

[4 7]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[4 6] に記載の細胞製剤。

[4 8]

[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩と角膜内皮細胞とを含む細胞製剤。

[4 9]

成長培地を更に含み、前記成長培地が、ウシ胎仔血清を補足したダルベッコ変法イーグル培地、ヒト血清を含有するヒト内皮無血清培地、X - V I V O 1 5 培地及び間葉系幹細胞馴化培地からなる群から選択され；好ましくは X - V I V O 1 5 培地である、[4 6] ~ [4 8] のいずれかに記載の細胞製剤。

[5 0]

保存溶液又は凍結保存溶液を更に含む、[1 1] に記載の医薬組成物又は [4 6] ~ [4 9] のいずれかに記載の細胞製剤。

[5 1]

前記保存溶液又は凍結保存溶液が、オプチゾール (O p t i s o l) 又は P B S である溶液を含み、及び前記凍結保存溶液が、グリセロール、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール又はアセトアミドを更に含む、[5 0] に記載の医薬組成物又は細胞製剤。

[5 2]

眼送達に好適な組成物と L A T S 阻害剤とを含むキット。

[5 3]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[5 2] に記載のキット。

[5 4]

眼送達に好適な組成物と [1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩とを含むキット。

[5 5]

前記眼送達に好適な組成物が局在薬剤又は局所点眼薬である、[5 2] ~ [5 4] のいずれかに記載のキット。

[5 6]

角膜内皮細胞を更に含む、[5 2] ~ [5 5] のいずれかに記載のキット。

[5 7]

[3 3] ~ [3 7] のいずれかに記載の細胞集団又は [4 6] ~ [5 1] のいずれかに記載の細胞製剤と、局在薬剤である眼送達に好適な組成物とを含む、細胞送達製剤。

[5 8]

前記眼送達に好適な組成物が、生体マトリックスである局在薬剤である、[5 2] ~ [5 6] のいずれかに記載のキット又は [5 7] に記載の細胞送達製剤。

[5 9]

前記眼送達に好適な組成物が、フィブリン、コラーゲン、ゼラチン、セルロース、羊膜、フィブリン糊、ポリエチレン(グリコール)ジアクリレート (P E G D A)、G e l M A、局在薬剤であって、ヒアルロン酸、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポロキサマー、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、ポリ(ラクチド - c o - グリコリド)、アルギン酸塩、ゼラチン、コラーゲン、フィブリノゲン、セルロー

ス、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルグアー、ジェランガム、グアーガム、キサンタンガム及びカルボキシメチルセルロースのうちの一つ以上を含むポリマー、架橋ポリマー、又はヒドロゲルを含む局在薬剤、並びにその誘導体、その共重合体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される局在薬剤である、[5 2] ~ [5 6] 又は [5 8] のいずれかに記載のキット又は [5 7] 又は [5 8] に記載の細胞送達製剤。

[6 0]

前記眼送達に好適な組成物が、GelMaである局在薬剤である、[5 2] ~ [5 6] 又は [5 8] 又は [5 9] のいずれかに記載のキット又は [5 7] ~ [5 9] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[6 1]

角膜内皮細胞が前記局在薬剤との組み合わせで存在し、前記角膜内皮細胞が単層状である、[5 2] ~ [5 6] 又は [5 8] ~ [6 0] のいずれかに記載のキット又は [5 7] ~ [6 0] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[6 2]

角膜内皮細胞が500細胞/mm²（面積）より高い密度で前記局在薬剤との組み合わせで存在する、[5 2] ~ [5 6] 又は [5 8] ~ [6 1] のいずれかに記載のキット又は [5 7] ~ [6 1] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[6 3]

角膜内皮細胞が1000 ~ 3500細胞/mm²（面積）、好ましくは2000 ~ 約3000細胞/mm²（面積）の密度で前記局在薬剤との組み合わせで存在する、[5 4] ~ [5 6] 又は [5 8] ~ [6 2] のいずれかに記載のキット又は [5 7] ~ [6 1] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[6 4]

前記化合物が0.5 ~ 100マイクロモル、好ましくは0.5 ~ 25マイクロモル、より好ましくは1 ~ 20マイクロモルの濃度、特に好ましくは約3 ~ 10マイクロモルの濃度で存在する、[1 1] 又は [3 8] ~ [6 3] のいずれかに記載の医薬組成物、成長促進剤、細胞増殖培地、細胞製剤又はキット。

[6 5]

前記化合物が痕跡量レベルしか存在しない、[3 3] ~ [3 7] のいずれかに記載の細胞集団又は [4 6] ~ [5 1] のいずれかに記載の細胞製剤、又は [5 7] ~ [6 3] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[6 6]

前記LATS阻害剤がLATS1及びLATS2を阻害する、[3 8] ~ [6 5] のいずれかに記載の成長促進剤、細胞増殖培地、細胞製剤、又は細胞送達製剤又はキット。

[6 7]

角膜内皮細胞が存在し、且つ浮遊状態にある、[4 1] ~ [6 0] のいずれかに記載の細胞増殖培地、細胞製剤、細胞送達製剤又はキット。

[6 8]

対象の角膜への角膜内皮細胞集団の移植方法であって、[3 3] ~ [3 7] 又は [6 5] のいずれかに記載の細胞集団又は [5 7] ~ [6 3] 又は [6 5] のいずれかに記載の細胞送達製剤を投与することを含む方法。

[6 9]

対象の角膜への角膜内皮細胞集団の移植方法であって、角膜内皮細胞集団を、[4 1] ~ [4 4] 又は [6 5] 又は [6 6] のいずれかに記載の細胞増殖培地による前記集団の培養によって拡大すること、前記拡大細胞集団をリンスして前記LATS阻害剤を実質的に除去すること、及び前記細胞を前記対象の角膜に投与することを含む方法。

[7 0]

前記単離された角膜内皮細胞が前記投与前に生体マトリックスと組み合わせられる、[6

9] に記載の方法。

[7 1]

前記単離された角膜内皮細胞が前記投与前に G e l M A である生体マトリックスと組み合わせられる、 [7 0] に記載の方法。

[7 2]

対象の眼への角膜内皮細胞集団の移植方法であって、 L A T S 阻害剤を含む細胞増殖培地中で角膜内皮細胞集団を培養すること、前記角膜内皮細胞を生体マトリックスと組み合わせて細胞 / 生体マトリックス混合物を形成すること、前記混合物を前記対象の眼に注入すること、及び光源を使用して前記細胞を角膜上に誘導及び固定することにより前記細胞を眼にバイオプリントすることを含む方法。

[7 3]

前記単離された角膜内皮細胞が、 G e l M A である且つ光誘起反応による前記 G e l M A の重合によって眼表面にバイオプリントされる生体マトリックスと組み合わせられる、 [7 0] 又は [7 1] に記載の方法。

[7 4]

L A T S 阻害剤を使用した眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[7 5]

前記 L A T S 阻害剤が、 [1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、 [7 4] に記載の方法。

[7 6]

[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩を使用した眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[7 7]

[1 2] ~ [1 5] のいずれかに記載の細胞集団における L A T S 阻害方法又は [1 9] ~ [3 2] のいずれかに記載の細胞集団拡大方法を含む、 [7 4] ~ [7 6] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[7 8]

[1 2] ~ [1 5] のいずれかに記載の細胞集団又は [5 7] ~ [6 3] 又は [6 5] ~ [6 7] のいずれかに記載の細胞送達剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[7 9]

前記眼疾患又は眼障害が角膜内皮細胞密度の低下に関連する、 [7 4] ~ [7 8] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[8 0]

前記眼疾患又は眼障害が角膜内皮機能不全である、 [7 4] ~ [7 9] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[8 1]

前記眼疾患又は眼障害が、フックス角膜内皮ジストロフィー、水疱性角膜症（偽水晶体性水疱性角膜症及び無水晶体性水疱性角膜症を含む）、角膜移植不全、後部多形性角膜ジストロフィー、先天性遺伝性内皮ジストロフィー、X連鎖性角膜内皮ジストロフィー、無虹彩及び角膜内皮炎（ c o r n e a l e n d o t h e l i t i s ）からなる群から選択される、 [7 4] ~ [8 0] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[8 2]

前記眼疾患又は眼障害が、フックス角膜内皮ジストロフィー、水疱性角膜症（偽水晶体性水疱性角膜症及び無水晶体性水疱性角膜症を含む）及び角膜移植不全からなる群から選択される、 [7 4] ~ [8 1] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[8 3]

[6 8] ~ [7 3] のいずれかに記載の方法のステップを含む、[7 4] ~ [8 2] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[8 4]

[3 3] ~ [3 7] のいずれかに記載の細胞集団又は [5 7] ~ [6 3] 又は [6 5] 又は [6 6] のいずれかに記載の細胞送達製剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン、トブラマイシン、及びセファゾリンからなる群から選択される1つ又は複数の薬剤と同時に又は逐次的に投与される、[7 4] ~ [8 3] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[8 5]

療法における使用又は医薬品としての使用のための、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩。

[8 6]

眼疾患又は眼障害における使用のための、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩。

[8 7]

眼疾患又は眼障害における使用のための L A T S 阻害剤であって、化合物である L A T S 阻害剤。

[8 8]

医薬品の製造のための、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の使用。

[8 9]

眼疾患又は眼障害の治療用の医薬品の製造のための、[1 2] ~ [1 4] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の使用。

[9 0]

[1 2] ~ [1 5] のいずれかに記載の細胞集団における L A T S 阻害方法又は [1 9] ~ [3 2] のいずれかに記載の細胞集団拡大方法を含む、[8 5] 又は [8 6] に記載の使用のための化合物又は [8 7] に記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [8 8] 又は [8 9] に記載の使用。

[9 1]

[3 3] ~ [3 7] のいずれかに記載の細胞集団又は [5 7] ~ [6 3] 又は [6 5] ~ [6 7] のいずれかに記載の細胞送達製剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む、[8 5] 又は [8 6] 又は [9 0] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [8 7] 又は [9 0] に記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [8 8] ~ [9 0] のいずれかに記載の使用。

[9 2]

前記眼疾患又は眼障害が角膜内皮細胞密度の低下に関連する、[8 5] 又は [8 6] 又は [9 0] 又は [9 1] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [8 7] 又は [9 0] 又は [9 1] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [8 8] ~ [9 1] のいずれかに記載の使用。

[9 3]

前記眼疾患又は眼障害が角膜内皮機能不全である、[8 5] 又は [8 6] 又は [9 0] ~ [9 2] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [8 7] 又は [9 0] ~ [9 2] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [8 8] ~ [9 2] のいずれかに記載の使用。

[9 4]

前記眼疾患又は眼障害が、フックス角膜内皮ジストロフィー、水疱性角膜症（偽水晶体性水疱性角膜症及び無水晶体性水疱性角膜症を含む）、角膜移植不全、後部多形性角膜ジ

ストロフィー、先天性遺伝性内皮ジストロフィー、X連鎖性角膜内皮ジストロフィー、無虹彩及び角膜内皮炎 (corneal endothelitis) からなる群から選択される、[85] 又は [86] 又は [90] ~ [93] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [87] 又は [90] ~ [93] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [88] ~ [93] のいずれかに記載の使用。

[95]

前記眼疾患又は眼障害が、フックス角膜内皮ジストロフィー、水疱性角膜症 (偽水晶体性水疱性角膜症及び無水晶体性水疱性角膜症を含む) 及び角膜移植不全からなる群から選択される、[85] 又は [86] 又は [90] ~ [94] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [87] 又は [90] ~ [94] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [88] ~ [94] のいずれかに記載の使用。

[96]

前記方法が、[68] ~ [73] のいずれかに記載の方法のステップを含む、[85] 又は [86] 又は [90] ~ [95] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [87] 又は [90] ~ [95] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [88] ~ [95] のいずれかに記載の使用。

[97]

[33] ~ [37] のいずれかに記載の細胞集団又は [57] ~ [63] 又は [65] ~ [67] のいずれかに記載の細胞送達製剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン、トブラマイシン及びセファゾリンからなる群から選択される1つ又は複数の薬剤と同時に又は逐次的に投与される、[85] 又は [86] 又は [90] ~ [96] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [87] 又は [90] ~ [96] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [88] ~ [96] のいずれかに記載の使用。

[98]

[33] ~ [37] のいずれかに記載の細胞集団又は [57] ~ [63] 又は [65] ~ [67] のいずれかに記載の細胞送達製剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む、対象の角膜への角膜内皮細胞集団の移植方法における使用のための Y A P モジュレーター。

[99]

[33] ~ [37] のいずれかに記載の細胞集団又は [57] ~ [63] 又は [65] ~ [67] のいずれかに記載の細胞送達製剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む、角膜内皮機能不全の治療方法における使用のための Y A P モジュレーター。

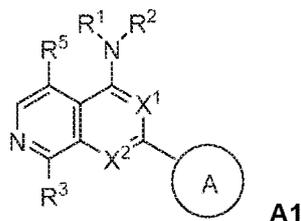
[100]

L A T S 阻害剤である、[98] 又は [99] に記載の Y A P モジュレーター。

[101]

式 A 1 の化合物又はその塩を使用した輪部幹細胞を含む細胞集団における L A T S 阻害方法。

【化 495】



[式中

X¹ 及び X² は、各々独立して C H 又は N であり；

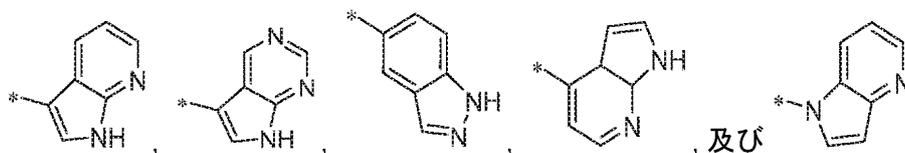
環 A は

(a) 炭素環員を介して分子の残りの部分に連結している、且つ N、O 及び S から独立

して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアルであり、但し、前記ヘテロ原子環員のうちの少なくとも 1 つは、前記 5 員ヘテロアリアルの前記連結炭素環員に対して 3 位若しくは 4 位又は前記 6 員ヘテロアリアルのパラ環位に位置する非置換窒素 (- N =) であるものとし；又は

(b) 以下から選択される 9 員縮合二環式ヘテロアリアル

【化 4 9 6】



[式中、「 * 」は、環 A が分子の残りの部分に結合する点を表す] であり；

ここで環 A は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{3-6} シクロアルキル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されており；

R^0 はヒドロキシル又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^1 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) ハロゲン；

(ii) シアノ；

(iii) オキソ；

(iv) C_2 アルケニル；

(v) C_2 アルキニル；

(vi) C_{1-6} ハロアルキル；

(vii) $-OR^6$ [式中、 R^6 は、水素、非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される]；

(viii) $-NR^{7a}R^{7b}$ [式中、 R^{7a} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、及び R^{7b} は、水素、 $-C(O)R^0$ 、非置換であるか又は $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される]；

(ix) $-C(O)R^8$ [式中、 R^8 は R^0 又は $-NH-C_{1-6}$ アルキル $-C(O)R^0$ である]；

(x) $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル；

(xi) 各々、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ - (C_{1-6} アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている単環式 C_{3-6} シクロアルキル又は多環式 C_{7-10} シクロアルキル；

(xii) N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ - (C_{1-6} アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル；

(xiii) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル；

(xiv) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアル；及び

(xv) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む 9 員又は 10 員縮合二環式ヘテロアリアル

から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキル；

(b) $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル；

(c) 非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び R^0 から独立して選択さ

れる 1 ~ 2 個の置換基によって置換されているフェニル；

(d) 非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている C_{3-6} シクロアルキル；及び

(e) N、O 及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 4 員ヘテロシクロアルキルから選択され；

又は R^1 及び R^2 は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個の追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、ここで R^1 及び R^2 によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び R^0 から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されており；

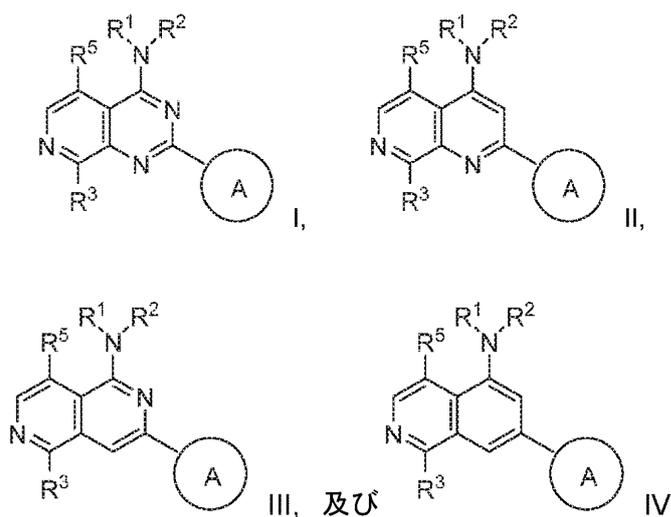
R^3 は、水素、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択され；及び

R^5 は、水素、ハロゲン及び $-NH-$ (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) から選択され、ここで前記 $-NH-$ (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) の 3 ~ 8 員ヘテロ C_{3-8} アルキルは、1 ~ 2 個の酸素原子を鎖員として含み、且つ非置換であるか、又は R^0 によって置換されている。

[1 0 2]

前記化合物が、式 I ~ IV から選択される式である、[1 0 1] に記載の L A T S 阻害方法。

【化 4 9 7】



[1 0 3]

前記化合物、又はその塩が、3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ナフチリジン - 1 - アミン；N - (1 - メチルシクロプロピル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル)イソキノリン - 5 - アミン；2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン；N - (tert - ブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン；及び N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミンから選択される、[1 0 1] 又は [1 0 2] に記載の L A T S 阻害方法。

[1 0 4]

前記化合物、又はその塩が、[1] ~ [1 0] のいずれかに記載のものである、[1 0 1] に記載の L A T S 阻害方法。

[1 0 5]

輪部幹細胞を含む細胞集団を L A T S 阻害剤の存在下で培養することを含む細胞の培養方法。

[1 0 6]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[1 0 5] に記載の細胞の培養方法。

[1 0 7]

輪部幹細胞を含む細胞集団を [1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の存在下で培養することを含む細胞の培養方法。

[1 0 8]

a) 輪部幹細胞を含む播種細胞集団を L A T S 阻害剤の存在下で培養して輪部幹細胞を含む拡大細胞集団を作成するステップを含む、細胞集団拡大方法。

[1 0 9]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[1 0 8] に記載の細胞集団拡大方法。

[1 1 0]

a) 輪部幹細胞を含む播種細胞集団を [1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の存在下で培養することにより輪部幹細胞を含む拡大細胞集団を作成するステップを含む、細胞集団拡大方法。

[1 1 1]

前記化合物が 0 . 5 ~ 1 0 0 マイクロモル、好ましくは 0 . 5 ~ 2 5 マイクロモル、より好ましくは 1 ~ 2 0 マイクロモルの濃度、特に好ましくは約 3 ~ 1 0 マイクロモルの濃度で存在する、[1 0 1] ~ [1 1 0] のいずれかに記載の方法。

[1 1 2]

前記化合物が 1 2 ~ 1 6 日間存在する、好ましくは前記化合物が 1 4 日間存在する、[1 0 1] ~ [1 1 1] のいずれかに記載の方法。

[1 1 3]

3 0 倍超の前記播種細胞量の拡大を生じさせる、[1 0 9] ~ [1 1 2] のいずれかに記載の方法。

[1 1 4]

1 0 0 倍 ~ 2 2 0 0 倍、好ましくは 6 0 0 倍 ~ 2 2 0 0 倍の前記播種細胞量の拡大を生じさせる、[1 0 9] ~ [1 1 3] のいずれかに記載の方法。

[1 1 5]

輪部幹細胞を 2 0 % 超含む細胞集団を生じさせる、好ましくは輪部幹細胞を 5 0 % 超含む細胞集団を生じさせる、[1 0 9] ~ [1 1 4] のいずれかに記載の方法。

[1 1 6]

2 0 % 超が p 6 3 を発現する細胞集団を生じさせる、好ましくは 5 0 % 超が p 6 3 を発現する細胞集団を生じさせる、[1 0 9] ~ [1 1 4] のいずれかに記載の方法。

[1 1 7]

前記 L A T S 阻害剤が L A T S 1 及び L A T S 2 を阻害する、[1 0 1] ~ [1 1 6] のいずれかに記載の方法。

[1 1 8]

前記輪部幹細胞を遺伝子修飾することを更に含む、[1 0 1] ~ [1 1 7] のいずれか

に記載の方法。

[1 1 9]

前記遺伝子修飾が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の発現及び/又は機能を低下又は消失させることを含む、[1 1 8]に記載の方法。

[1 2 0]

前記遺伝子修飾が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子を特異的に標的とする遺伝子編集システムを前記細胞に導入することを含む、[1 1 8]又は[1 1 9]に記載の方法。

[1 2 1]

前記遺伝子編集システムが、C R I S P R 遺伝子編集システム、T A L E N 遺伝子編集システム、ジンクフィンガーヌクレアーゼ遺伝子編集システム、メガヌクレアーゼ遺伝子編集システム、A A V ベクタードライブ相同組換え及びレンチウイルスベクターベースのゲノム編集技術からなる群から選択される、[1 2 0]に記載の方法。

[1 2 2]

前記遺伝子が、B 2 M、H L A - A、H L A - B 及び H L A - C からなる群から選択され、好ましくは B 2 M である、[1 1 9] ~ [1 2 1] のいずれかに記載の方法。

[1 2 3]

ステップ b) 前記拡大細胞集団をリンスして本発明に係る化合物を実質的に除去することを更に含む、[1 0 8] ~ [1 2 2] のいずれかに記載の方法。

[1 2 4]

[1 0 1] ~ [1 2 3] のいずれかに記載の方法によって入手可能な細胞集団。

[1 2 5]

[1 0 1] ~ [1 2 3] のいずれかに記載の方法によって入手された細胞集団。

[1 2 6]

2 0 % 超の細胞が輪部幹細胞であり、好ましくは 5 0 % 超が輪部幹細胞である、単離細胞集団。

[1 2 7]

7 0 % 超の細胞が輪部幹細胞であり、好ましくは 9 0 % 超が輪部幹細胞である、単離細胞集団。

[1 2 8]

2 0 % 超の細胞が p 6 3 陽性であり、好ましくは 5 0 % 超が p 6 3 陽性である、単離細胞集団。

[1 2 9]

7 0 % 超の細胞が p 6 3 陽性であり、好ましくは 9 0 % 超が p 6 3 陽性である、単離細胞集団。

[1 3 0]

輪部幹細胞を含む細胞集団又は [1 2 4] ~ [1 2 9] のいずれかに記載の細胞集団であって、前記細胞のうちの 1 つ以上が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の 1 つ以上の核酸残基の天然に存在しない挿入又は欠失を含み、挿入及び/又は欠失は前記遺伝子の発現又は機能の低下又は消失をもたらす、細胞集団。

[1 3 1]

前記遺伝子が、B 2 M、H L A - A、H L A - B 及び H L A - C からなる群から選択される、[1 3 0]に記載の細胞集団。

[1 3 2]

前記遺伝子が B 2 M である、[1 3 0] 又は [1 3 1] に記載の細胞集団。

[1 3 3]

L A T S 阻害剤を含む輪部幹細胞の成長促進剤。

[1 3 4]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩であ

る、[1 3 3]に記載の輪部幹細胞の成長促進剤。

[1 3 5]

[1 0 1] ~ [1 0 3]のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩を含む輪部幹細胞の成長促進剤。

[1 3 6]

L A T S 阻害剤と成長培地とを含む細胞増殖培地。

[1 3 7]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 0 1] ~ [1 0 3]のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[1 3 6]に記載の細胞増殖培地。

[1 3 8]

[1 0 1] ~ [1 0 3]のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩と成長培地とを含む細胞増殖培地。

[1 3 9]

前記成長培地が、ウシ胎仔血清を補足したダルベッコ変法イーグル培地、ヒト血清を含有するヒト内皮無血清培地、X - V I V O 1 5 培地及び任意選択で塩化カルシウムを補足した D M E M / F 1 2 からなる群から選択され；好ましくは X - V I V O 1 5 培地である、[1 3 6] ~ [1 3 8]のいずれかに記載の細胞増殖培地。

[1 4 0]

輪部幹細胞を更に含む、[1 3 6] ~ [1 3 9]のいずれかに記載の細胞増殖培地。

[1 4 1]

L A T S 阻害剤と輪部幹細胞とを含む細胞製剤。

[1 4 2]

前記 L A T S 阻害剤が、[1 0 1] ~ [1 0 3]のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[1 4 1]に記載の細胞製剤。

[1 4 3]

[1 0 1] ~ [1 0 3]のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩と輪部幹細胞とを含む細胞製剤。

[1 4 4]

成長培地を更に含み、前記成長培地が、ウシ胎仔血清を補足したダルベッコ変法イーグル培地、ヒト血清を含有するヒト内皮無血清培地、X - V I V O 1 5 培地及び任意選択で塩化カルシウムを補足した D M E M / F 1 2 からなる群から選択され；好ましくは X - V I V O 1 5 培地である、[1 4 1] ~ [1 4 3]のいずれかに記載の細胞製剤。

[1 4 5]

保存溶液又は凍結保存溶液を更に含む、[1 1]に記載の医薬組成物又は [1 4 1] ~ [1 4 4]のいずれかに記載の細胞製剤。

[1 4 6]

前記保存溶液又は凍結保存溶液が、オプチゾール (O p t i s o l) 又は P B S である溶液を含み、及び前記凍結保存溶液が、グリセロール、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール又はアセトアミドを更に含む、[1 4 5]に記載の医薬組成物又は細胞製剤。

[1 4 7]

眼送達に好適な組成物と L A T S 阻害剤とを含むキット。

[1 4 8]

前記 L A T S 阻害剤が、[1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[1 4 7]に記載のキット。

[1 4 9]

眼送達に好適な組成物と [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩とを含むキット。

[1 5 0]

前記眼送達に好適な組成物が局在薬剤又は局所点眼薬である、[1 4 7] ~ [1 4 9] のいずれかに記載のキット。

[1 5 1]

輪部幹細胞を更に含む、[1 4 7] ~ [1 5 0] のいずれかに記載のキット。

[1 5 2]

[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 4 1] ~ [1 4 6] のいずれかに記載の細胞製剤と、局在薬剤である眼送達に好適な組成物とを含む、細胞送達製剤。

[1 5 3]

前記眼送達に好適な組成物が、生体マトリックスである局在薬剤である、[1 4 7] ~ [1 5 1] のいずれかに記載のキット又は [1 5 2] に記載の細胞送達製剤。

[1 5 4]

前記眼送達に好適な組成物が、フィブリン、コラーゲン、ゼラチン、セルロース、羊膜、フィブリン糊、ポリエチレン(グリコール)ジアクリレート(PEGDA)、GelMA、局在薬剤であって、ヒアルロン酸、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポロキサマー、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)、アルギン酸塩、ゼラチン、コラーゲン、フィブリノゲン、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルグアー、ジェランガム、グアーガム、キサンタンガム及びカルボキシメチルセルロースのうちの一つ以上を含むポリマー、架橋ポリマー、又はヒドロゲルを含む局在薬剤、並びにその誘導体、その共重合体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される局在薬剤である、[1 4 7] ~ [1 5 1] 又は [1 5 3] のいずれかに記載のキット又は [1 5 2] 又は [1 5 3] に記載の細胞送達製剤。

[1 5 5]

前記眼送達に好適な組成物が、GelMAである局在薬剤である、[1 4 7] ~ [1 5 1] 又は [1 5 3] 又は [1 5 4] のいずれかに記載のキット又は [1 5 2] ~ [1 5 4] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[1 5 6]

20%超の細胞が輪部幹細胞である、[1 4 7] ~ [1 5 5] のいずれかに記載のキット又は [1 5 2] ~ [1 5 5] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[1 5 7]

20%超の細胞がp63陽性である、[1 4 7] ~ [1 5 5] のいずれかに記載のキット又は [1 5 2] ~ [1 5 5] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[1 5 8]

70%超の細胞がp63陽性である、[1 4 7] ~ [1 5 7] のいずれかに記載のキット又は [1 5 2] ~ [1 5 7] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[1 5 9]

前記化合物が0.5~100マイクロモル、好ましくは0.5~25マイクロモル、より好ましくは1~20マイクロモルの濃度、特に好ましくは約3~10マイクロモルの濃度で存在する、[1 1] 又は [1 3 3] ~ [1 5 8] のいずれかに記載の医薬組成物、成長促進剤、細胞増殖培地、細胞製剤又はキット。

[1 6 0]

前記化合物が痕跡量レベルしか存在しない、[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 4 1] ~ [1 4 6] のいずれかに記載の細胞製剤、又は [1 5 2] ~

[1 5 8] のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[1 6 1]

前記 L A T S 阻害剤が L A T S 1 及び L A T S 2 を阻害する、 [1 3 3] ~ [1 6 0] のいずれかに記載の成長促進剤、細胞増殖培地、細胞製剤、又は細胞送達製剤又はキット。

[1 6 2]

輪部幹細胞が存在し、且つ浮遊状態にある、 [1 3 6] ~ [1 6 1] のいずれかに記載の細胞増殖培地、細胞製剤、細胞送達製剤又はキット。

[1 6 3]

対象の角膜への輪部幹細胞を含む細胞集団の移植方法であって、 [1 2 4] ~ [1 3 1] 又は [1 6 0] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 5 2] ~ [1 5 8] 又は [1 6 0] に記載の細胞送達製剤を投与することを含む方法。

[1 6 4]

対象の角膜への輪部幹細胞を含む細胞集団の移植方法であって、輪部幹細胞を含む細胞集団を、 [1 3 6] ~ [1 3 9] 又は [1 5 9] 又は [1 6 1] のいずれかに記載の細胞増殖培地による前記集団の培養によって拡大すること、好ましくは拡大細胞集団をリンスして L A T S 阻害剤を実質的に除去すること、及び前記輪部幹細胞を含む細胞集団を前記対象の角膜に投与することを含む方法。

[1 6 5]

前記輪部幹細胞を含む細胞集団が前記投与前に局在薬剤と組み合わせられる、 [1 6 4] に記載の方法。

[1 6 6]

前記輪部幹細胞を含む細胞集団が前記投与前にフィブリン糊である局在薬剤又は G e l M A である生体マトリックスである局在薬剤と組み合わせられる、 [1 6 5] に記載の方法。

[1 6 7]

前記輪部幹細胞を含む細胞集団が、コンタクトレンズである担体と組み合わせられる、 [1 6 4] ~ [1 6 6] のいずれかに記載の方法。

[1 6 8]

前記輪部幹細胞を含む細胞集団が、 G e l M A である生体マトリックスと組み合わせられ、前記 G e l M A が、コンタクトレンズである担体上に重合される、 [1 6 4] ~ [1 6 7] のいずれかに記載の方法。

[1 6 9]

L A T S 阻害剤を使用した眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 0]

前記 L A T S 阻害剤が、 [1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、 [1 6 9] に記載の方法。

[1 7 1]

[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩を使用した眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 2]

[1 0 1] ~ [1 0 4] のいずれかに記載の細胞集団における L A T S 阻害方法又は [1 0 8] ~ [1 2 3] のいずれかに記載の細胞集団拡大方法を含む、 [1 6 9] ~ [1 7 1] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 3]

[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 5 2] ~ [1 6 2] のいずれかに記載の細胞送達製剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 4]

前記眼疾患又は眼障害が輪部幹細胞欠乏である、[1 6 9] ~ [1 7 3] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 5]

前記眼疾患又は眼障害が、化学的熱傷、熱的熱傷、放射線傷害、無虹彩、強角膜症、多発性内分泌腺腫症、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、膠原血管病からなる群から選択される傷害又は障害が原因で生じる輪部幹細胞欠乏、コンタクトレンズ使用、ドライアイ疾患、酒さ、黄色ブドウ球菌辺縁性角膜炎（細菌性、真菌性及びウイルス性角膜炎を含む）、翼状片又は新生物によって生じる慢性非自己免疫性炎症性障害、複数回の眼手術、翼状片若しくは新生物の切除又は凍結療法後に生じる輪部幹細胞欠乏；及び保存剤（チメロサル、ベンザルコニウム）、局所麻酔薬、ピロカルピン、遮断薬、マイトマイシン、5 - フルオロウラシル、硝酸銀、及びスティーブンス・ジョンソン症候群を引き起こす経口薬物投与からなる群から選択される薬物投与からの薬物投与毒性の結果として生じる輪部幹細胞欠乏である、[1 6 9] ~ [1 7 4] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 6]

前記眼疾患又は眼障害が、化学的熱傷、無虹彩、スティーブンス・ジョンソン症候群及びコンタクトレンズ使用からなる群から選択される傷害又は障害に起因して起こる輪部幹細胞欠乏である、[1 6 9] ~ [1 7 5] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 7]

[1 6 3] ~ [1 6 8] のいずれかに記載の方法のステップを含む、[1 6 9] ~ [1 7 6] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 8]

[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 5 2] ~ [1 5 8] 又は [1 6 0] ~ [1 6 2] のいずれかに記載の細胞送達製剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン、トブラマイシン、及びセファゾリンからなる群から選択される1つ又は複数の薬剤と同時に (s i m u l t a n e o u s l y) 又は逐次的に投与される、[1 6 9] ~ [1 7 7] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[1 7 9]

療法における使用又は医薬品としての使用のための、[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩。

[1 8 0]

眼疾患又は眼障害における使用のための、[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩。

[1 8 1]

眼疾患又は眼障害における使用のための L A T S 阻害剤であって、化合物である L A T S 阻害剤。

[1 8 2]

医薬品の製造における、[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の使用。

[1 8 3]

眼疾患又は眼障害を治療するための医薬品の製造における、[1 0 1] ~ [1 0 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の使用。

[1 8 4]

[1 0 1] ~ [1 0 4] に記載の細胞集団における L A T S 阻害方法又は [1 0 8] ~

[1 2 3] のいずれかに記載の細胞集団拡大方法を含む、 [1 7 9] 又は [1 8 0] に記載の使用のための化合物又は [1 8 1] に記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [1 8 2] 又は [1 8 3] に記載の使用。

[1 8 5]

[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 5 2] ~ [1 6 2] のいずれかに記載の細胞送達剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む、 [1 7 9] ~ [1 8 0] 又は [1 8 4] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [1 8 1] 又は [1 8 4] に記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [1 8 2] ~ [1 8 4] のいずれかに記載の使用。

[1 8 6]

前記眼疾患又は眼障害が輪部幹細胞欠乏である、 [1 8 0]、 [1 8 4]、 [1 8 5] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [1 8 1]、 [1 8 4]、 [1 8 5] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [1 8 3] ~ [1 8 5] のいずれかに記載の使用。

[1 8 7]

前記眼疾患又は眼障害が、化学的熱傷、熱的熱傷、放射線傷害、無虹彩、強角膜症、多発性内分泌腺腫症、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、膠原血管病からなる群から選択される傷害又は障害が原因で生じる輪部幹細胞欠乏；コンタクトレンズ使用、ドライアイ疾患、酒さ、黄色ブドウ球菌辺縁性角膜炎（細菌性、真菌性及びウイルス性角膜炎を含む）、翼状片又は新生物によって生じる慢性非自己免疫性炎症性障害、複数回の眼手術、翼状片若しくは新生物の切除又は凍結療法後に生じる輪部幹細胞欠乏；及び保存剤（チメロサル、ベンザルコニウム）、局所麻酔薬、ピロカルピン、遮断薬、マイトマイシン、5 - フルオロウラシル、硝酸銀、及びスティーブンス・ジョンソン症候群を引き起こす経口薬物投与からなる群から選択される薬物投与からの薬物投与毒性の結果として生じる輪部幹細胞欠乏である、 [1 8 0]、 [1 8 4] ~ [1 8 6] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [1 8 1]、 [1 8 4] ~ [1 8 6] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [1 8 3]、 [1 8 4] ~ [1 8 6] のいずれかに記載の使用。

[1 8 8]

前記眼疾患又は眼障害が、化学的熱傷、無虹彩、スティーブンス・ジョンソン症候群及びコンタクトレンズ使用からなる群から選択される傷害又は障害に起因して起こる輪部幹細胞欠乏である、 [1 8 0]、 [1 8 4] ~ [1 8 7] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [1 8 1]、 [1 8 4] ~ [1 8 7] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [1 8 3]、 [1 8 4] ~ [1 8 7] のいずれかに記載の使用。

[1 8 9]

前記方法が、 [1 6 3] ~ [1 6 8] のいずれかに記載の方法のステップを含む、 [1 8 0]、 [1 8 4] ~ [1 8 8] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [1 8 1]、 [1 8 4] ~ [1 8 8] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [1 8 3]、 [1 8 4] ~ [1 8 8] のいずれかに記載の使用。

[1 9 0]

[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 5 2] ~ [1 6 2] のいずれかに記載の細胞送達剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン、トブラマイシン及びセファゾリンからなる群から選択される1つ又は複数の薬剤と同時に (s i m u l a t a n e o u s l y) 又は逐次的に投与される、 [1 8 0]、 [1 8 4] ~ [1 8 9] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [1 8 1]、 [1 8 4] ~ [1 8 9] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [1 8 3]、 [1 8 4] ~ [1 8 9] のいずれかに記載の使用。

[1 9 1]

[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 5 2] ~ [1 6 2] のいずれかに記載の細胞送達剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与すること

含む、対象の角膜への輪部幹細胞を含む細胞集団の移植方法における使用のための Y A P モジュレーター。

[1 9 2]

[1 2 4] ~ [1 3 1] のいずれかに記載の細胞集団又は [1 5 2] ~ [1 6 2] のいずれかに記載の細胞送達剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを、輪部幹細胞欠乏の治療方法における使用のための Y A P モジュレーター。

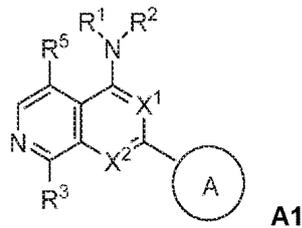
[1 9 3]

L A T S 阻害剤である、[1 9 1] 又は [1 9 2] に記載の Y A P モジュレーター。

[1 9 4]

式 A 1 の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む肝再生及び肝再成長の促進方法。

【化 4 9 8】



[式中]

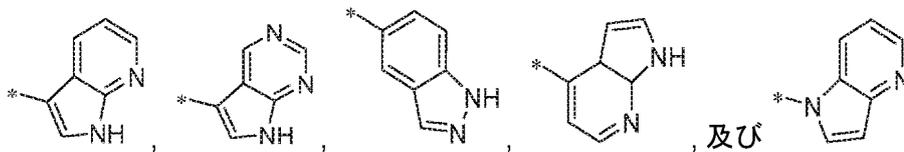
X¹ 及び X² は、各々独立して C H 又は N であり；

環 A は

(a) 炭素環員を介して分子の残りの部分に連結している、且つ N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアルであり、但し、前記ヘテロ原子環員のうちの少なくとも 1 つは、前記 5 員ヘテロアリアルの前記連結炭素環員に対して 3 位若しくは 4 位又は前記 6 員ヘテロアリアルのパラ環位に位置する非置換窒素 (- N =) であるものとし；又は

(b) 以下から選択される 9 員縮合二環式ヘテロアリアル

【化 4 9 9】



[式中、「 * 」は、環 A が分子の残りの部分に結合する点を表す] であり；

ここで環 A は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、- NH₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されており；

R⁰ はヒドロキシル又は C₁ ~ 6 アルコキシであり；

R¹ は水素又は C₁ ~ 6 アルキルであり；

R² は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) ハロゲン；

(i i) シアノ；

(i i i) オキソ；

(i v) C₂ アルケニル；

(v) C₂ アルキニル；

(v i) C₁ ~ 6 ハロアルキル；

(v i i) - O R⁶ [式中、R⁶ は、水素、非置換であるか又は R⁰ 若しくは - C (

O) R^0 によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される] ;

(v i i i) - $NR^{7a}R^{7b}$ [式中、 R^{7a} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、及び R^{7b} は、水素、 $-C(O)R^0$ 、非置換であるか又は $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される] ;

(i x) - $C(O)R^8$ [式中、 R^8 は R^0 又は $-NH-C_{1-6}$ アルキル - $C(O)R^0$ である] ;

(x) - $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル ;

(x i) 各々、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ - (C_{1-6} アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている単環式 C_{3-6} シクロアルキル又は多環式 C_{7-10} シクロアルキル ;

(x i i) N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ - (C_{1-6} アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル ;

(x i i i) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル ;

(x i v) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアル ; 及び

(x v) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む 9 員又は 10 員縮合二環式ヘテロアリアル

から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキル ;

(b) - $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル ;

(c) 非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び R^0 から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されているフェニル ;

(d) 非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている C_{3-6} シクロアルキル ; 及び

(e) N、O 及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 4 員ヘテロシクロアルキルから選択され ;

又は R^1 及び R^2 は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個の追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、ここで R^1 及び R^2 によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び R^0 から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されており ;

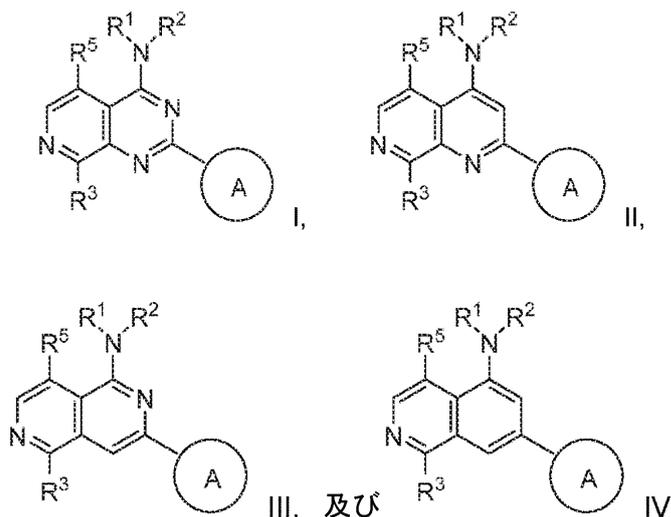
R^3 は、水素、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択され ; 及び

R^5 は、水素、ハロゲン及び $-NH-(3 \sim 8$ 員ヘテロアルキル) から選択され、ここで前記 $-NH-(3 \sim 8$ 員ヘテロアルキル) の 3 ~ 8 員ヘテロ C_{3-8} アルキルは、1 ~ 2 個の酸素原子を鎖員として含み、且つ非置換であるか、又は R^0 によって置換されている。

[1 9 5]

前記化合物が、式 I ~ IV から選択される式である、[1 9 4] に記載の方法。

【化500】



[196]

前記化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が、

2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) プロパン - 2 - オール ;

ジメチル (3 - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } ブチル) アミン ;

N - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

8 - クロロ - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

8 - メチル - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

N - (tert - ブチル) - 5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

5 - クロロ - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

N - tert - ブチル - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ;

N - tert - ブチル - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ;

N - tert - ブチル - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ;

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - N - tert - ブチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン ;

N¹ , N¹ , 3 - トリメチル - N³ - (2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジアミン ;

N¹ , N¹ , 3 - トリメチル - N³ - (2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジアミン ;

2 , 2 - ジメチル - N¹ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

2 , 3 - ジメチル - N² - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 2 , 3 - ジアミン ;

N¹ , N¹ , 2 , 2 - テトラメチル - N³ - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

4 - (4 - (tert - ブチルアミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - アミン ; 及び
 $N^2 , N^2 , 2$ - トリメチル - N^1 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジアミンから選択される、[194] に記載の方法。

[197]

前記化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が、[1] ~ [10] のいずれかに記載のものである、[194] に記載の方法。

[198]

肝再生及び肝再成長を促進することが、マージナルグラフトの移植後の不十分な肝再成長を治療すること；広範囲肝切除術後の残存肝腫瘤の再成長増進を支援すること；ウイルス性肝炎、薬物誘発性肝傷害、自己免疫性肝炎、虚血性及びうっ血性肝疾患からの急性肝不全後の患者の肝臓の再生；及び非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性 B 型及び C 型ウイルス性肝炎、ヘモクロマトーシス、 α - 1 アンチトリプシン欠乏症、ウィルソン病及び薬物誘発性肝線維症からの慢性肝傷害及び基礎肝線維症を治療することを含む、[194] ~ [197] のいずれかに記載の方法。

[199]

L A T S キナーゼ活性の阻害能を有する薬剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与すること；それにより Y A P 転位を誘導し、細胞増殖のため下流遺伝子発現をドライブすることを含む、肝再生及び肝再成長の促進方法。

[200]

前記薬剤が、[1] ~ [10] のいずれかに記載の化合物である、[199] に記載の方法。

[201]

[1] ~ [10] のいずれかに記載の化合物を肝細胞に接触させることを含む、肝細胞集団のエキソピボ拡大方法。

[202]

前記が、前記肝細胞を遺伝子編集することを更に含む、[201] に記載の方法。

[203]

前記肝細胞が肝前駆細胞である、[201] 又は [202] に記載の方法。

[204]

[201] 又は [202] に記載の方法によって入手された肝細胞。

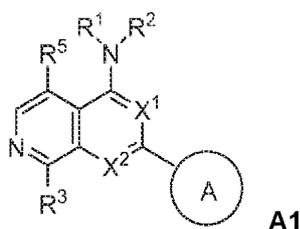
[205]

前記肝細胞が肝前駆細胞である、[204] に記載の肝細胞。

[206]

式 A 1 の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む創傷治療の促進方法。

【化 501】



[式中

X^1 及び X^2 は、各々独立して C H 又は N であり；

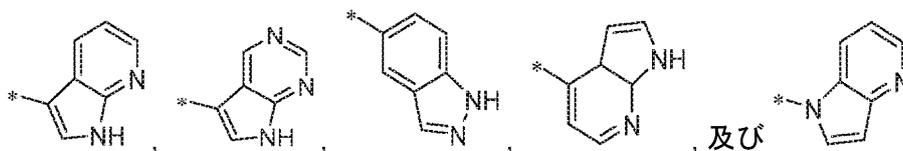
環 A は

(a) 炭素環員を介して分子の残りの部分に連結している、且つ N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリー

ルであり、但し、前記ヘテロ原子環員のうちの少なくとも1つは、前記5員ヘテロアリーの前記連結炭素環員に対して3位若しくは4位又は前記6員ヘテロアリーのパラ環位に位置する非置換窒素(-N=)であるものとし；又は

(b) 以下から選択される9員縮合二環式ヘテロアリー

【化502】



[式中、「*」は、環Aが分子の残りの部分に結合する点を表す]であり；

ここで環Aは、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{3-6} シクロアルキル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される1~2個の置換基によって置換されており；

R^0 はヒドロキシル又は C_{1-6} アルコキシであり；

R^1 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、

(a) 非置換であるか、又は

(i) ハロゲン；

(ii) シアノ；

(iii) オキソ；

(iv) C_2 アルケニル；

(v) C_2 アルキニル；

(vi) C_{1-6} ハロアルキル；

(vii) $-OR^6$ [式中、 R^6 は、水素、非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される]；

(viii) $-NR^{7a}R^{7b}$ [式中、 R^{7a} は水素又は C_{1-6} アルキルであり、及び R^{7b} は、水素、 $-C(O)R^0$ 、非置換であるか又は $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから選択される]；

(ix) $-C(O)R^8$ [式中、 R^8 は R^0 又は $-NH-C_{1-6}$ アルキル- $C(O)R^0$ である]；

(x) $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル；

(xi) 各々、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ- (C_{1-6} アルキル)アミノから独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている単環式 C_{3-6} シクロアルキル又は多環式 C_{7-10} シクロアルキル；

(xii) N、O及びSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ- (C_{1-6} アルキル)アミノから独立して選択される1~2個の置換基によって置換されている6員ヘテロシクロアルキル；

(xiii) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル；

(xiv) N及びOから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を環員として含む5員又は6員単環式ヘテロアリー；及び

(xv) N及びOから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を環員として含む9員又は10員縮合二環式ヘテロアリー

から独立して選択される1~3個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキル；

(b) $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル；

(c) 非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び R^0 から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されているフェニル；

(d) 非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている C_{3-6} シクロアルキル；及び

(e) N、O 及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又は C_{1-6} ハロアルキル、 R^0 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(O)R^0$ 、及び非置換であるか又は R^0 若しくは $-C(O)R^0$ によって置換されている C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 4 員ヘテロシクロアルキル

から選択され；

又は R^1 及び R^2 は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個の追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、ここで R^1 及び R^2 によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び R^0 から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されており；

R^3 は、水素、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択され；及び

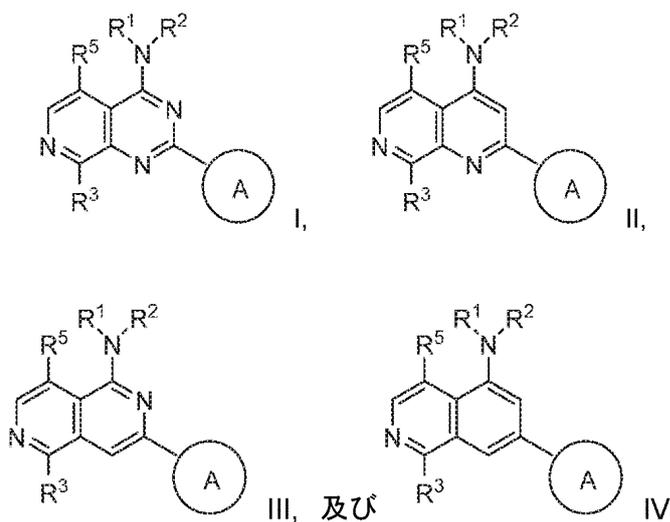
R^5 は、水素、ハロゲン及び $-NH-$ (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) から選択され、ここで前記 $-NH-$ (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) の 3 ~ 8 員ヘテロ C_{3-8} アルキルは、1 ~ 2 個の酸素原子を鎖員として含み、且つ非置換であるか、又は R^0 によって置換されている。

]

[2 0 7]

前記化合物が、式 I ~ IV から選択される式である、[2 0 6] に記載の方法。

【化 5 0 3】



[2 0 8]

前記化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が、2 - (2 - メチル - 2 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) エタン - 1 - オール、3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 - アミン；N - (1 - メチルシクロプロピル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 5 - アミン；2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン；N - (tert - ブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 - アミン；及び N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミンから選択される、[2 0 6] に記載の方法。

[2 0 9]

前記化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が、[1] ~ [1 0] のいずれかに記載のものである、[2 0 6] に記載の方法。

[2 1 0]

熱傷、急性皮膚潰瘍及び慢性皮膚潰瘍の症状を治療又は改善することを含む創傷治癒の促進、[2 0 6] ~ [2 0 9] のいずれかに記載の方法。

[2 1 1]

前記慢性皮膚潰瘍が、糖尿病性潰瘍、褥瘡性潰瘍及び血管性潰瘍から選択される、[2 1 0] に記載の方法。

[2 1 2]

前記慢性皮膚潰瘍が、静脈性下腿潰瘍、糖尿病性足部潰瘍及び褥瘡から選択される、[2 1 0] に記載の方法。

[2 1 3]

L A T S キナーゼ活性の阻害能を有する薬剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与すること；それによりY A P 転位を誘導し、細胞増殖のため下流遺伝子発現をドライブすることを含む、創傷治癒の促進方法。

[2 1 4]

前記薬剤が、[1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物である、[2 1 3] に記載の方法。

[2 1 5]

遺伝子編集細胞を含む細胞集団であって、前記遺伝子編集細胞が、[1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物を含む培地で培養されたものである、細胞集団。

[2 1 6]

前記編集遺伝子が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子であり、前記遺伝子編集が前記遺伝子の発現又は機能の低下又は消失をもたらす、[2 1 5] に記載の細胞集団。

[2 1 7]

前記遺伝子が、B 2 M、H L A - A、H L A - B 及びH L A - C からなる群から選択される、[2 1 6] に記載の細胞集団。

[2 1 8]

前記遺伝子がB 2 Mである、[2 1 6] 又は[2 1 7] に記載の細胞集団。

[2 1 9]

前記遺伝子編集細胞が輪部幹細胞又は角膜内皮細胞である、[2 1 5] ~ [2 1 8] のいずれかに記載の細胞集団。

[2 2 0]

細胞集団のエキソピボ拡大方法であって、前記細胞を[1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物に接触させることを含む方法。

[2 2 1]

前記が、前記細胞を遺伝子編集することを更に含む、[2 2 0] に記載の方法。

[2 2 2]

前記細胞が、眼細胞、上皮細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、肺の基底幹細胞、胚性幹細胞、成体幹細胞、人工多能性幹細胞又は肝細胞である、[2 2 0] 又は[2 2 1] に記載の方法。

[2 2 3]

前記細胞が、眼細胞、肝細胞又は上皮皮膚細胞である、[2 2 0] ~ [2 2 2] のいずれかに記載の方法。

[2 2 4]

前記細胞が眼細胞、好ましくは角膜内皮細胞 (c o r n e l i a l e n d o t h e l i a l c e l l) 又は輪部幹細胞である、[2 2 0] ~ [2 2 3] のいずれかに記載の方法。

[2 2 5]

[2 2 0] ~ [2 2 4] のいずれかに記載の方法によって入手された細胞。

[2 2 6]

前記細胞を [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物に接触させることを含む、エキソピボ細胞療法のための方法。

[2 2 7]

前記細胞が遺伝子編集されている、[2 2 6] に記載のエキソピボ細胞療法のための方法。

[2 2 8]

前記細胞療法が、幹細胞移植、組織再生、細胞免疫療法及び遺伝子療法からなる群から選択される、[2 2 6] 又は [2 2 7] に記載のエキソピボ細胞療法のための方法。

[2 2 9]

幹細胞移植が、造血幹細胞移植、自家幹細胞移植、又は臍帯血幹細胞移植及び輪部幹細胞移植からなる群から選択される、[2 2 6] ~ [2 2 8] のいずれかに記載のエキソピボ細胞療法のための方法。

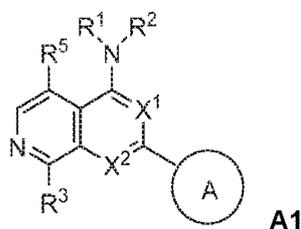
[2 3 0]

幹細胞移植が輪部幹細胞移植である、[2 2 8] 又は [2 2 9] に記載のエキソピボ細胞療法のための方法。

[2 3 1]

式 A 1 の化合物又はその塩を使用した細胞集団における L A T S 阻害方法。

【化 5 0 4】



[式中

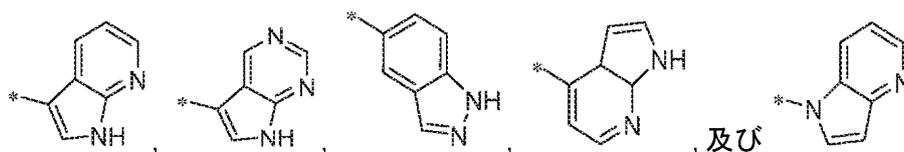
X¹ 及び X² は、各々独立して C H 又は N であり；

環 A は

(a) 炭素環員を介して分子の残りの部分に連結している、且つ N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアルであり、但し、前記ヘテロ原子環員のうちの少なくとも 1 つは、前記 5 員ヘテロアリアルの前記連結炭素環員に対して 3 位若しくは 4 位又は前記 6 員ヘテロアリアルのパラ環位に位置する非置換窒素 (- N =) であるものとし；又は

(b) 以下から選択される 9 員縮合二環式ヘテロアリアル

【化 5 0 5】



[式中、「 * 」は、環 A が分子の残りの部分に結合する点を表す] であり；

ここで環 A は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、- NH₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されており；

R⁰ はヒドロキシル又は C₁ ~ 6 アルコキシであり；

R¹ は水素又は C₁ ~ 6 アルキルであり；

R² は、

(f) 非置換であるか、又は

(x v i) ハロゲン；

(x v i i) シアノ；

(x v i i i) オキソ；

(x i x) C₂ アルケニル；

(x x) C₂ アルキニル；

(x x i) C₁₋₆ ハロアルキル；

(x x i i) - OR⁶ [式中、R⁶ は、水素、非置換であるか又は R⁰ 若しくは - C (O) R⁰ によって置換されている C₁₋₆ アルキルから選択される] ；

(x x i i i) - NR^{7 a} R^{7 b} [式中、R^{7 a} は水素又は C₁₋₆ アルキルであり、及び R^{7 b} は、水素、- C (O) R⁰、非置換であるか又は - C (O) R⁰ によって置換されている C₁₋₆ アルキルから選択される] ；

(x x i v) - C (O) R⁸ [式中、R⁸ は R⁰ 又は - NH - C₁₋₆ アルキル - C (O) R⁰ である] ；

(x x v) - S (O)₂ C₁₋₆ アルキル；

(x x v i) 各々、非置換であるか、又はハロゲン、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、R⁰、- NH₂、C₁₋₆ アルキルアミノ、及びジ - (C₁₋₆ アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている単環式 C₃₋₆ シクロアルキル又は多環式 C₇₋₁₀ シクロアルキル；

(x x v i i) N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又はヒドロキシル、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、及びジ - (C₁₋₆ アルキル) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル；

(x x v i i i) 非置換であるか、又はハロゲンによって置換されているフェニル；

(x x i x) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として含む 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリール；及び

(x x x) N 及び O から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む 9 員又は 10 員縮合二環式ヘテロアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されている C₁₋₈ アルキル；

(g) - S (O)₂ C₁₋₆ アルキル；

(h) 非置換であるか、又はハロゲン、C₁₋₆ アルキル及び R⁰ から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されているフェニル；

(i) 非置換であるか、又は C₁₋₆ ハロアルキル、R⁰、C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ - (C₁₋₆ アルキル) アミノ、- C (O) R⁰、及び非置換であるか又は R⁰ 若しくは - C (O) R⁰ によって置換されている C₁₋₆ アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている C₃₋₆ シクロアルキル；及び

(j) N、O 及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を環員として含む、且つ非置換であるか、又は C₁₋₆ ハロアルキル、R⁰、C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ - (C₁₋₆ アルキル) アミノ、- C (O) R⁰、及び非置換であるか又は R⁰ 若しくは - C (O) R⁰ によって置換されている C₁₋₆ アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されている 4 員ヘテロシクロアルキルから選択され；

又は R¹ 及び R² は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 ~ 2 個の追加的なヘテロ原子を環員として含んでもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、ここで R¹ 及び R² によって両方が結合している窒素原子と一緒にあって形成される前記 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、及び R⁰ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されており；

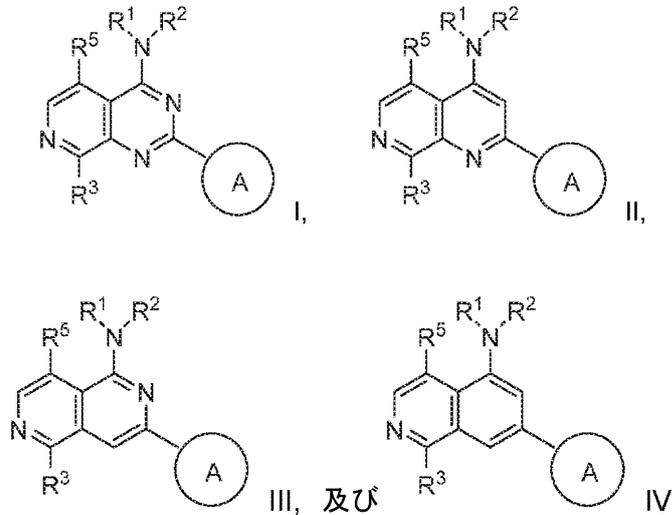
R³ は、水素、ハロゲン及び C₁₋₆ アルキルから選択され；及び

R⁵ は、水素、ハロゲン及び - NH - (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) から選択され、ここで前記 - NH - (3 ~ 8 員ヘテロアルキル) の 3 ~ 8 員ヘテロ C₃ ~ ₈ アルキルは、1 ~ 2 個の酸素原子を鎖員として含み、且つ非置換であるか、又は R⁰ によって置換されている。

[2 3 2]

前記化合物が、式 I ~ IV から選択される式である、[2 3 1] に記載の L A T S 阻害方法。

【化 5 0 6】



[2 3 3]

前記化合物、又はその塩が、3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ナフチリジン - 1 - アミン; N - (1 - メチルシクロプロピル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル)イソキノリン - 5 - アミン; 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン; N - (tert - ブチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - アミン; 及び N - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - N - [(2 S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミンから選択される、[2 3 1] 又は [2 3 2] に記載の細胞集団における L A T S 阻害方法。

[2 3 4]

前記化合物、又はその塩が、[1] ~ [1 0] のいずれかに記載のものである、[2 3 1] に記載の L A T S 阻害方法。

[2 3 5]

L A T S 阻害剤の存在下で眼細胞を含む細胞集団を培養することを含む、細胞の培養方法。

[2 3 6]

前記 L A T S 阻害剤が、[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[2 3 5] に記載の細胞の培養方法。

[2 3 7]

[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の存在下で眼細胞を含む細胞集団を培養することを含む、細胞の培養方法。

[2 3 8]

a) 眼細胞を含む播種細胞集団を L A T S 阻害剤の存在下で培養することにより眼細胞を含む拡大細胞集団を作成するステップを含む、細胞集団拡大方法。

[2 3 9]

前記 L A T S 阻害剤が、[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[2 3 8] に記載の細胞集団拡大方法。

[2 4 0]

a) 眼細胞を含む播種細胞集団を [2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の存在下で培養することにより眼細胞を含む拡大細胞集団を作成するステップを含む、細胞集団拡大方法。

[2 4 1]

前記化合物が 0 . 5 ~ 1 0 0 マイクロモル、好ましくは 0 . 5 ~ 2 5 マイクロモル、より好ましくは 1 ~ 2 0 マイクロモルの濃度、特に好ましくは約 3 ~ 1 0 マイクロモルの濃度で存在する、[2 3 1] ~ [2 4 0] のいずれかに記載の方法。

[2 4 2]

前記 L A T S 阻害剤が L A T S 1 及び L A T S 2 を阻害する、[2 3 1] ~ [2 4 1] のいずれかに記載の方法。

[2 4 3]

前記眼細胞を遺伝子修飾することを更に含む、[2 3 1] ~ [2 4 2] のいずれかに記載の方法。

[2 4 4]

前記遺伝子修飾が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の発現及び / 又は機能を低下又は消失させることを含む、[2 4 3] に記載の方法。

[2 4 5]

前記遺伝子修飾が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子を特異的に標的とする遺伝子編集システムを前記細胞に導入することを含む、[2 4 3] 又は [2 4 4] に記載の方法。

[2 4 6]

前記遺伝子編集システムが、C R I S P R 遺伝子編集システム、T A L E N 遺伝子編集システム、ジンクフィンガーヌクレアーゼ遺伝子編集システム、メガヌクレアーゼ遺伝子編集システム、A A V ベクタードライブ相同組換え及びレンチウイルスベクターベースのゲノム編集技術からなる群から選択される、[2 4 5] に記載の方法。

[2 4 7]

前記遺伝子が、B 2 M、H L A - A、H L A - B 及び H L A - C からなる群から選択される、[2 4 4] ~ [2 4 6] のいずれかに記載の方法。

[2 4 8]

拡大細胞集団の作成後にそれらの細胞をリンスして前記化合物を実質的に除去する更なるステップを含む、[2 3 1] ~ [2 4 7] のいずれかに記載の方法。

[2 4 9]

[2 3 1] ~ [2 4 8] のいずれかに記載の方法によって入手可能な細胞集団。

[2 5 0]

[2 3 1] ~ [2 4 8] のいずれかに記載の方法によって入手された細胞集団。

[2 5 1]

前記細胞のうちの 1 つ以上が、宿主対移植片免疫応答の促進に関連する遺伝子の 1 つ以上の核酸残基の天然に存在しない挿入又は欠失を含み、挿入及び / 又は欠失は前記遺伝子の発現又は機能の低下又は消失をもたらす、眼細胞を含む細胞集団又は [2 4 9] 又は [2 5 0] に記載の細胞集団。

[2 5 2]

前記遺伝子が、B 2 M、H L A - A、H L A - B 及び H L A - C からなる群から選択される、[2 5 1] に記載の細胞集団。

[2 5 3]

前記遺伝子が B 2 M である、[2 5 1] 又は [2 5 2] に記載の細胞集団。

[2 5 4]

L A T S 阻害剤を含む眼細胞の成長促進剤。

[2 5 5]

前記 L A T S 阻害剤が、[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[2 5 4] に記載の眼細胞の成長促進剤。

[2 5 6]

[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩を含む眼細胞の成長促進剤。

[2 5 7]

L A T S 阻害剤と成長培地とを含む細胞増殖培地。

[2 5 8]

前記 L A T S 阻害剤が、[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[2 5 7] に記載の細胞増殖培地。

[2 5 9]

[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩と成長培地とを含む細胞増殖培地。

[2 6 0]

前記成長培地が、ウシ胎仔血清を補足したダルベッコ変法イーグル培地、ヒト血清を含有するヒト内皮無血清培地、X - V I V O 1 5 培地及び間葉系幹細胞馴化培地からなる群から選択され；好ましくは X - V I V O 1 5 培地である、[2 5 7] ~ [2 5 9] のいずれかに記載の細胞増殖培地。

[2 6 1]

眼細胞を更に含む、[2 5 7] ~ [2 6 0] のいずれかに記載の細胞増殖培地。

[2 6 2]

L A T S 阻害剤と眼細胞とを含む細胞製剤。

[2 6 3]

前記 L A T S 阻害剤が、[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[2 6 2] に記載の細胞製剤。

[2 6 4]

[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩と眼細胞とを含む細胞製剤。

[2 6 5]

成長培地を更に含み、前記成長培地が、ウシ胎仔血清を補足したダルベッコ変法イーグル培地、ヒト血清を含有するヒト内皮無血清培地、X - V I V O 1 5 培地及び間葉系幹細胞馴化培地からなる群から選択され；好ましくは X - V I V O 1 5 培地である、[2 6 2] ~ [2 6 4] のいずれかに記載の細胞製剤。

[2 6 6]

保存溶液又は凍結保存溶液を更に含む、[1 1] に記載の医薬組成物又は [2 6 2] ~ [2 6 5] のいずれかに記載の細胞製剤。

[2 6 7]

前記保存溶液又は凍結保存溶液が、オプチゾール (O p t i s o l) 又は P B S である溶液を含み、及び前記凍結保存溶液が、グリセロール、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール又はアセトアミドを更に含む、[2 6 6] に記載の医薬組成物又は細胞製剤。

[2 6 8]

眼送達に好適な組成物とLAT S阻害剤とを含むキット。

[2 6 9]

前記LAT S阻害剤が、[2 3 1] ~ [2 3 3]のいずれかに定義されるとおりの式A 1の化合物又は[1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[2 6 8]に記載のキット。

[2 7 0]

眼送達に好適な組成物と[2 3 1] ~ [2 3 3]のいずれかに定義されるとおりの式A 1の化合物又は[1] ~ [1 0]のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩とを含むキット。

[2 7 1]

前記眼送達に好適な組成物が局在薬剤又は局所点眼薬である、[2 6 8] ~ [2 7 0]のいずれかに記載のキット。

[2 7 2]

眼細胞を更に含む、[2 6 8] ~ [2 7 1]のいずれかに記載のキット。

[2 7 3]

[2 4 9] ~ [2 5 3]のいずれかに記載の細胞集団又は[2 6 2] ~ [2 6 7]のいずれかに記載の細胞製剤と、局在薬剤である眼送達に好適な組成物とを含む、細胞送達製剤。

[2 7 4]

前記眼送達に好適な組成物が、生体マトリックスである局在薬剤である、[2 6 8] ~ [2 7 2]のいずれかに記載のキット又は[2 7 3]に記載の細胞送達製剤。

[2 7 5]

前記眼送達に好適な組成物が、フィブリン、コラーゲン、ゼラチン、セルロース、羊膜、フィブリン糊、ポリエチレン(グリコール)ジアクリレート(PEGDA)、GelMA、局在薬剤であって、ヒアルロン酸、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポロキサマー、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)、アルギン酸塩、ゼラチン、コラーゲン、フィブリノゲン、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルグアー、ジェランガム、グアーガム、キサンタンガム及びカルボキシメチルセルロースのうちの1つ以上を含むポリマー、架橋ポリマー、又はヒドロゲルを含む局在薬剤、並びにその誘導体、その共重合体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される局在薬剤である、[2 6 8] ~ [2 7 2]又は[2 7 4]のいずれかに記載のキット又は[2 7 3]又は[2 7 4]に記載の細胞送達製剤。

[2 7 6]

前記眼送達に好適な組成物が、GelMAである局在薬剤である、[2 6 8] ~ [2 7 2]又は[2 7 4]又は[2 7 5]のいずれかに記載のキット又は[2 7 3] ~ [2 7 5]のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[2 7 7]

前記化合物が0.5 ~ 100マイクロモル、好ましくは0.5 ~ 25マイクロモル、より好ましくは1 ~ 20マイクロモルの濃度、特に好ましくは約3 ~ 10マイクロモルの濃度で存在する、[1 1]又は[2 5 4] ~ [2 7 6]のいずれかに記載の医薬組成物、成長促進剤、細胞増殖培地、細胞製剤又はキット。

[2 7 8]

前記化合物が痕跡量レベルしか存在しない、[2 4 9] ~ [2 5 3]のいずれかに記載の細胞集団又は[2 6 2] ~ [2 6 7]のいずれかに記載の細胞製剤、又は[2 7 3] ~ [2 7 6]のいずれかに記載の細胞送達製剤。

[2 7 9]

前記LAT S阻害剤がLAT S 1及びLAT S 2を阻害する、[2 5 4] ~ [2 7 8]

のいずれかに記載の成長促進剤、細胞増殖培地、細胞製剤、又は細胞送達製剤又はキット

[2 8 0]

眼細胞が存在し、且つ浮遊状態にある、[2 5 7] ~ [2 7 6] のいずれかに記載の細胞増殖培地、細胞製剤、細胞送達製剤又はキット。

[2 8 1]

対象の角膜への角膜内皮細胞集団の移植方法であって、[3 3] ~ [3 7] 又は [6 5] のいずれかに記載の細胞集団又は [5 7] ~ [6 3] 又は [6 5] のいずれかに記載の細胞送達製剤を投与することを含む方法。

[2 8 2]

対象への眼細胞集団の移植方法であって、眼細胞集団を、[2 5 7] ~ [2 6 0] 又は [2 7 8] 又は [2 7 9] のいずれかに記載の細胞増殖培地による前記集団の培養によって拡大すること、拡大細胞集団をリンスして前記 L A T S 阻害剤を実質的に除去すること、及び前記細胞を前記対象に投与することを含む方法。

[2 8 3]

前記単離眼細胞が前記投与前に生体マトリックスと組み合わせられる、[2 8 2] に記載の方法。

[2 8 4]

前記単離眼細胞が前記投与前に G e l M A である生体マトリックスと組み合わせられる、[2 8 3] に記載の方法。

[2 8 5]

眼対象の眼への細胞集団の移植方法であって、L A T S 阻害剤を含む細胞増殖培地で眼細胞集団を培養すること、眼細胞を生体マトリックスと組み合わせて細胞 / 生体マトリックス混合物を形成すること、前記混合物を前記対象の眼に注入すること、及び光源を使用して前記細胞を角膜上に誘導及び固定することにより前記細胞を眼にバイオプリントすることを含む方法。

[2 8 6]

前記単離眼細胞が、G e l M A である且つ光誘起反応による前記 G e l M A の重合によって眼表面にバイオプリントされる生体マトリックスと組み合わせられる、[2 8 3] 又は [2 8 4] に記載の方法。

[2 8 7]

L A T S 阻害剤を使用した眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[2 8 8]

前記 L A T S 阻害剤が、[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩である、[2 8 7] に記載の方法。

[2 8 9]

[2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩を使用した眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[2 9 0]

[2 3 1] ~ [2 3 4] のいずれかに記載の細胞集団における L A T S 阻害方法又は [2 3 8] ~ [2 4 8] のいずれかに記載の細胞集団拡大方法を含む、[2 8 7] ~ [2 8 9] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[2 9 1]

[2 3 1] ~ [2 3 4] のいずれかに記載の細胞集団又は [2 7 3] ~ [2 7 6] 又は [2 7 8] ~ [2 8 0] のいずれかに記載の細胞送達製剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[2 9 2]

[2 8 1] ~ [2 8 6] のいずれかに記載の方法のステップを含む、[2 8 7] ~ [2

9 1] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[2 9 3]

[2 4 9] ~ [2 5 3] のいずれかに記載の細胞集団又は [2 7 3] ~ [2 7 6] 又は [2 7 8] 又は [2 7 9] のいずれかに記載の細胞送達製剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン、トブラマイシン、及びセファゾリンからなる群から選択される1つ又は複数の薬剤と同時に又は逐次的に投与される、 [2 8 7] ~ [2 9 1] のいずれかに記載の眼疾患又は眼障害の予防又は治療方法。

[2 9 4]

療法における使用又は医薬品としての使用のための、 [2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩。

[2 9 5]

眼疾患又は眼障害における使用のための、 [2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 に係る化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩。

[2 9 6]

眼疾患又は眼障害における使用のための L A T S 阻害剤であって、化合物である L A T S 阻害剤。

[2 9 7]

医薬品の製造のための、 [2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の使用。

[2 9 8]

眼疾患又は眼障害の治療用の医薬品の製造のための、 [2 3 1] ~ [2 3 3] のいずれかに定義されるとおりの式 A 1 の化合物又は [1] ~ [1 0] のいずれかに定義されるとおりの化合物又はその塩の使用。

[2 9 9]

[2 3 1] ~ [2 3 5] に記載の細胞集団における L A T S 阻害方法又は [2 3 8] ~ [2 4 8] のいずれかに記載の細胞集団拡大方法を含む、 [2 9 4] 又は [2 9 5] に記載の使用のための化合物又は [2 9 6] に記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [2 9 7] 又は [2 9 8] に記載の使用。

[3 0 0]

[2 4 9] ~ [2 5 3] のいずれかに記載の細胞集団又は [2 7 3] ~ [2 7 6] 又は [2 7 8] ~ [2 8 0] のいずれかに記載の細胞送達製剤の治療有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む、 [2 9 4] 又は [2 9 5] 又は [2 9 9] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [2 9 8] 又は [2 9 9] に記載の使用のための L A T S 阻害剤又は [2 9 7] ~ [2 9 9] のいずれかに記載の使用。

[3 0 1]

前記方法が、 [2 8 1] ~ [2 8 6] のいずれかに記載の方法のステップを含む、 [2 9 4] 又は [2 9 5] 又は [2 9 9] 又は [3 0 0] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [2 9 6] 又は [2 9 9] に記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [2 9 7] ~ [3 0 0] のいずれかに記載の使用。

[3 0 2]

[2 4 9] ~ [2 5 3] のいずれかに記載の細胞集団又は [2 7 3] ~ [2 7 6] 又は [2 7 8] ~ [2 8 0] のいずれかに記載の細胞送達製剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン、トブラマイシン及びセファゾリンからなる群から選択される1つ又は複数の薬剤と同時に又は逐次的に投与される、 [2 9 4] 又は [2 9 5] 又は [2 9 9] 又は [3 0 0] のいずれかに記載の使用のための化合物又は [2 9 6] 又は [2 9 9] ~ [3 0 1] のいずれかに記載の使用のための L A T S 阻害剤、又は [2 9 5] ~ [3 0 1] のいずれかに記載の使用。

[3 0 3]

対象の眼への単離細胞集団の移植方法であって、細胞を生体マトリックスと組み合わせて細胞/生体マトリックス混合物を形成すること、前記混合物を前記対象の眼に注入すること、及び光源を用いて前記細胞を眼に誘導及び固定することにより前記細胞を眼にバイオプリントすることを含む方法。

[3 0 4]

前記単離細胞が G e l M A である生体マトリックスと組み合わされ、光誘起反応による前記 G e l M A の重合によって角膜上にバイオプリントされる、 [3 0 3] に記載の方法。

[3 0 5]

前記光源が 3 5 0 n m ~ 7 0 0 n m 帯の波長を有する光を発生する、 [3 0 3] 又は [3 0 4] に記載の方法。

[3 0 6]

前記波長が 3 5 0 n m ~ 4 2 0 n m である、 [3 0 3] ~ [3 0 5] のいずれかに記載の方法。

[3 0 7]

前記波長が 3 6 5 n m である、 [3 0 3] ~ [3 0 6] のいずれかに記載の方法。

[3 0 8]

前記単離細胞が角膜内皮細胞である、 [3 0 3] ~ [3 0 7] のいずれかに記載の方法。

[3 0 9]

対象の眼への単離細胞集団の移植方法であって、前記細胞を生体マトリックスと組み合わせて細胞/生体マトリックス混合物を形成すること、前記混合物を前記対象の眼に適用すること、及び光源を用いて前記細胞を眼上に誘導及び固定することにより前記細胞を眼上にバイオプリントすることを含む方法。

[3 1 0]

前記単離細胞が、 G e l M A である且つ光誘起反応による前記 G e l M A の重合によって眼表面にバイオプリントされる生体マトリックスと組み合わされる、 [3 0 9] に記載の方法。

[3 1 1]

前記光源が、 3 5 0 n m ~ 7 0 0 n m 帯の波長を有する光を発生する、 [3 0 9] 又は [3 1 0] に記載の方法。

[3 1 2]

前記波長が 3 5 0 n m ~ 4 2 0 n m である、 [3 0 9] ~ [3 1 1] のいずれかに記載の方法。

[3 1 3]

前記波長が 3 6 5 n m である、 [3 0 9] ~ [3 1 2] のいずれかに記載の方法。

[3 1 4]

前記単離細胞が輪部幹細胞である、 [3 0 9] ~ [3 1 3] のいずれかに記載の方法。