(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7514005号
(P7514005)

(45)発行日　令和6年7月10日(2024.7.10)

(24)登録日　令和6年7月2日(2024.7.2)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　495/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	495/04	１０５Ｚ
Ａ６１Ｋ　31/519(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	495/04	ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	29/00	

ＦＩ

請求項の数　20　（全1257頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-571301(P2019-571301)
(86)(22)出願日　平成30年6月20日(2018.6.20)
(65)公表番号　特表2020-524703(P2020-524703A)
(43)公表日　令和2年8月20日(2020.8.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/038613
(87)国際公開番号　WO2018/237084
(87)国際公開日　平成30年12月27日(2018.12.27)
審査請求日　令和3年6月18日(2021.6.18)
(31)優先権主張番号　62/523,114
(32)優先日　平成29年6月21日(2017.6.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　518219206
シャイ・セラピューティクス・エルエルシー
ＳＨＹ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ ＬＬＣ
アメリカ合衆国、ニューヨーク １０５２８、ハリソン、ベイツ・ロード ３４
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

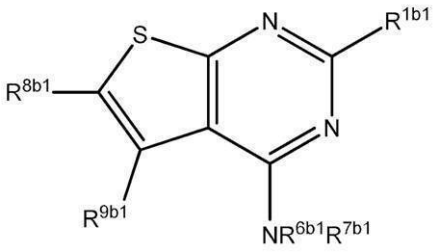
(54)【発明の名称】　がん、炎症性疾患、ラソパシー、及び線維性疾患の治療のためのＲＡＳスーパーファミリーと相互作用する化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式ＶＩＩＩｂ１の化合物であって、

【化２０２Ａ】



式ＶＩＩＩｂ１

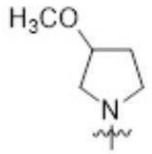
式中、Ｒ^{1b1}が、ピリジニル、もしくはＮ－メチル－イミダゾリルであり；

Ｒ^{8b1}が、ピリジニル、フェニル、ピリミジニル、メチル、もしくはテトラヒドロピラニルであり；

Ｒ^{9b1}が、ピリジニル、もしくはフェニルであり；かつ、

ＮＲ^{6b1}Ｒ^{7b1}が、

【化１－１】



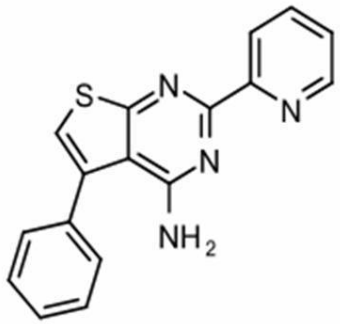
、

モルホリノ、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＮＨＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、－Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＯＣＦ３、－ＮＨＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）ＯＨ、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２Ｏ－ｃＰｒ、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、もしくは－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３である、

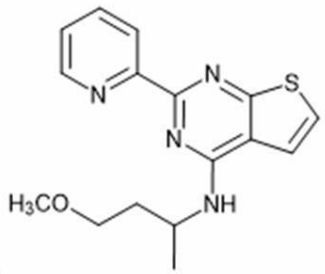
化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２】

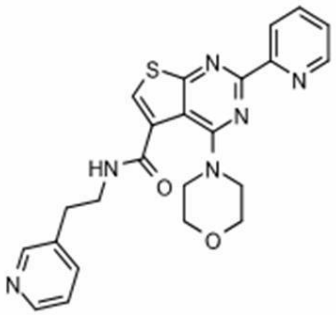
【化２－１】



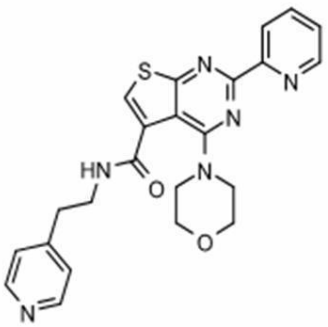
、



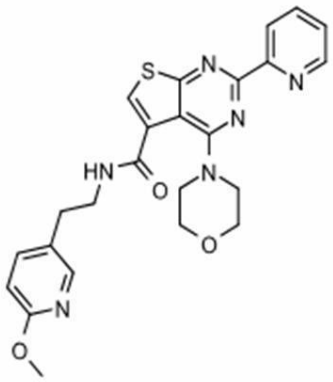
、



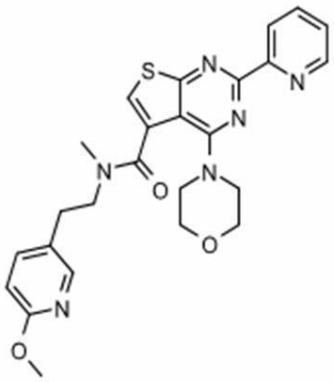
、



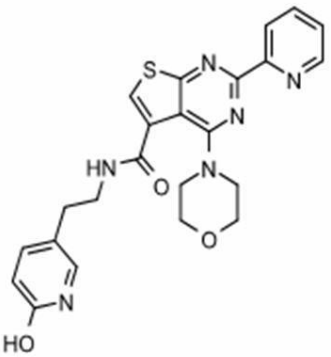
、



、

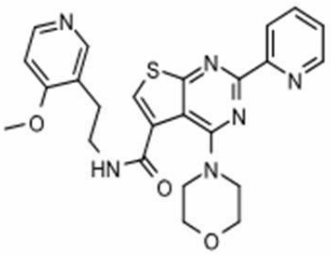
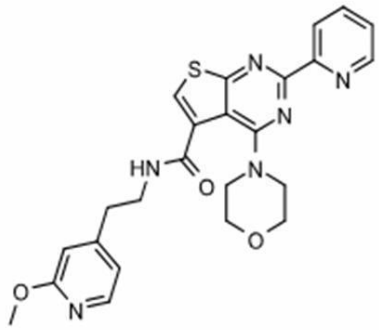
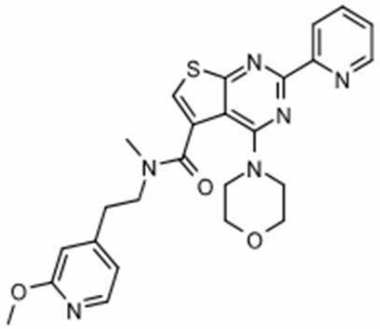
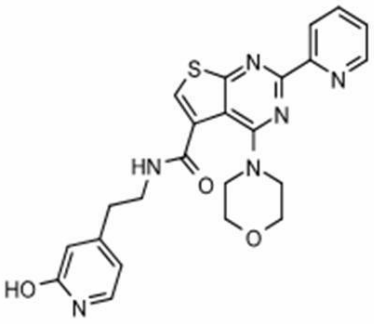
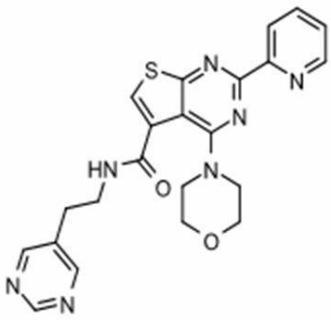
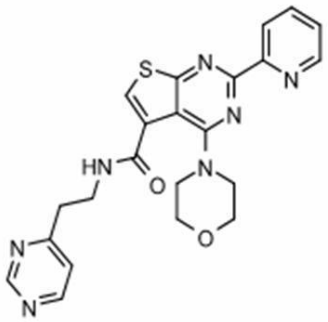
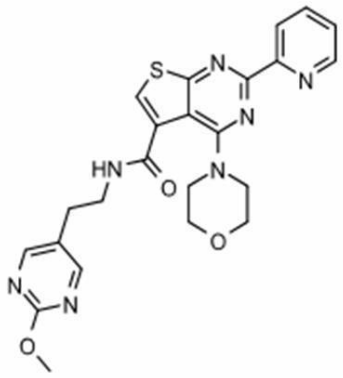


、

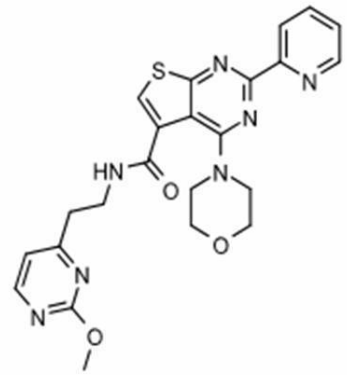
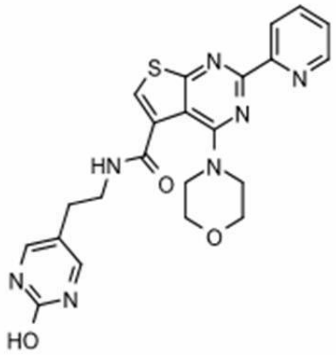
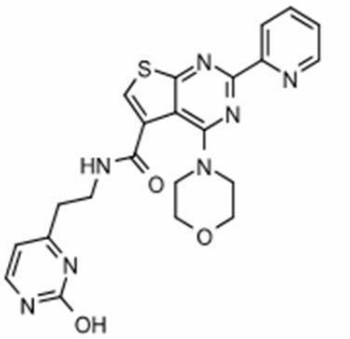
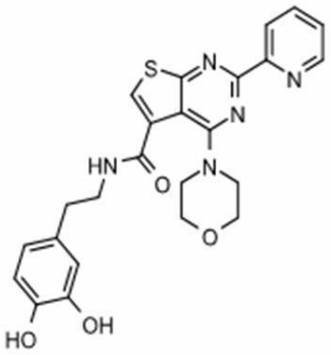
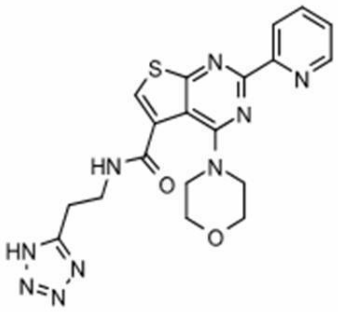
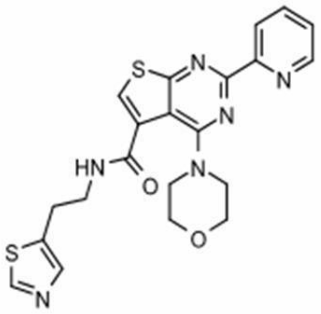
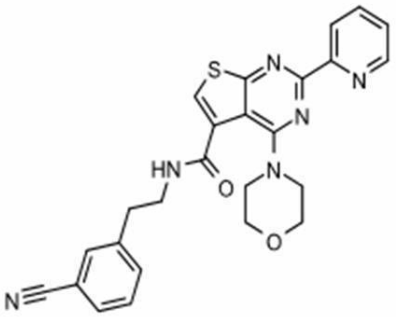
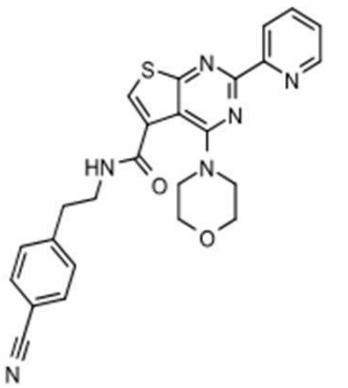


、

【化２－２】


、

、

、

、

、

、

、

【化２－３】


、

、

、

、

、

、

、

、

10

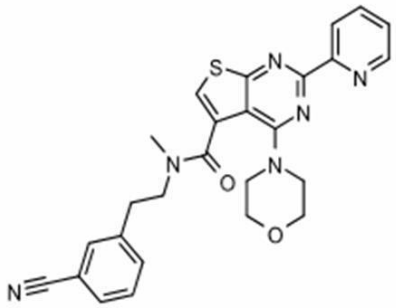
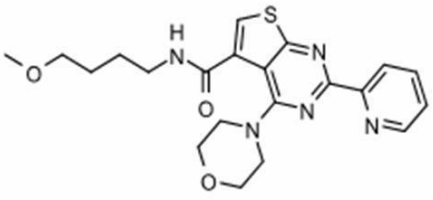
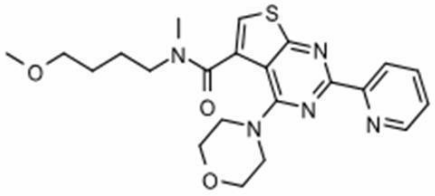
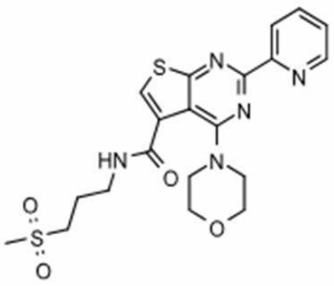
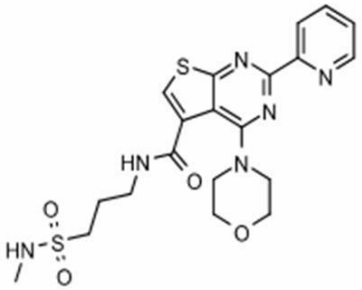
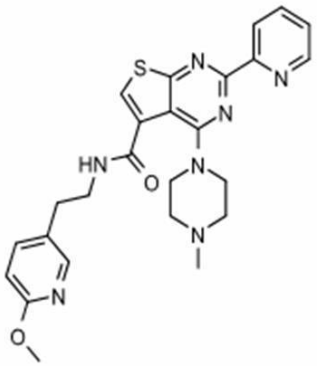
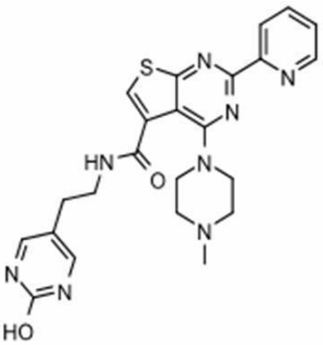
20

30

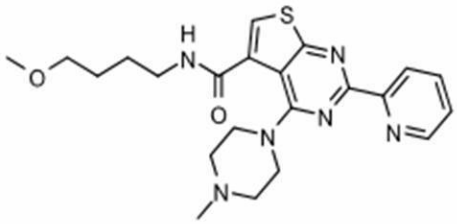
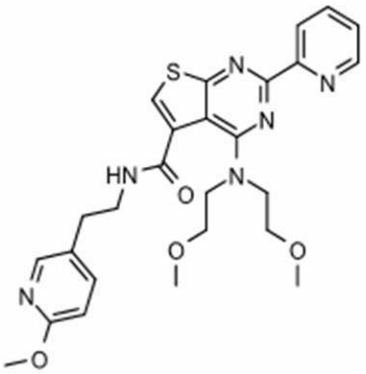
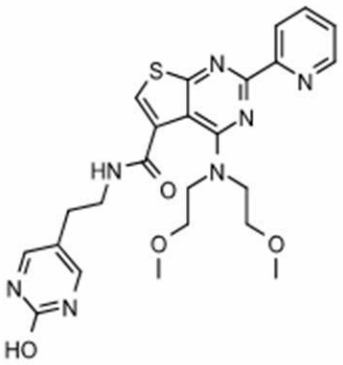
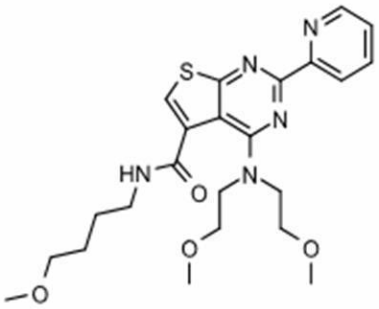
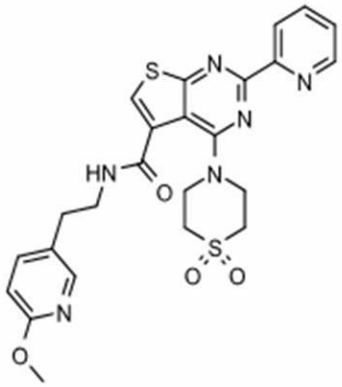
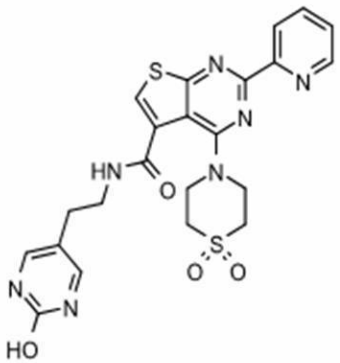
40

50

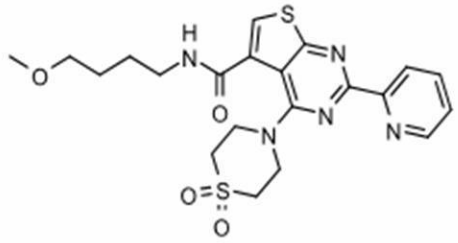
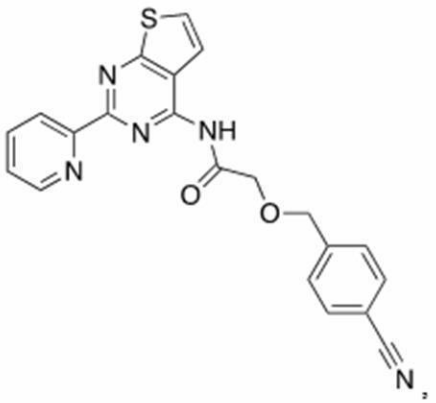
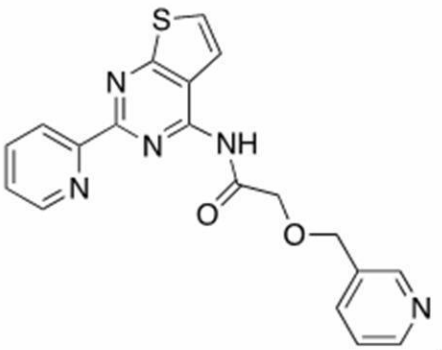
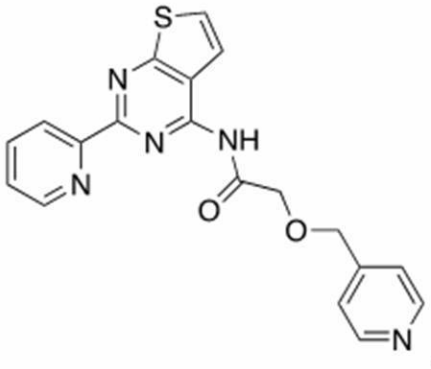
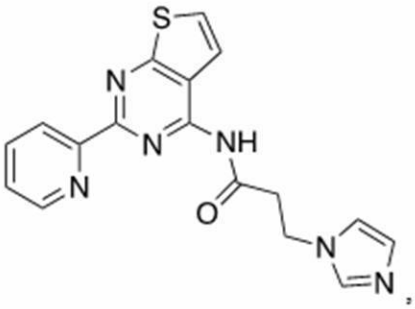
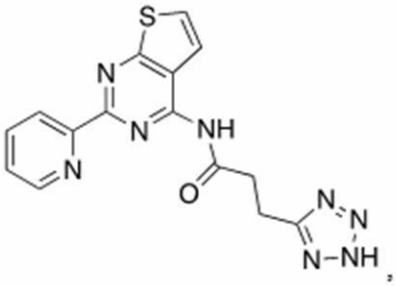
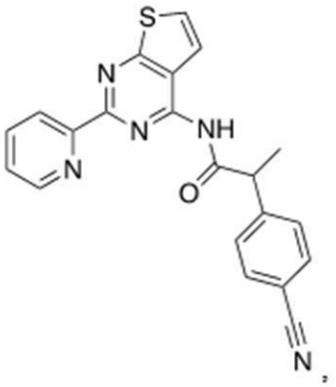
【化２－４】


、

、

、

、

、

、

、

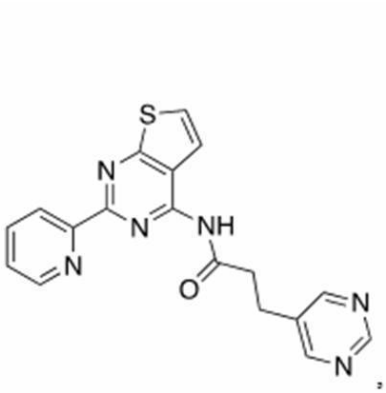
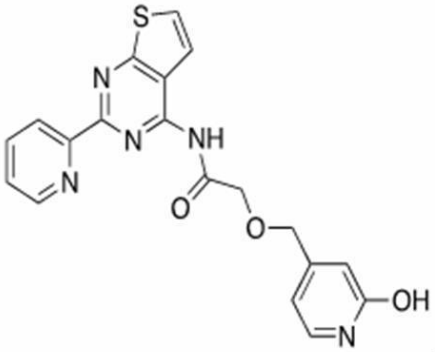
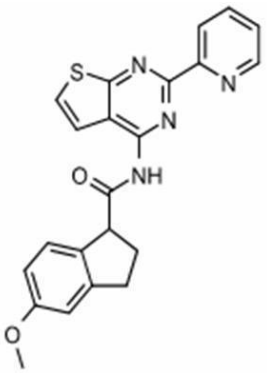
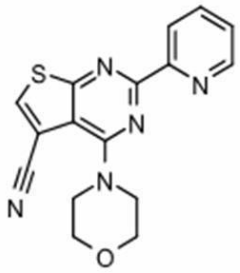
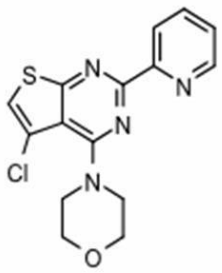
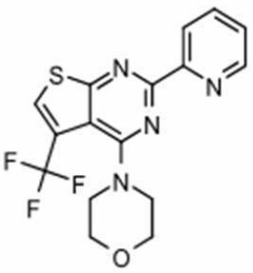
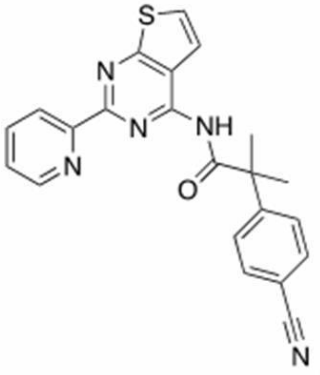
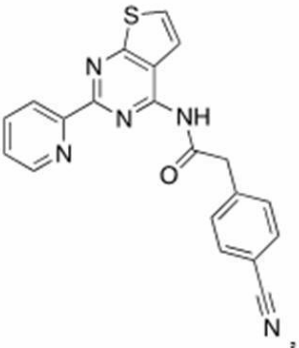
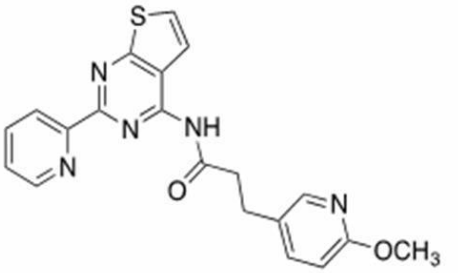
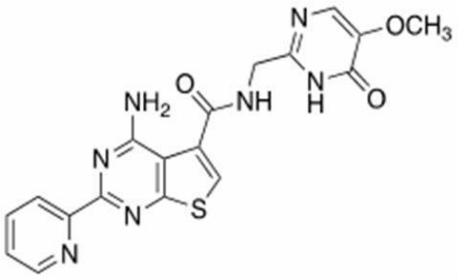
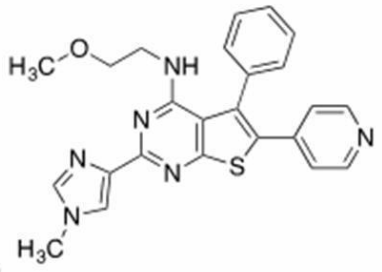
【化２－５】


、

、

、

、

、

、

【化２－６】


,

,

,

,

,

,

,

【化２－７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

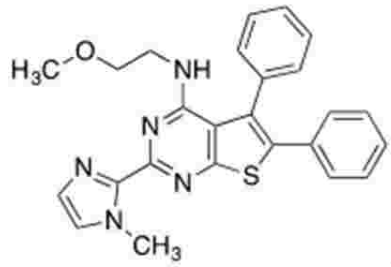
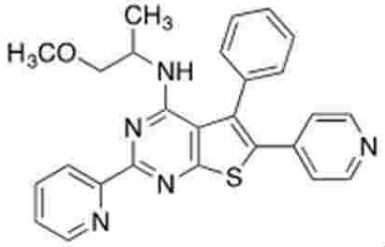
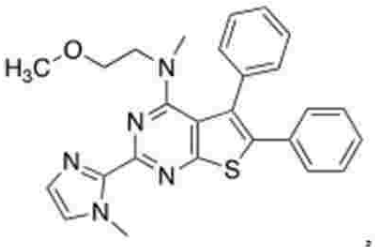
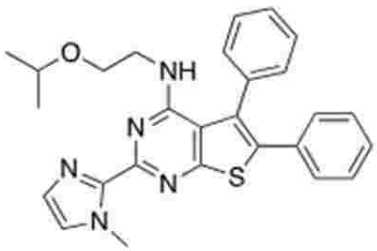
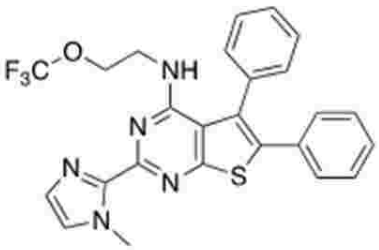
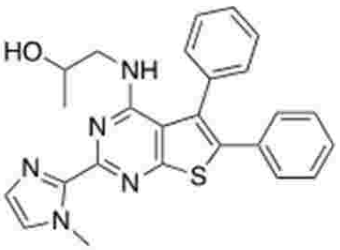
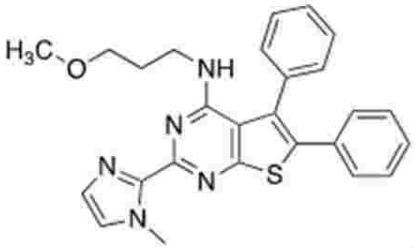
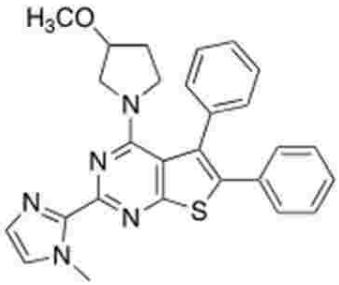
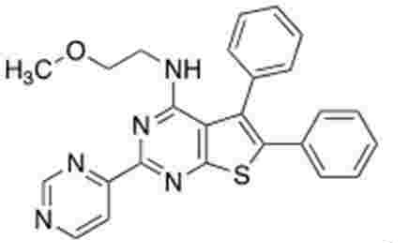
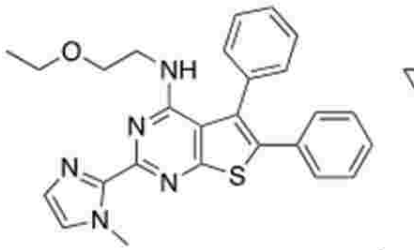
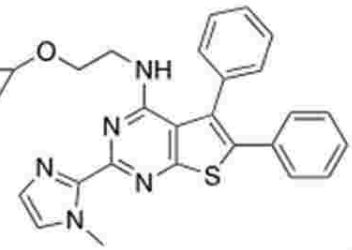
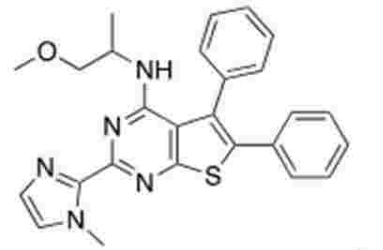
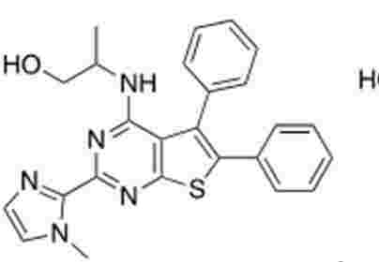
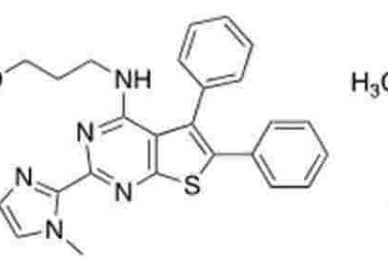
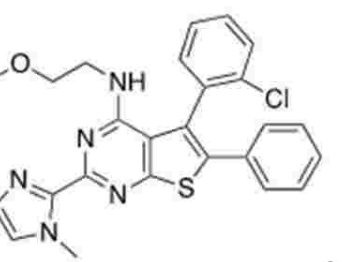
20

30

40

50

【化２－８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

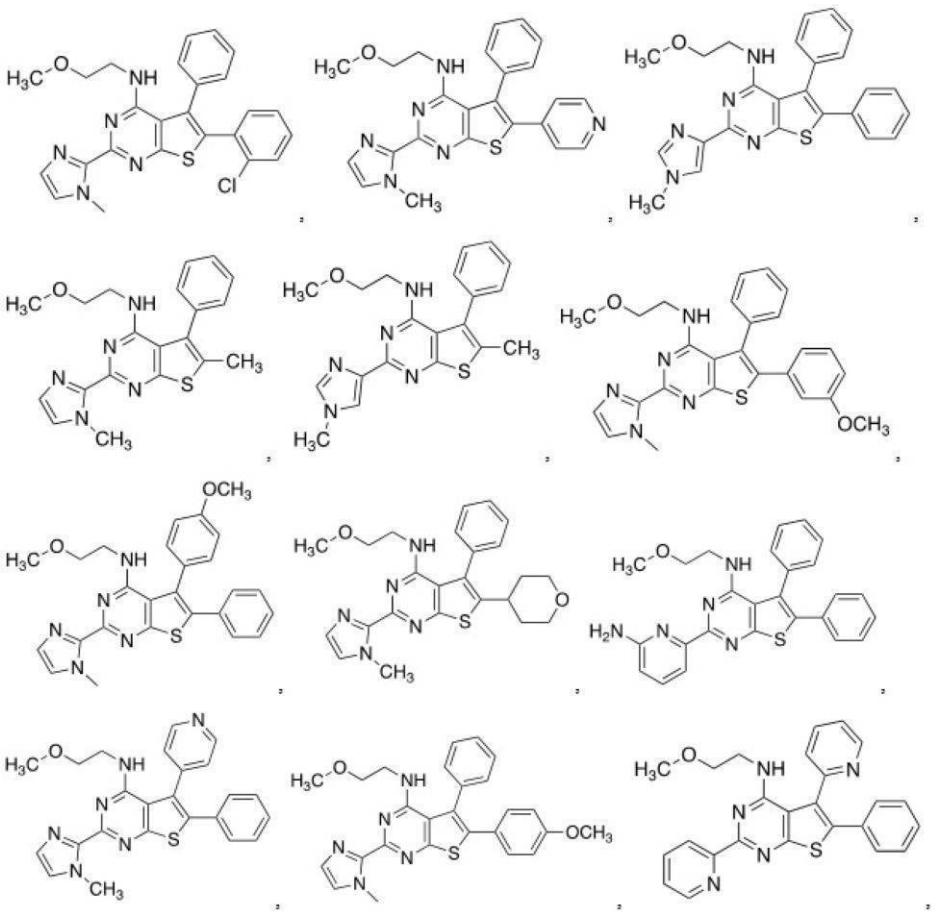
,

,

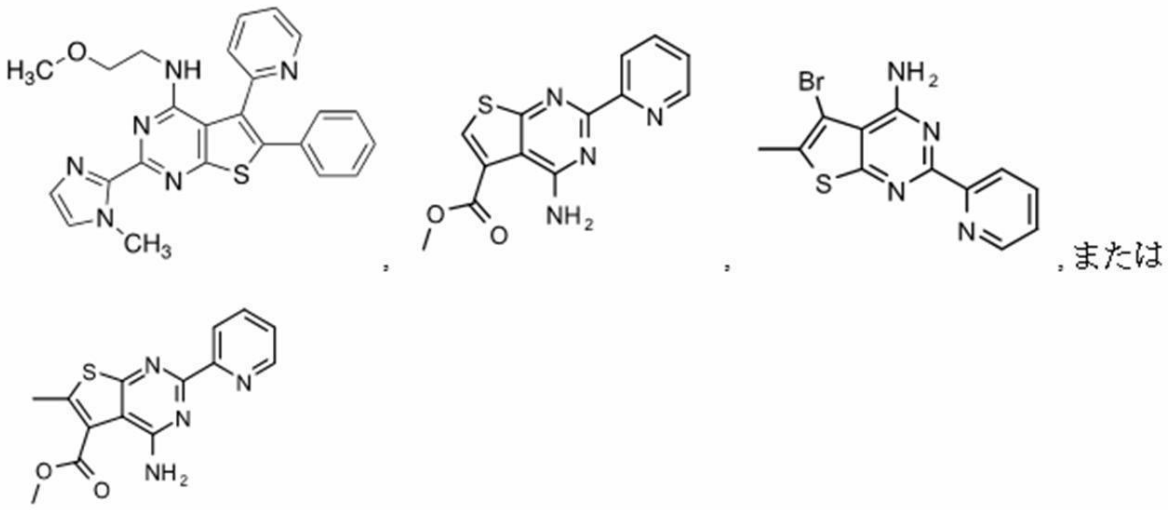
,

【0】

【化２－９】



【化２－１０】



である化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３】

請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含む薬学的組成物。

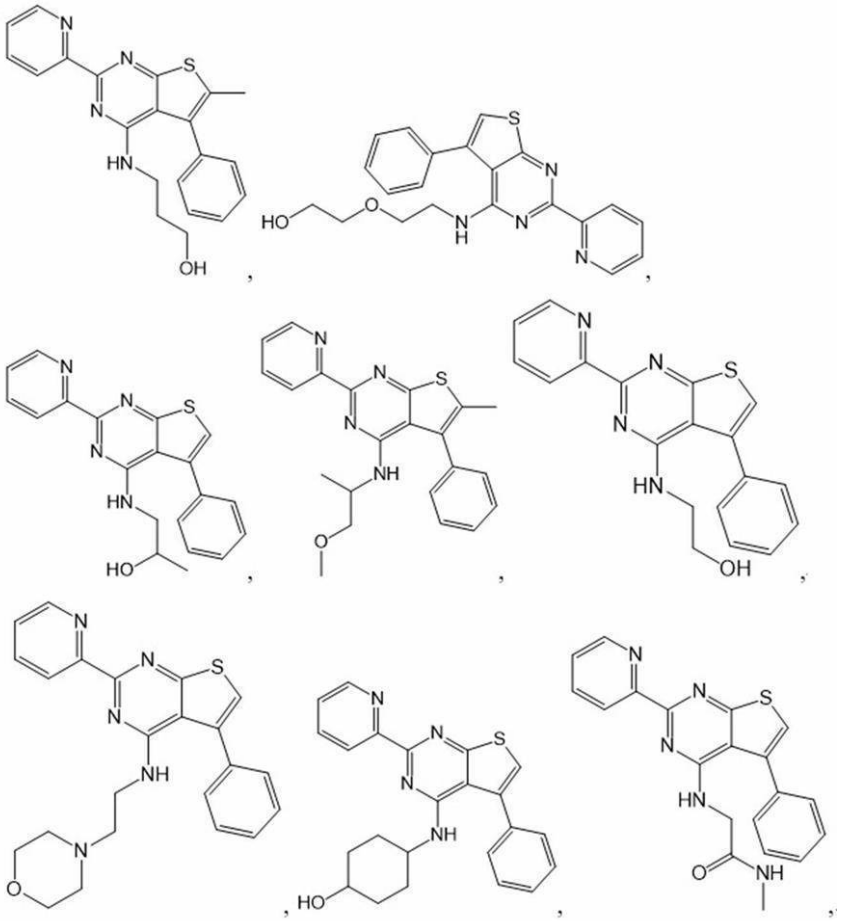
【請求項４】

請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩を含む、対象におけるＲａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害するための組成物。

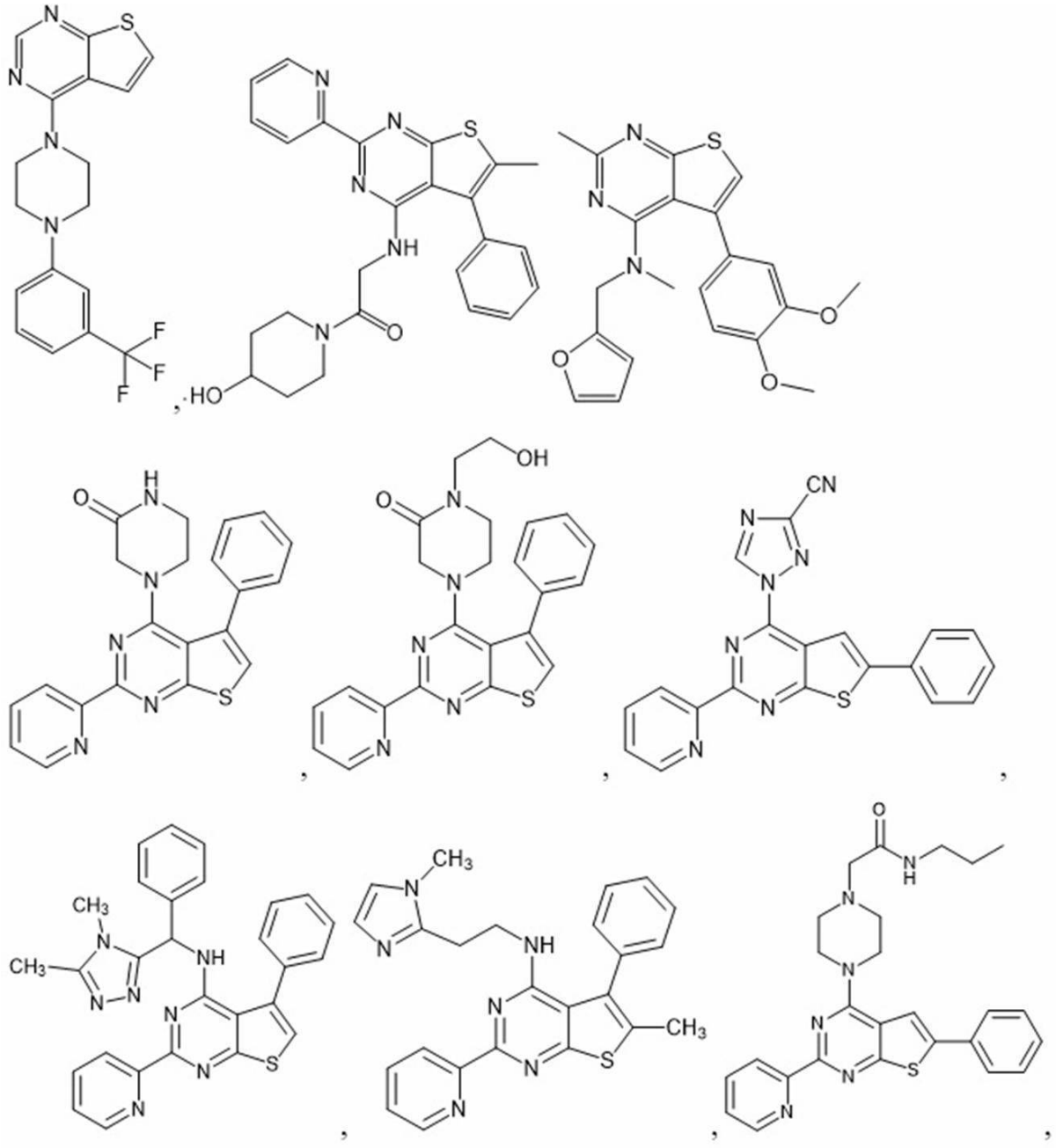
【請求項５】

対象におけるＲａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害するための組成物であって、

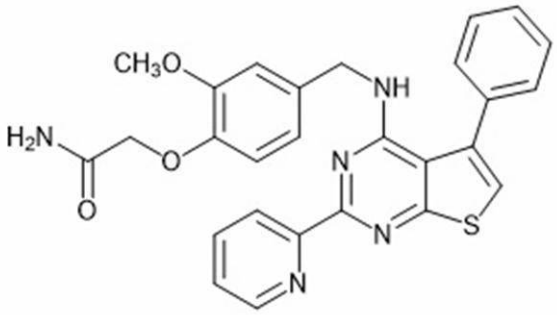
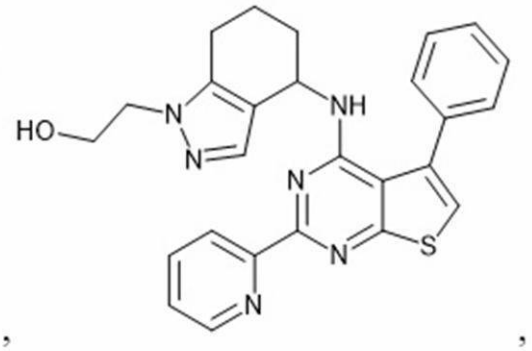
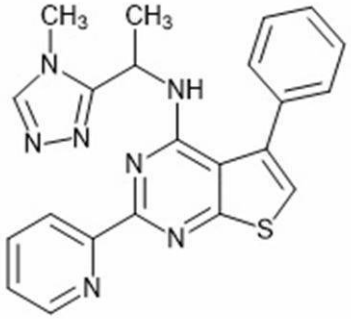
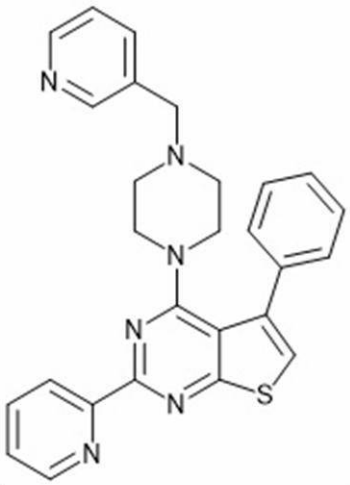
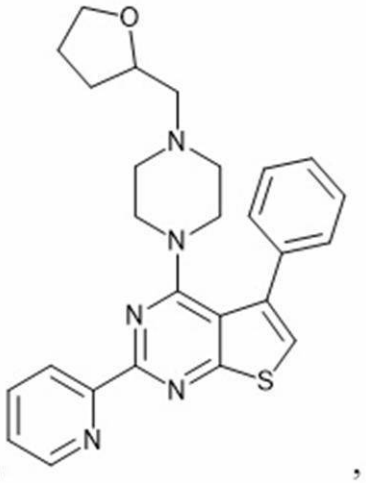
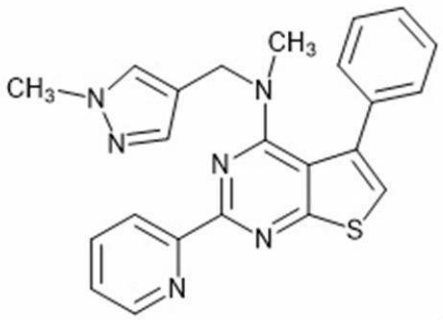
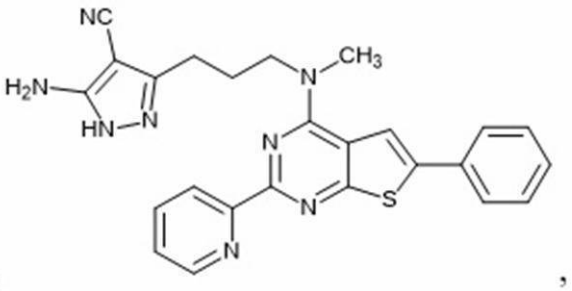
【化２１－１】



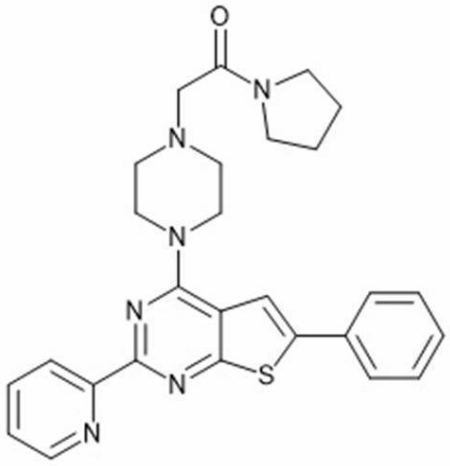
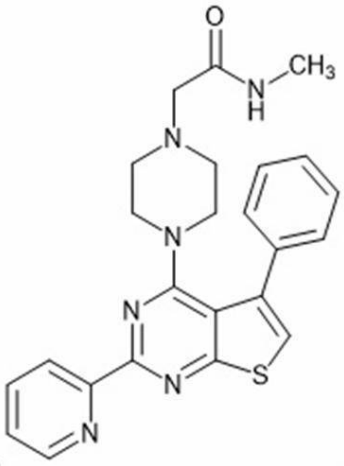
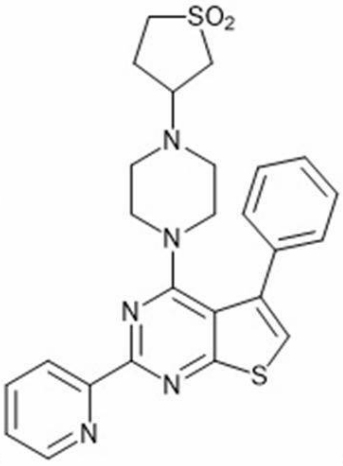
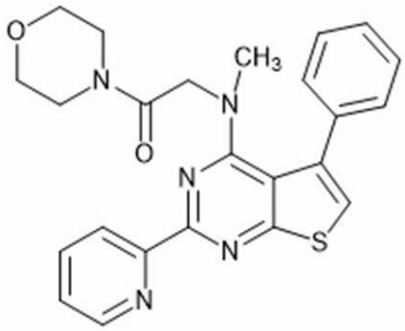
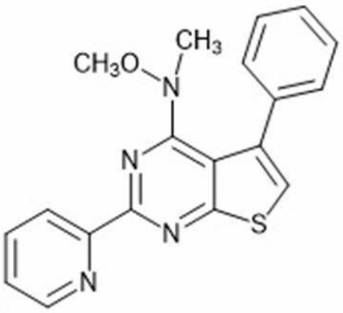
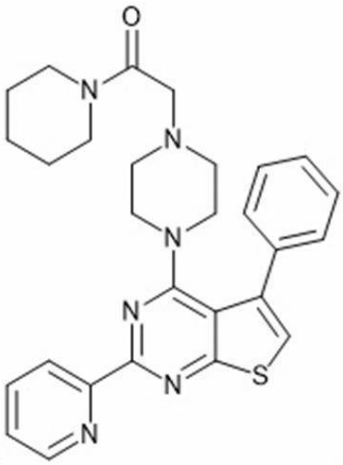
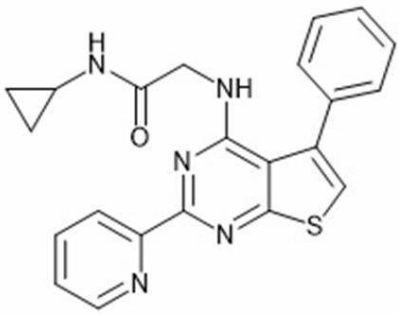
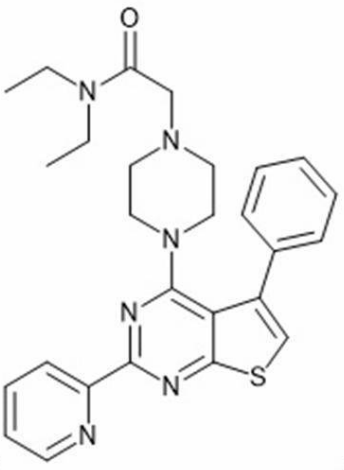
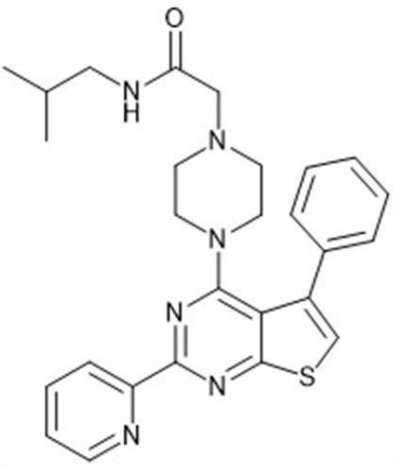
【化２１－２】



【化２１－３】


,

,

,

,

,

,

,

【化２１－４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

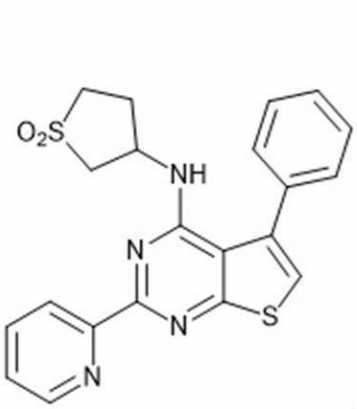
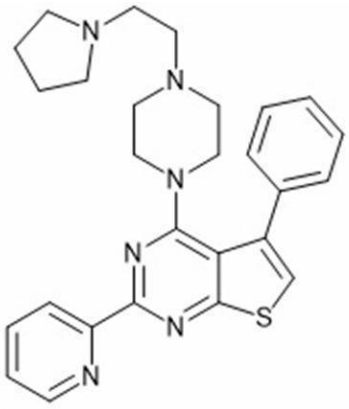
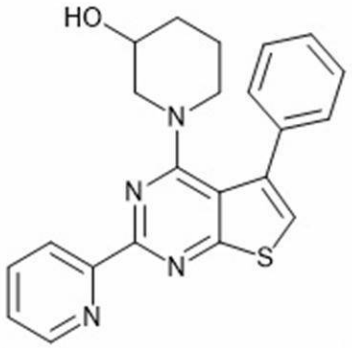
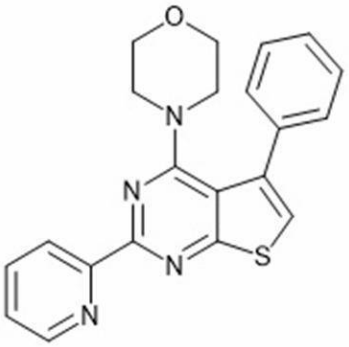
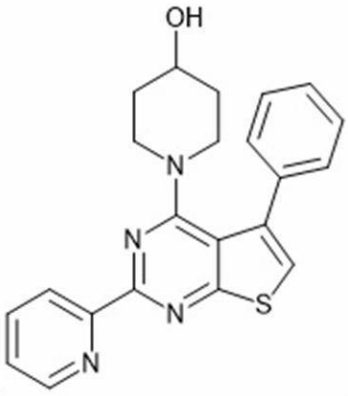
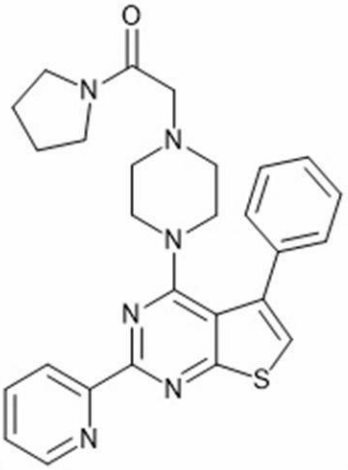
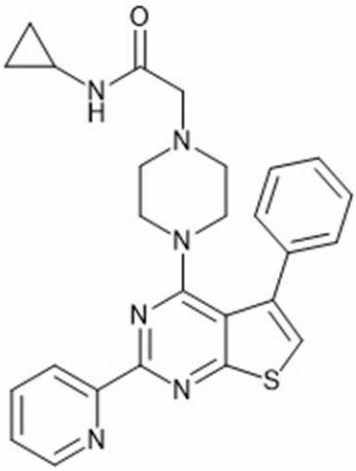
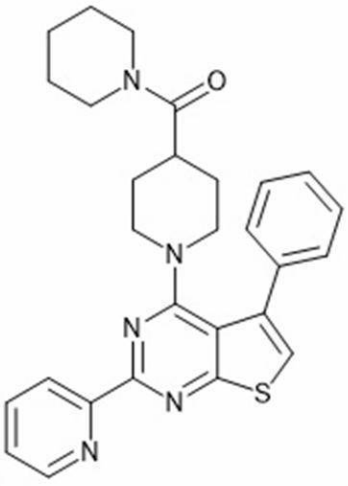
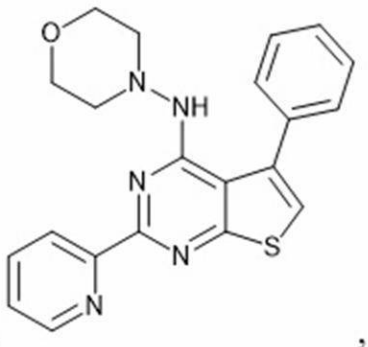
20

30

40

50

【化２１－５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

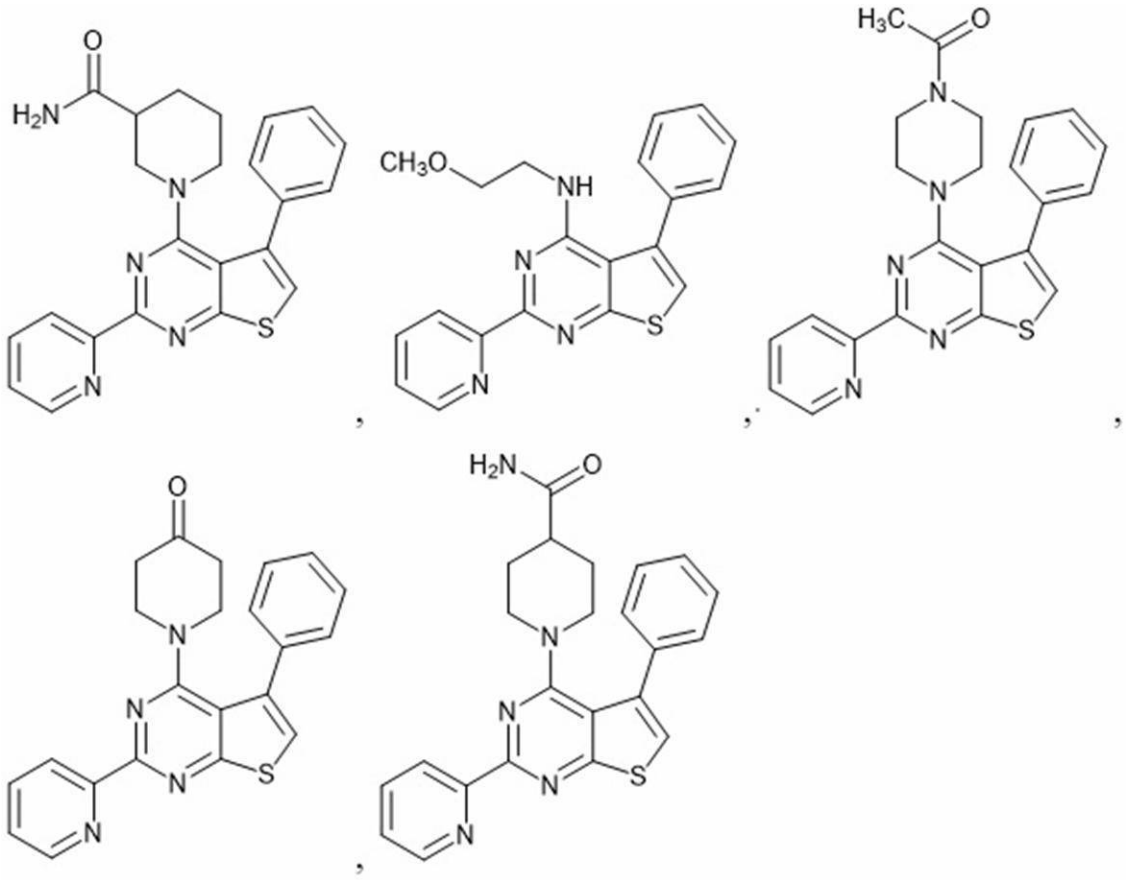
20

30

40

50

【化２１－６】



、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される化合物を含む、組成物。

【請求項６】

前記対象が、がん、炎症性疾患、ラソパシーおよび線維性疾患を有する、請求項４に記載の組成物。

【請求項７】

前記対象における前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能の阻害は、前記対象におけるがん、炎症性疾患、ラソパシーもしくは線維性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、請求項４に記載の組成物。

【請求項８】

前記がんが、血液癌、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、または膠芽腫である、請求項６または７に記載の組成物。

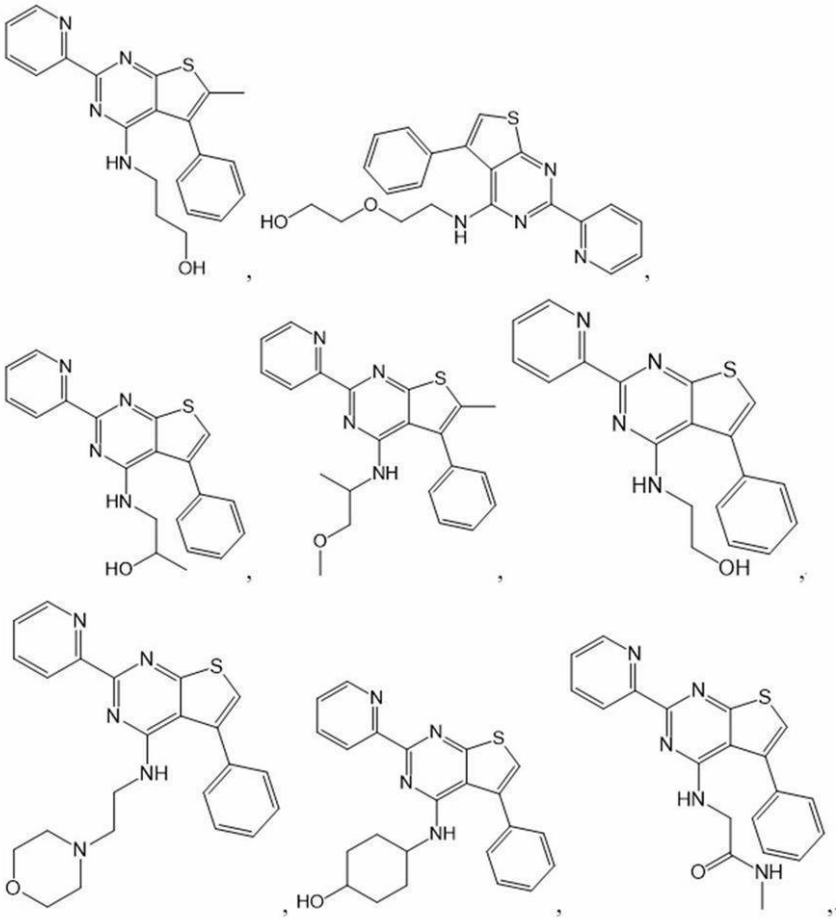
【請求項９】

前記炎症性疾患が、胃炎、住血吸虫症、胆管炎、慢性胆嚢炎、骨盤炎症性疾患、慢性子宮頸部炎、骨髄炎、炎症性腸疾患、逆流性食道炎、バレット食道、膀胱炎症（膀胱炎）、石綿症、珪肺症、歯肉炎、扁平苔癬、膵炎、プロテアーゼ変異、硬化性苔癬、唾液腺炎、気管支炎、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、アルツハイマー病（ＡＤ）、強直性脊椎関節炎、関節炎（変形性関節症、関節リウマチ（ＲＡ）、乾癬性関節炎）、喘息、アテローム性動脈硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛、肝炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、全身性狼瘡、エリテマトーデス（ＳＬＥ）、腎炎、パーキンソン病、または潰瘍性大腸炎である、請求項６または７に記載の組成物。

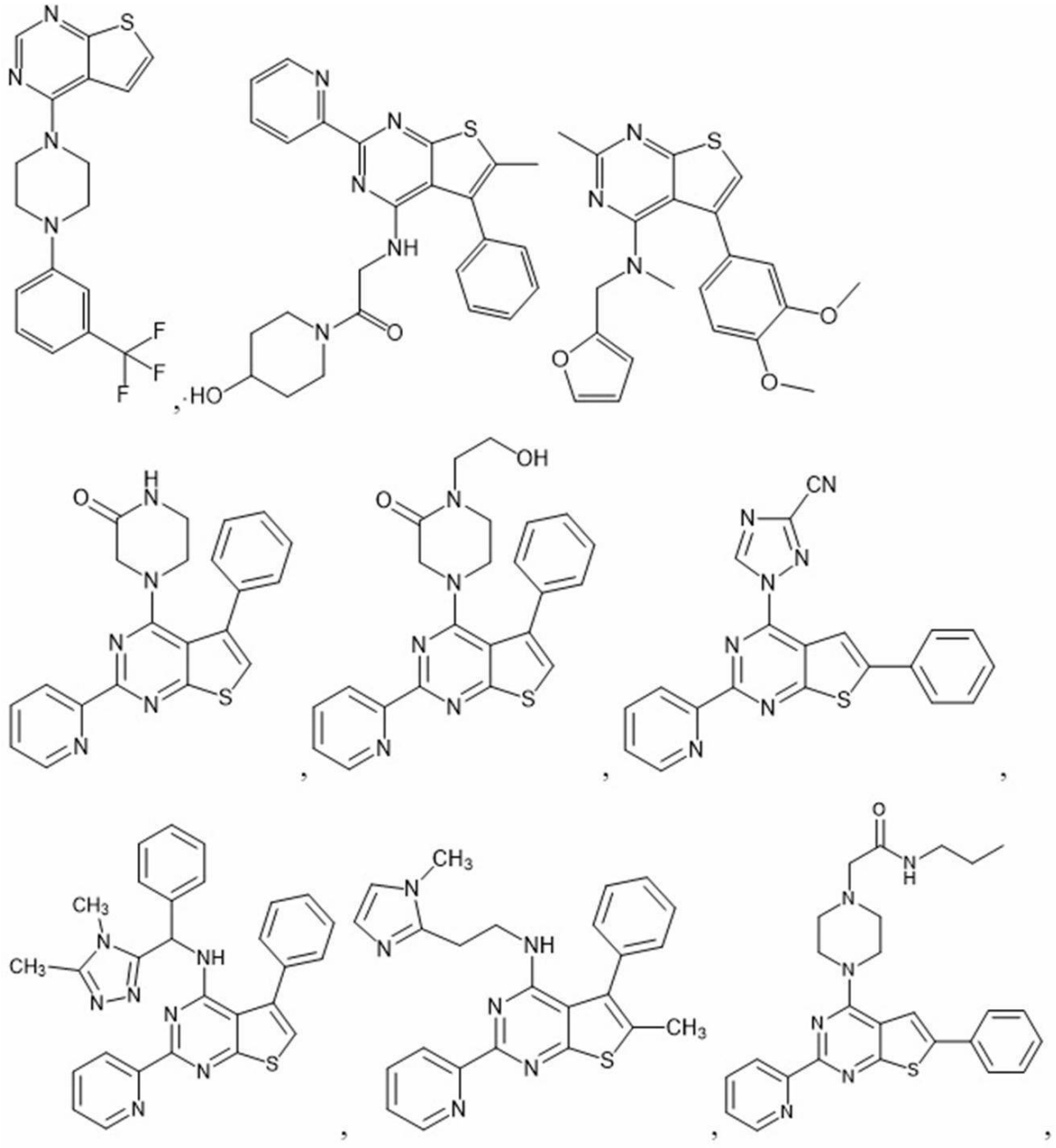
【請求項１０】

前記ラソパシーが、神経線維腫症１型、ヌーナン症候群、またはコステロ症候群である、請求項６または７に記載の組成物。

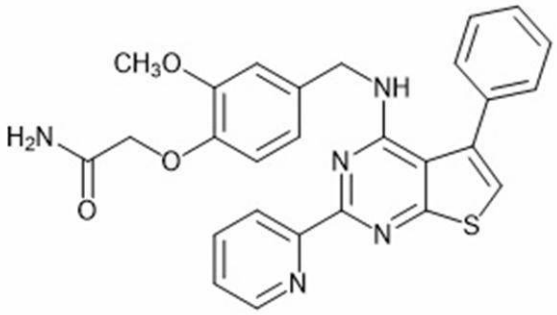
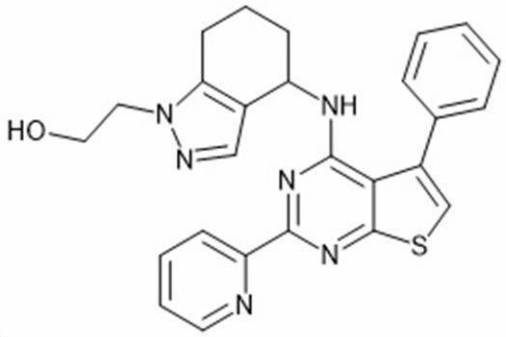
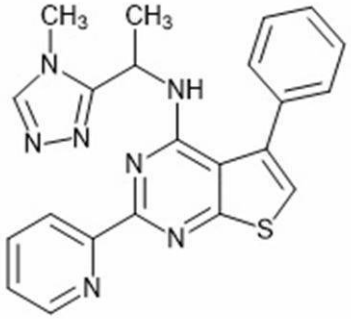
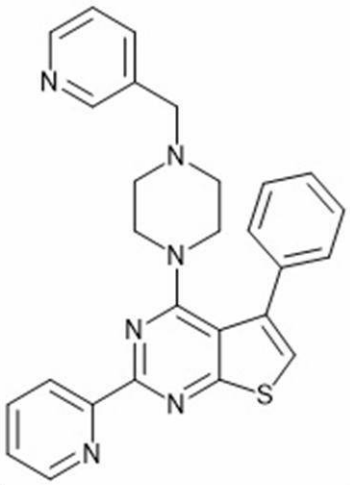
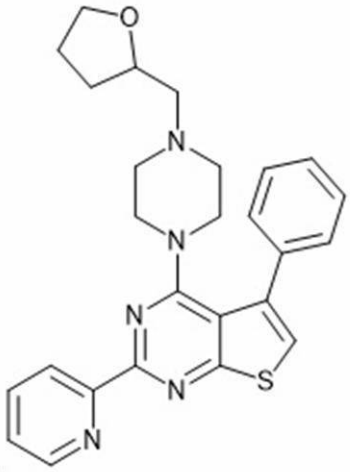
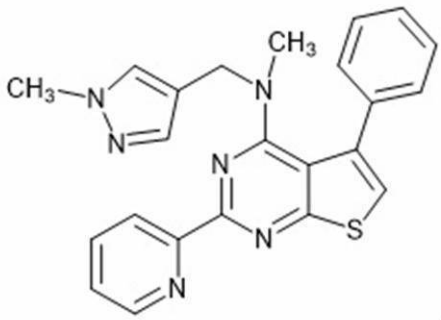
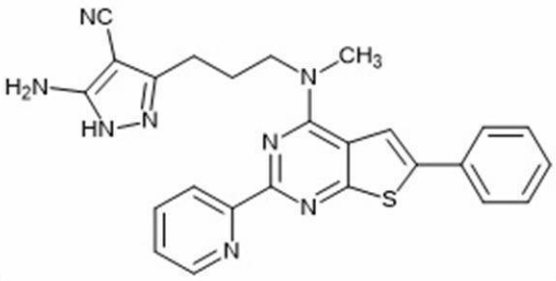
【請求項１１】
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーが、Ｒａｓタンパク質である、請求項４～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記化合物が、無細胞アッセイにおいて２０μＭで２５％を超える阻害で前記Ｒａｓタンパク質のＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰ結合を阻害する、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
前記Ｒａｓタンパク質が、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳもしくはＮＲＡＳ、またはこれらの変異体である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１４】
前記化合物が、前記Ｒａｓタンパク質のＧＴＰ結合ドメインに対して１０マイクロモル未満の結合親和性（Ｋｄ）を有する、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１５】
前記Ｒａｓタンパク質が、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳもしくはＮＲＡＳ、またはこれらの変異体である、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１６】
細胞において、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害するインビトロ方法であって、前記細胞を、請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む、方法。
【請求項１７】
細胞において、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害するインビトロ方法であって、前記細胞を、
【化２１－１】



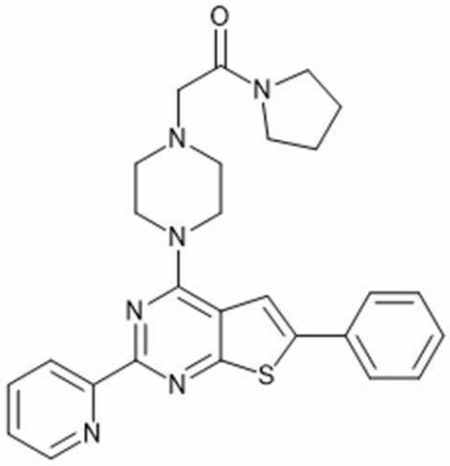
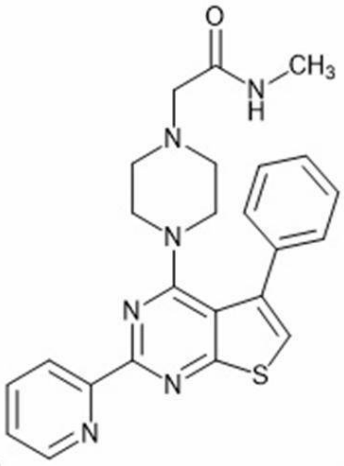
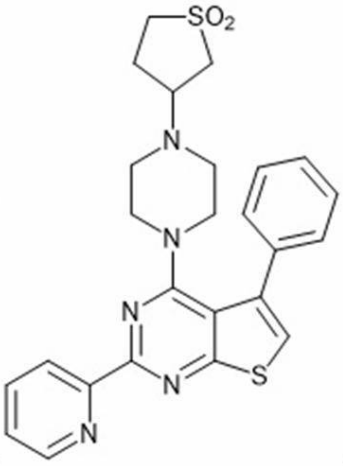
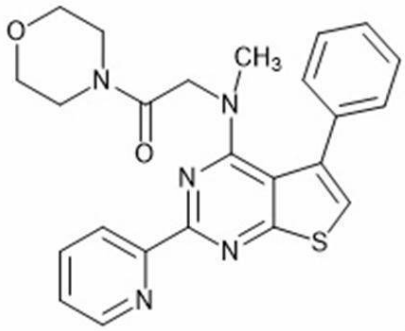
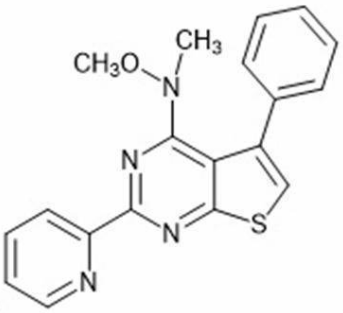
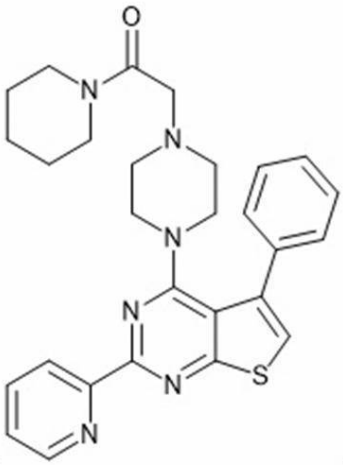
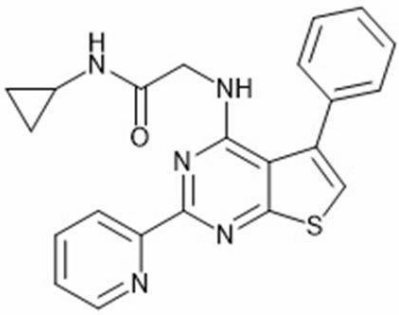
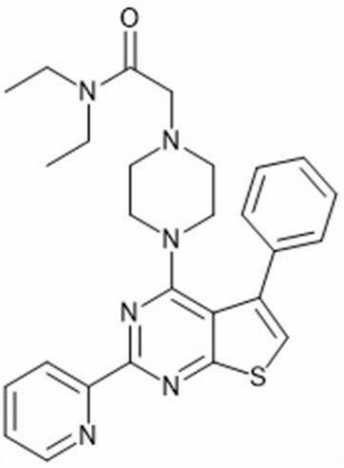
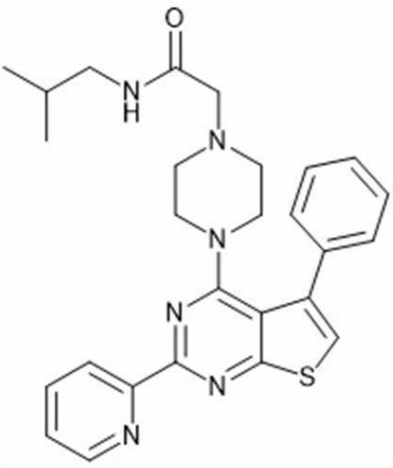
【化２１－２】



【化２１－３】


,

,

,

,

,

,

,

【化２１－４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

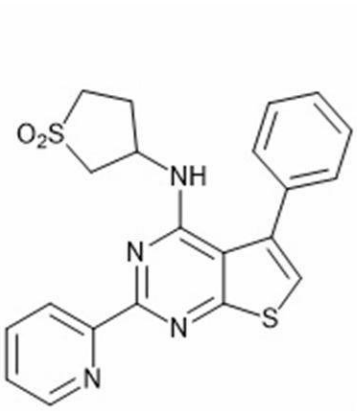
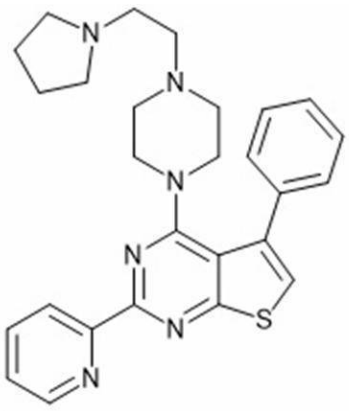
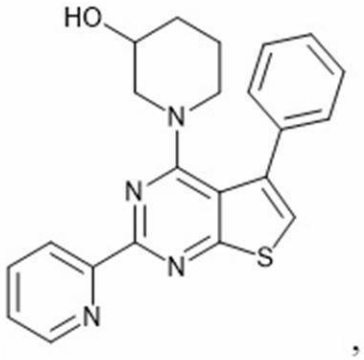
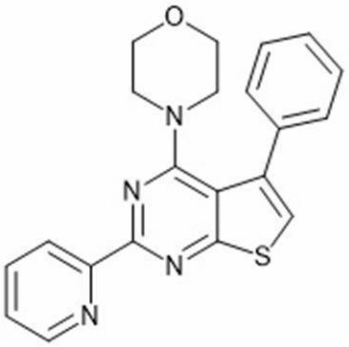
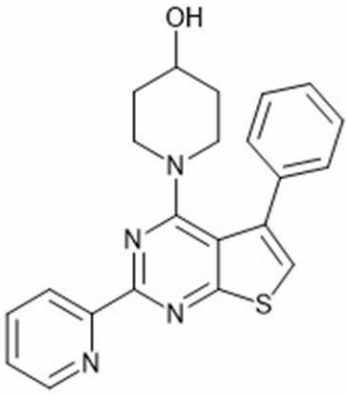
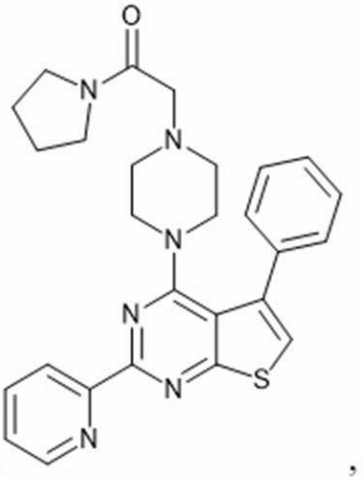
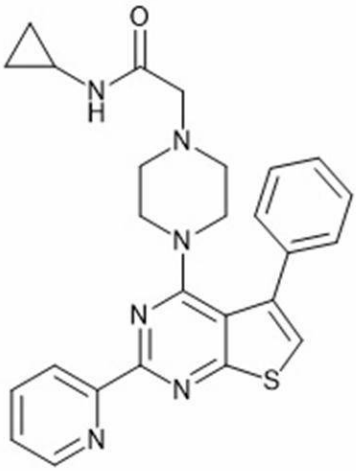
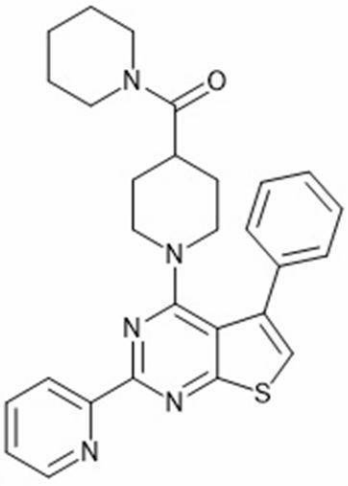
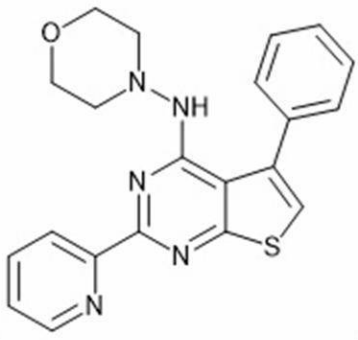
20

30

40

50

【化２１－５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

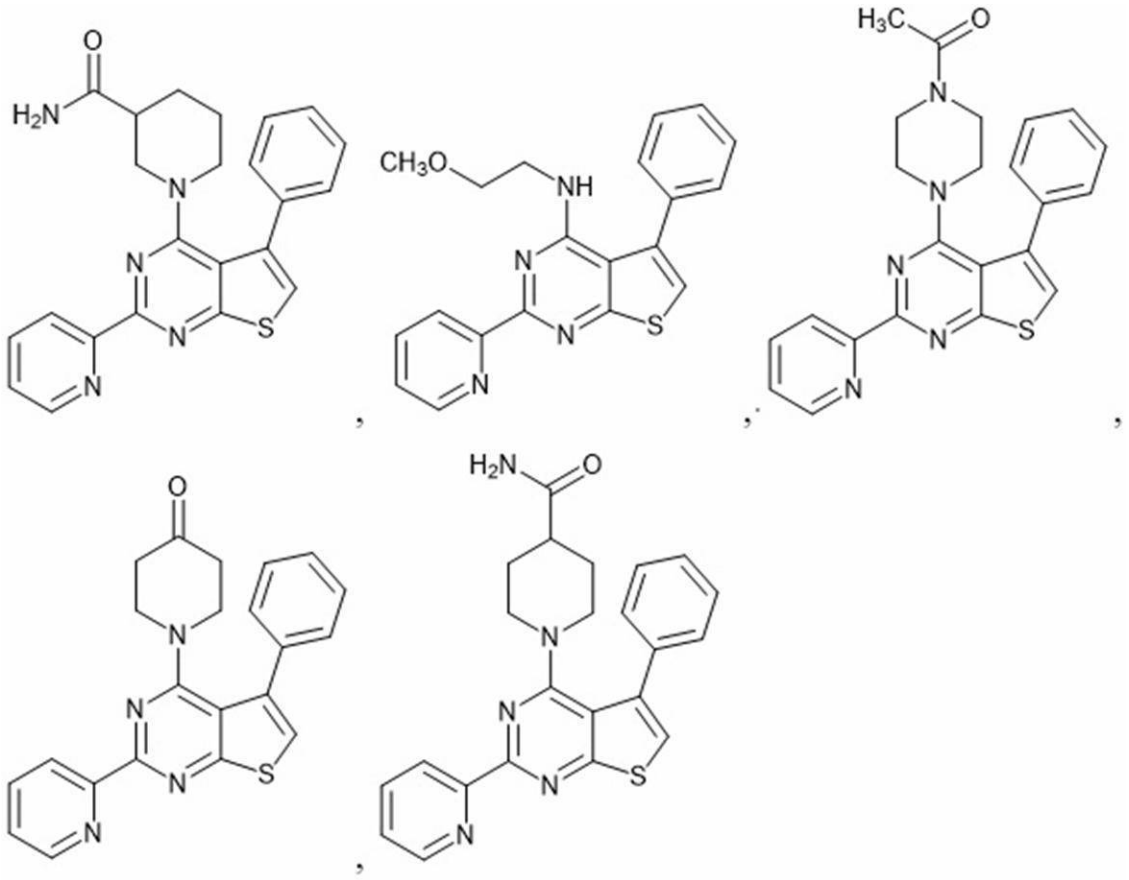
20

30

40

50

【化２１－６】



からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む、方法。

【請求項１８】

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーが、Ｒａｓタンパク質である、請求項１６または１７に記載の方法。

【請求項１９】

前記対象が、がん、炎症性疾患、ラソパシーおよび線維性疾患を有する、請求項５に記載の組成物。

【請求項２０】

前記対象における前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能の阻害は、前記対象におけるがん、炎症性疾患、ラソパシーもしくは線維性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、請求項５に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０１７年６月２１日に出願された米国仮特許出願第６２／５２３，１１４号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本明細書では、タンパク質のＲａｓスーパーファミリーのＲａｓ、Ｒａｃ、Ｒｈｏ、及びＣｄｃ４２メンバーが関与する異常なＲａｓシグナル伝達に起因するがん、炎症性疾患、ラソパシー、及び線維性疾患を、これらの分子のＧＴＰ結合ドメインへの化合物の結合を介して治療するための組成物及び方法が提供される。

【背景技術】

【０００３】

がんの病理生物学

がんは、所与の正常組織から誘導された異常細胞の数の増加、これらの異常細胞による隣接組織の浸潤、または所属リンパ節及び離れた部位への悪性細胞のリンパもしくは血液媒介拡散を主な特徴とする。臨床データ及び分子生物学的研究は、がんが小さな新生物発生前変化から始まる多段階プロセスであり、これは、所定の条件下で新生物形成に進行し得ることを示している。新生物性病変は、特に新生物細胞が宿主の免疫的監視から逃れる条件下で、クローン的に進化し、浸潤、成長、転移、及び不均一性についての増大する能力を発達させ得る。（Ｒｏｉｔｔ，Ｉ．，Ｂｒｏｓｔｏｆｆ，Ｊ．ａｎｄ Ｋａｌｅ，Ｄ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１７．１－１７．１２（３ｒｄ ｅｄ．，Ｍｏｓｂｙ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ．，１９９３））

【０００４】

腫瘍成長の様々な段階は一般に次のように説明され得る：

【０００５】

ａ）正常な集団内の細胞が、その増殖する傾向を拡大する遺伝子変異を維持する場合、腫瘍の進展が開始する。

【０００６】

ｂ）そのような遺伝的に変化した細胞及びそれらの子孫は正常に見え続けるが、それらは過剰に増殖し、過形成と称される状態に至る。変化した細胞はまた、それらに対する免疫系の反応を含むがこれらに限定されない、それらの局所的な細胞及び細胞外環境の変化を引き起こすシグナル伝達因子または他の分子を分泌し得る。そのような環境的効果は、今度は、変化した細胞の生存率、増殖、及びさらなる変異に影響を及ぼし得る。しばらくすると（数か月または数年）、これらの変化した細胞のごく一部が、その後の細胞成長の制御の喪失及びそれらの環境に対するさらなる潜在的影響を伴って追加的な変異を維持し得る。

【０００７】

ｃ）これらの細胞の子孫は、過剰に増殖するだけでなく、形状及び配向が異常に見える。組織はこの時点で異形成と称される状態を示すと言われている。しばらくすると、１つ以上の追加的な変異が、細胞の挙動及びそれらの環境に対する細胞の影響をさらに変化させ得る。

【０００８】

ｄ）影響を受け、遺伝的に変化した細胞は、成長及び外観がさらにより異常になる。腫瘍塊が組織間の境界を通って浸潤しない場合、それはインサイチュ腫瘍と称される。この腫瘍は無期限に閉じ込められたままとなり得るが、一部の細胞はさらに多くの変異を獲得し得る。

【０００９】

ｅ）遺伝的変化により腫瘍塊が下層組織の浸潤を開始し、細胞を血液またはリンパ液に放出することが可能になると、悪性または浸潤性腫瘍が生じる。不良細胞は、身体全体に新たな腫瘍遺伝子座（転移）を導入し得る。

【００１０】

転移は、浸潤－転移カスケードと称される多段階の細胞生物学的プロセスの最終産物を表し、これは、解剖学的に離れた臓器部位へのがん細胞の播種及びそれらのその後の異組織微小環境への適応が関与する。これらの事象の各々は、腫瘍細胞内の遺伝的及び／またはエピジェネティックな変化の獲得及び非新生物性間質細胞の共存によって進行し、これらは一緒に巨視的転移を生成するのに必要な形質を初期の転移細胞に与える。（Ｖｏｌａｓｔｙａｎ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，２０１１，ｖｏｌ．１４７，２７５－２９２）

【００１１】

膨大な種類のがんが全身の種々の組織に影響を及ぼし、このことは医学文献に詳細に記載されている。ヒトのがんの８５％超は、癌腫、肉腫及びリンパ腫を含む固形腫瘍である。種々の種類の固形腫瘍は、それらを形成する細胞の種類にちなんで命名される。例には、肺、結腸、直腸、膵臓、前立腺、乳房、脳、及び腸のがんが含まれる。他のヒトの腫瘍

は、免疫細胞及び他の血液細胞の形成に関与する細胞に由来し、白血病及び骨髄腫を含む。
【００１２】
がんの発生率は、一般集団が高齢化するにつれて、新しいがんが発生するにつれて、及び感受性のある集団が増大するにつれて上昇し続けている。そのため、がんを有する対象を治療するために使用され得る新しい方法及び組成物に対する多大な需要が存在する。
【００１３】
がんを治療する方法
現在のがん療法は、患者における新生物細胞を根絶するために手術、化学療法、ホルモン療法、生物学的療法、標的療法、免疫療法及び／または放射線治療を含み得る（例えば、Ｓｔｏｃｋｄａｌｅ，１９９８，Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，ｖｏｌ．３，Ｒｕｂｅｎｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｆｅｄｅｒｍａｎ，ｅｄｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １２，Ｓｅｃｔｉｏｎ ＩＶ；及びＢａｕｄｉｎｏ ＴＡ “Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ｔｈｅ Ｎｅｘｔ Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ”，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｅｃｈｎｏｌ．２０１５；１２（１）：３－２０を参照されたい）。
【００１４】
そのような療法は、独立してまたは組み合わせて使用され得る。療法の選択は、がんの病歴及び性質、患者の状態、ならびに、状況下では、考慮される治療剤及び方法の予期される効力及び有害作用に依存する。
【００１５】
化学療法に関しては、様々な化学療法剤及び種々のがんの治療に利用可能なそのような薬剤の送達方法が存在する。ほとんどの第一世代の化学療法剤は、腫瘍特異的ではなく、広範な全身作用を有し、毒性があり、重度の吐き気、骨髄抑制、及び免疫抑制を含む重大でしばしば危険な副作用を引き起こし得る。
【００１６】
また、化学療法剤の組み合わせを投与しても、多くの腫瘍細胞は化学療法剤に対して耐性であるか、または耐性になる。実際、治療プロトコルで使用される特定の化学療法剤に耐性の細胞は、それらの薬剤が特定の治療で使用される薬物のものとは異なるメカニズムによって作用する場合であっても、他の薬物に耐性があることがしばしば判明している。この現象は多剤耐性と呼される。薬物耐性のため、多くのがんは、標準的な化学療法の治療プロトコルに難治性を示す。
【００１７】
それ故、がんを治療、予防及び管理するための代替的な化合物、組成物及び方法に対するかなりの必要性が存在する。
【００１８】
さらに、外科的切除及び補助療法は十分に限定された原発腫瘍を治癒し得るが、転移性疾患は、その全身的性質及び既存の治療剤に対する散在性腫瘍細胞の耐性のために大部分は不治である。このことは、がんによる死亡の９０％超が、これらの悪性病変が発生する原発腫瘍ではなく、転移に起因する理由を説明している。
【００１９】
炎症性疾患の病理生物学
炎症は、免疫細胞、血管及び分子メディエーターが関与する、病原体、損傷細胞、または刺激物などの有害な刺激に対する生体組織の複雑な保護的生物学的反応である。炎症の機能は、細胞損傷の初期の原因を排除し、元の傷害及び炎症プロセスから損傷した壊死細胞及び組織を取り除き、組織修復を開始することである。（Ｆｅｒｒｅｒｏ－Ｍｉｌｉａｎｉ Ｌ，Ｎｉｅｌｓｅｎ ＯＨ，Ａｎｄｅｒｓｅｎ ＰＳ，Ｇｉｒａｒｄｉｎ ＳＥ；Ｎｉｅｌｓｅｎ；Ａｎｄｅｒｓｅｎ；Ｇｉｒａｒｄｉｎ （Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２００７）Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７）
【００２０】
炎症は、急性または慢性のいずれかに分類される。急性炎症は、有害な刺激に対する身

体の初期の反応であり、血液から傷害組織への血漿及び白血球（特に顆粒球）の運動の増加によって達成される。一連の生化学的事象が伝播し、炎症反応を成熟させ、これには、局所血管系、免疫系、及び傷害組織内の様々な細胞が関与する。

【００２１】

慢性炎症として知られる長期の炎症は、炎症プロセスからの組織の同時破壊及び治癒を特徴とする。それは、単核細胞などの炎症部位に存在する種類の細胞の進行性変化、ならびにＴＮＦ－α、ＩＬ－６、及びＣＲＰなどのサイトカインの全身濃度の増加をもたらす。（Ｐｅｔｅｒｓｅｎ，Ａ．Ｍ．；Ｐｅｄｅｒｓｅｎ，Ｂ．Ｋ．（２００５）．Ｊ Ａｐｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．９８（４）：１１５４－１１６２）

【００２２】

多くのタンパク質が炎症に関与している。それらのいずれもが、それらの正常な機能及び発現を損なうか、そうでなければ調節不全にし得る遺伝子変異の影響を受けやすい。

【００２３】

炎症性疾患を治療する方法

炎症性疾患を治療するために小分子及び生物製剤の両方が使用される。しかしながら、ほとんどの治療は主に緩和的である。

【００２４】

慢性炎症性疾患を機械的に低減し得る治療を見つけるために明らかな満たされていない医学的必要性が残っている。

【００２５】

線維性疾患の病理生物学

線維症、すなわち、瘢痕組織を構成する細胞外マトリックス分子の蓄積は、組織傷害の一般的結果である。肺線維症、腎線維症、及び肝硬変は、満たされていない大きな医学的必要性を全体的に表す一般的な線維性疾患の一部である。（Ｆｒｉｅｄｍａｎ ＳＬ，Ｓｈｅｐｐａｒｄ Ｄ，Ｄｕｆｆｉｅｌｄ ＪＳ，Ｖｉｏｌｅｔｔｅ Ｓ．Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ Ｊａｎ９；５（１６７）

【００２６】

線維形成のメカニズムは、炎症及び他の経路を含み、一般に、上皮細胞、線維芽細胞、内皮細胞、及びマクロファージを含む罹患細胞のアクチン細胞骨格の再組織化が関与する。

【００２７】

アクチンフィラメントの集合及びアクトミオシンの収縮は、セリン／トレオニンキナーゼのＲｈｏ関連コイルドコイル形成プロテインキナーゼ（ＲＯＣＫ）ファミリー（ＲＯＣＫ１及びＲＯＣＫ２）によって指示され、それ故、Ｒｈｏは線維形成と関連している。

【００２８】

組織線維症は、罹患率及び死亡率の第１の原因である。米国での死亡の４５％は、線維性障害に起因している。（Ｗｙｎｎ ＴＡ．“Ｆｉｂｒｏｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ ｔｈｅ ＴＨ１／ＴＨ２ Ｐａｒａｄｉｇｍ．”Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２００４ Ａｕｇ：４（８）：５８３－５９４．）治療は一般に緩和的である。

【００２９】

特発性肺線維症（ＩＰＦ）は、進行性の肺瘢痕、短い生存期間中央値、及び限られた治療オプションを特徴とし、新しい薬理療法の必要性が非常に高まっている。それは、肺上皮への反復的な環境的傷害から生じると考えられている。

【００３０】

がん、炎症、及び線維性疾患の標的療法

標的療法は、個人の遺伝子及びタンパク質に関する情報を使用して疾患を予防、診断、及び治療する医療の一形態である精密医療とも称されるものの土台である。そのような治療法は、「分子標的薬」、「分子標的療法」、または同様の名称で呼ばれることがある。それらを発見するプロセスは、しばしば「合理的薬物設計」と称される。

【００３１】

所定のエンドポイントまたは細胞機能につながる細胞内の分子間の一連の作用は、分子

経路と称される。

【００３２】

分子標的薬は、経路内の特定の標的分子、または構造的に関連する一連の標的分子と相互作用し；それ故、疾患関連プロセスなどのその経路のエンドポイント効果を調節し；それ故、治療的利益をもたらす。

【００３３】

分子標的薬は、小分子または生物製剤、通常は抗体であり得る。それらは、単独でまたは他の治療剤及び方法と組み合わせて有用であり得る。

【００３４】

それらは、特定の分子、または関連する一連の分子を標的とし、通常はそれらの他の分子との相互作用を最小にするように設計されているので、標的治療法は、より少ない有害な副作用を有し得る。

【００３５】

標的抗がん薬は、広く言えば、がんの成長、進行、抑制もしくは排除の欠如、または拡散に関与する特定の分子または構造的に関連する一連の分子（全体として「分子標的」）と相互作用することによってがんの成長及び拡散を阻止する。そのような分子標的は、例えば、限定されないが、シグナル変換、遺伝子発現調節、アポトーシス誘導もしくは抑制、血管新生阻害、または免疫系調節を含む１つ以上の細胞機能に関与するタンパク質または遺伝子を含み得る。

【００３６】

いくつかの場合では、標的がん治療法の開発は、がん細胞には存在するが正常細胞には存在しない、またはがん細胞に豊富に存在するか、もしくはより高度に刺激される遺伝子またはタンパク質を同定すること（特に、それらががんプロセスに関与することが知られている場合）、及び次いでそれらの標的と相互作用し、所望の治療効果に関連する薬剤を発見することを含む。

【００３７】

標的がん療法は一般に、いくつかの点で標準的がん化学療法とは異なる：

ａ．標的療法は、それらの標的（複数可）と相互作用するように意図的に選択または設計される一方で、多くの標準的化学療法は、それらが細胞を死滅させることが一般に分かっているので同定された。

ｂ．標的療法は、がんに関連する特定の分子標的に作用することが意図されている一方で、ほとんどの標準的化学療法は、急速に分裂する全ての正常細胞及びがん細胞に作用する。しかしながら、それらはまた、知られているまたは時に知られていない他の分子との相互作用、いわゆる非標的効果を有し得る。

ｃ．ほとんどの標的療法は細胞増殖抑制性である（すなわち、それらは腫瘍細胞の増殖を阻止する）一方で、標準的化学療法剤は通常、細胞毒性である（すなわち、それらは腫瘍細胞を死滅させる）。しかしながら、抗体薬物複合体などの一部の標的療法は細胞毒性である。

【００３８】

標的療法のモノクローナル抗体（ｍＡｂｓ）及び標的小分子は、炎症性疾患のための治療として使用されている（Ｋｏｔｓｏｖｉｌｉｓ Ｓ，Ａｎｄｒｅａｋｏｓ Ｅ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．２０１４；１０６０：３７－５９）。特に、治療中の疾患が従来の技術のみを使用した療法に対して難治性である場合、それらは単独療法としてまたは他の従来の治療様式と組み合わせてのいずれかで使用される。

【００３９】

特発性肺線維症、肝線維症、及び全身性硬化症などの線維性障害のためのいくつかの治療は、炎症経路を標的としている。

【００４０】

Ｒａｓ ＧＴＰアーゼファミリー

タンパク質のＲａｓスーパーファミリーは、細胞表面受容体といくつかの細胞内シグナ

ル伝達カスケードの間のシグナルトランスデューサーとして作用する実質的なアミノ酸配列相同性を有する小さなＧＴＰアーゼである。これらの分子は、細胞の生存、増殖、運動性、及び細胞骨格組織化などのそのような必須の細胞機能の制御に関与している（Ｋａｒｎｏｕｂ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．，９：５１７－５３１（２００８）を参照されたい）。

【００４１】

研究では、主にアミノ酸配列相同性に基づいて、Ｒａｓスーパーファミリーの多数のサブファミリーが定義されてきた。これらのサブファミリーは、しばしば、クラスの最も一般的に研究されているメンバーに基づいて短縮された手法で称されている。

【００４２】

実質的な配列相同性を有するＲａｓスーパーファミリーの１つのサブファミリーのＧＴＰ結合ドメインは、一般的にＲａｓファミリーまたはＲａｓと称される。

【００４３】

３つの異なる遺伝子：Ｈ－Ｒａｓ（ハーベイ肉腫ウイルスがん遺伝子）、Ｎ－Ｒａｓ（神経芽細胞腫がん遺伝子）、ならびにスプライス変種Ｋ－Ｒａｓ４Ａ及びＫ－Ｒａｓ４Ｂ（キルステン肉腫ウイルスがん遺伝子）から発現されるＲａｓタンパク質の４つのアイソフォームが存在する（Ｋａｒｎｏｕｂ　ｅｔ　ａｌ．，ｓｕｐｒａを参照されたい）。

【００４４】

実質的な配列相同性を有するＲａｓスーパーファミリーの別のサブファミリーのＧＴＰ結合ドメインは、一般的にＲｈｏファミリーと称され、Ｒｈｏ、Ｒａｃ及びＣｄｃ４２と称されるタンパク質及びタンパク質の群を含む。

【００４５】

Ｒａｓの機能及び経路

全てのＲａｓアイソフォームは、ＧＤＰ／ＧＴＰ結合、ＧＴＰアーゼ活性、及びエフェクター相互作用に関与する領域の全てにおいて配列同一性を共有しており、機能的な冗長性を示唆している。しかしながら、研究では、各Ｒａｓアイソフォームは、正常な生理学的プロセス及び病因において他のＲａｓタンパク質とは異なる独自の手段で機能することが明らかに実証されている（Ｑｕｉｎｌａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ　Ｏｎｃｏｌ．，５：１０５－１１６（２００９））。

【００４６】

Ｒａｓタンパク質は、それぞれＧＴＰ及びＧＤＰの結合によって与えられる「オン」と「オフ」の配置間を循環する。生理学的条件下では、これらの２つの状態間の遷移は、ＧＴＰ交換のためにＧＤＰの交換を刺激することによってＲａｓタンパク質の活性化を促進するグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）によって、及びＲａｓを介したＧＴＰのＧＤＰへの加水分解を加速するＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＧＡＰ）によって制御される。

【００４７】

受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）、成長因子受容体、サイトカイン受容体及びインテグリンなどのいくつかの細胞表面受容体がＲａｓを活性化する。

【００４８】

活性化されると、Ｒａｓは、細胞の成長、分化、増殖、アポトーシス及び移動に影響を及ぼす「ＭＡＰＫ経路」（Ｒａｓ－ＲＡＦ－ＭＥＫ－ＭＡＰＫ／ＥＲＫ経路とも称される）のシグナル伝達を開始する。また、ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）、Ｒａｃ１　ＧＥＦ、及びＲａｌ－グアニンヌクレオチド解離刺激因子（ＧＤＳ）を含む他の分子経路と関連している。

【００４９】

ＭＡＰＫ経路は、キナーゼ間の一連の相互作用を通じて機能する。「オン」のＧＴＰ結合状態のＲａｓによって活性化されると、Ｒａｆ、ＭＬＫ、またはＴＡＫなどのＭＡＰＫキナーゼキナーゼ（ＭＡＰＫ３）は、ＭＥＫなどのＭＡＰＫキナーゼをリン酸化及び活性化し、これは次いで、ＥＲＫ１／２などの１つ以上のＭＡＰＫをリン酸化し、その活性を

増大させる。ＰＩ３Ｋは、生存、抗アポトーシス及び細胞周期などのいくつかの細胞機能に重要な細胞内シグナル伝達を制御するＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路の一部である。

【００５０】

Ｒａｓ機能不全は、重要な疾患及び疾患プロセスと因果関係がある

Ｒａｓ及びＭＡＰＫを含むその下流経路は、広く研究されてきた。それらは、所定のがん、炎症性疾患、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害、及び所定のラソパシーを含む様々な疾患と因果関係がある。

【００５１】

Ｒａｓ自体の変異活性化、上流のシグナル伝達を介した野生型タンパク質の過剰活性化、及びタンパク質の活性を終了させるために必要とされるＧＡＰ機能の喪失を含む異常なＲａｓ活性化に複数の別個の経路がある。

【００５２】

文献では、一年に１００万人の死亡がＫ－Ｒａｓの変異だけに起因している。（Ｆｒａｎｋ ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ.“Ｋ－Ｒａｓ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｓ ａ ｄｒｕｇ ｔａｒｇｅｔ.” Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ （Ｂｅｒｌｉｎ） ２０１６：９４：２５３－２５８）

【００５３】

Ｒａｓは、がん遺伝子として文献によく記載されている。Ｒａｓがん遺伝子は、モデル生物でがんを開始し得る。Ｒａｓ活性を阻止するか、またはＲａｓの特定の変異対立遺伝子を阻止する抗体を用いたマイクロインジェクションの研究；肺腺癌または膵臓癌のマウスモデルにおけるＫ－Ｒａｓの除去；及びＨ－Ｒａｓの除去は全て、マウスモデルで腫瘍の退縮をもたらす。

【００５４】

ヒトのがんの約３０％（Ｐｒｉｏｒ ＩＡ，Ｌｅｗｉｓ ＰＤ，Ｍａｔｔｏｓ Ｃ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１２ Ｍａｙ １５；７２（１０）：２４５７－６７）が、残基Ｇ１２、Ｇ１３及びＱ６１で最も頻繁な変異を有する変異したＲａｓタンパク質を有する。これらの発がん性変異は、ＧＴＰ加水分解の障害及びＲａｓ依存性の下流エフェクター経路の活性化の増加につながるＧＴＰ結合状態のＲａｓの蓄積をもたらす。

【００５５】

表１は、Ｋ－Ｒａｓ及びＮ－Ｒａｓ変異の頻度に関する最近のデータを、ヒトの悪性腫瘍の網羅的ではないが例示的なリストで要約している。

【表１】

表１

変異	腫瘍の種類	頻度
K-Ras	膵臓	71%
K-Ras	結腸	35%
K-Ras	小腸	35%
K-Ras	胆道	28%
K-Ras	子宮内膜	22%
K-Ras	肺	20%
N-Ras	皮膚(黒色腫)	20%
K-Ras	子宮頸部	19%
K-Ras	尿路	16%

Ｓｔｅｐｈｅｎ ＡＧ，Ｅｓｐｏｓｉｔｏ Ｄ，Ｂａｇｎｉ ＲＫ，ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ Ｆ．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ．２０１４ Ｍａｒ １７；２５（３）：２７２－８１。

【００５６】

Ｒａｓ変異体、及びいくつかの場合ではＲａｓの過剰活性化は、文献において、細胞増殖、ＤＮＡチェックポイントの完全性、複製ストレスに関連するクローン選択、アポトーシスの抑制、代謝再プログラミング、オートファジー、微小環境の再モデリング、免疫反応回避、及び転移プロセスを含む広範囲の重大ながん関連プロセスに関連している。種々の腫瘍タイプ及びがん発達のステージにわたるこれらの影響の詳細なメカニズム、相互依存性、及び頻度は、包括的に解明されていないままである。

【００５７】

文献において発がん性Ｒａｓに関連する増殖作用には、成長因子の転写上方制御；成長因子受容体発現の上方制御；増殖を促進するインテグリンの上方制御及び細胞静止に関連するものの下方制御；細胞周期の進入に必要な転写因子の上方制御；細胞周期の移行を介する加速；抗増殖性ＴＧＦβシグナル伝達の下方制御；サイクリン依存性キナーゼ阻害剤の抑制が含まれる。

【００５８】

ＭＡＰＫシグナル伝達は、ＫＲａｓ変異肺癌細胞においてプログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）の発現を増強することが示されており、それ故、Ｒａｓ変異は、がんに対する免疫反応の抑制に関連している。（Ｓｕｍｉｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，ＰＬＯＳ Ｏｎｅ ２０１６ Ｎｏｖｅｍｂｅｒ １５；ＤＯＩ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．０１６６６２６）抗ＰＤ－１及び抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、非小細胞肺癌を含む腫瘍に対する臨床活性を実証した。

【００５９】

Ｒａｓはまた、ＭＡＰＫ経路を通じて、様々な病理学的炎症状態の原因として関係している。ＥＲＫ１／２に加えて、ＭＡＰＫのＥＲＫ５、ｃ－Ｊｕｎ Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）及びｐ３８アイソフォームは、炎症反応に関与していることが示されてきた。（Ｈｕａｎｇ，ｅｔ ａｌ．２０１０，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｅｌｌ，１（３），２１８－２２６）

【００６０】

Ｒａｓは、以下を含む炎症性疾患と因果関係がある：身体障害の最も一般的な原因である（Ｈｏｏｔｍａｎ ＪＭ，Ｂｒａｕｌｔ ＭＷ，Ｈｅｌｍｉｃｋ ＣＧ，Ｔｈｅｉｓ ＫＡ，Ａｒｍｏｕｒ ＢＳ．Ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ ａｎｄ ｍｏｓｔ ｃｏｍｍｏｎ ｃａｕｓｅｓ ｏｆ ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ ａｍｏｎｇ ａｄｕｌｔｓ－Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ２００５，ＭＭＷＲ，２００９，５８（１６）：４２１－６）関節リウマチ（Ａｂｒｅｕ ＪＲ，ｄｅ Ｌａｕｎａｙ Ｄ，Ｓａｎｄｅｒｓ ＭＥ，Ｇｒａｂｉｅｃ ＡＭ，Ｓａｎｄｅ ｖａｎ ｄｅ ＭＧ，Ｔａｋ ＰＰ，Ｒｅｅｄｑｕｉｓｔ ＫＡ：Ｔｈｅ Ｒａｓ ｇｕａｎｉｎｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｅｘｃｈａｎｇｅ ｆａｃｔｏｒ ＲａｓＧＲＦ１ ｐｒｏｍｏｔｅｓ ｍａｔｒｉｘ ｍｅｔａｌｌｏｐｒｏｔｅｉｎａｓｅ－３ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｉｎ ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ｓｙｎｏｖｉａｌ ｔｉｓｓｕｅ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ Ｔｈｅｒ．２００９，１１：Ｒ１２１－１０．１１８６／ａｒ２７８５）；アテローム性動脈硬化症（Ｆｏｎａｒｏｗ Ｇ （２００３），Ｃｌｅｖｅ．Ｃｌｉｎ．Ｊ．Ｍｅｄ．７０：４３１－４３４）；クーロン病などの炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（Ｉｇｎａｃｉｏ ＣＳ，Ｓａｎｄｖｉｋ ＡＫ，Ｂｒｕｌａｎｄ Ｔ，Ａｎｄｒｅｕ－Ｂａｌｌｅｓｔｅｒ ＪＣ，Ｊ．Ｃｒｏｈｎｓ Ｃｏｌｉｔｉｓ，２０１７ Ｍａｒ １６．ｄｏｉ：１０）；潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、特発性肺線維症、若年性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎など。

【００６１】

Ｒａｓは、推定自己免疫性リンパ増殖性症候群（ＡＬＰＳ）患者のサブセットで最初に同定された非悪性臨床症候群であるＲａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害と因果関係がある。（Ｋａｔｈｅｒｉｎ Ｃａｌｖｏ，ｅｔ ａｌ．“ＪＭＭＬ ａｎｄ ＲＡＬＤ（Ｒａｓ－ｒｅｌａｔｅｄ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｌｅｕｋｏｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒ）：ｃｏｍｍｏｎ ｇｅｎｅｔｉｃ ｅｔｉｏｌｏｇｙ ｙｅｔ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｄｉｓｔｉｎｃｔ ｅｎｔｉｔｉｅｓ”Ｂｌｏｏｄ，２０１５ Ａｐｒ ３０；１２５（１８）：２７５３－２７５８）

【００６２】
異常なＲａｓシグナル伝達は、神経線維腫症１型、ヌーナン症候群、及びコステロ症候群を含むラソパシーのファミリーに因果関係がある。
【００６３】
治療分子標的としてのＲａｓ
前述の疾患の細胞ベース及び動物モデルにおけるＲａｓスーパーファミリーメンバーのシグナル伝達との干渉は、疾患プロセスを調節する。
【００６４】
それ故、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質、特にＲａｓ及び下流経路の要素は、標的治療法の開発のための理論的分子標的として長い間論述されてきた。理論的には、分子は、そのようなＲａｓシグナル伝達を妨害する可能性がある場合、異常なＲａｓシグナル伝達に関連する疾患における治療剤として機能する可能性がある。
【００６５】
理論的には、異常なＲａｓシグナル伝達を下方制御するメカニズムは、ＧＴＰを「オン」配置以外に留める手法でＧＴＰ結合を伴うＲａｓシグナル伝達プロセスの１つ以上の工程を妨害することであり得ると認識されていた。しかしながら、これは、広く受け入れられている２つの知見に基づいた理論上の概念であった一方で、達成することは可能ではないであろうことも科学界によって長い間認められていた。
【００６６】
ＧＴＰ及びＧＤＰは、１～２桁のピコモル濃度の親和性でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合することが分かっている。
【００６７】
ＧＴＰの細胞内濃度は、実質的にこの範囲を上回ることが分かっている。
【００６８】
ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに対するＧＴＰ及びＧＤＰの１～２桁のピコモル濃度の範囲の親和性に関する広く受け入れられている知見は、Ｒａｓと放射性標識されたＧＤＰ及びＧＴＰとの間の動力学的及びフィルター結合測定によって決定された（Ｆｅｕｅｒｓｔｅｉｎ Ｊ，Ｋａｌｂｉｔｚｅｒ ＨＲ，Ｊｏｈｎ Ｊ，Ｇｏｏｄｙ ＲＳ，Ｗｉｔｔｉｎｇｈｏｆｅｒ Ａ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１９８７ Ｊａｎ ２，１６２（１）：４９－５５；及びＪｏｈｎ Ｊ，Ｓｏｈｍｅｎ Ｒ，Ｆｅｕｅｒｓｔｅｉｎ Ｊ，Ｌｉｎｋｅ Ｒ，Ｗｉｔｔｉｎｇｈｏｆｅｒ Ａ，Ｇｏｏｄｙ ＲＳ．Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９０ Ｊｕｎ ２６，２９（２５）：６０５８－６５）。
【００６９】
これらの知見と一貫して、しばしばそれらを引用して、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインは、卓越した雑誌の論説、批評、及び研究論文において「薬物化不可（ｕｎｄｒｕｇｇａｂｌｅ）」であると広く受け入れられ、報告されている。（Ｐａｐｋｅ Ｂ，Ｄｅｒ ＣＪ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０１７ Ｍａｒ １７，３５５（６３３０）：１１５８－１１６３；Ｓｔｅｐｈｅｎ ＡＧ，Ｅｓｐｏｓｉｔｏ Ｄ，Ｂａｇｎｉ ＲＫ，ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ Ｆ，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ，２０１４ Ｍａｒ １７，２５（３）：２７２－８１；及びＯｓｔｒｅｍ ＪＭ，Ｓｈｏｋａｔ ＫＭ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．，２０１６ Ｎｏｖ，１５（１１）：７７１－７８５）
【００７０】
したがって、標的Ｒａｓ治療法に関する研究は、ＧＴＰ結合部位以外のＲａｓタンパク質のドメインに焦点が当てられている。これらには、例えば、細胞膜の内側へのＲａｓ結合を防止するファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（ＦＴＩ）、及び交換因子ＳＯＳまたは下流エフェクターとのＲａｓの相互作用と競合する分子が含まれる。
【００７１】
それ故、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰ結合と競合するための分子を開発することはできないと考えられてきた。しかしながら、それをする化合物は、その分野における必要性を満たすであろう。

【００７２】
Ｒｈｏファミリーの機能及び経路
Ｒａｓスーパーファミリーの Ｒｈｏサブファミリーには現在、およそ２２個のタンパク質が含まれており、そのほとんどは、科学者が一般的にＣｄｃ４２、Ｒａｃ、及びＲｈｏと称されるものを含むサブグループに分けている。（Ｂｏｕｒｅｕｘ Ａ，Ｖｉｇｎａｌ Ｅ，Ｆａｕｒｅ Ｓ，Ｆｏｒｔ Ｐ （２００７）．‘‘Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｈｏ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ｒａｓ－ｌｉｋｅ ＧＴＰａｓｅｓ ｉｎ ｅｕｋａｒｙｏｔｅｓ’’．Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ Ｅｖｏｌ ２４（１）：２０３－１６）。
【００７３】
Ｒｈｏサブファミリーの最も一般的に研究される３つのメンバーは、Ｃｄｃ４２、Ｒａｃ１、及びＲｈｏＡである。
【００７４】
Ｃｄｃ４２グループには、Ｃｄｃ４２、ＴＣ１０、ＴＣＬ、Ｃｈｉｐ、及びＷｒｃｈ－１が含まれる。
【００７５】
Ｒａｃグループには、Ｒａｃ１、Ｒａｃ２、Ｒａｃ３、及びＲｈｏＧが含まれる。
【００７６】
ＲｈｏＡグループには、ＲｈｏＡ、ＲｈｏＢ、及びＲｈｏＣが含まれる。
【００７７】
Ｃｄｃ４２、Ｒａｃ、またはＲｈｏグループに含まれない他のＲｈｏサブファミリーのＧＴＰアーゼには、ＲｈｏＥ／Ｒｎｄ３、ＲｈｏＨ／ＴＴＦ、Ｒｉｆ、ＲｈｏＢＴＢ１、ＲｈｏＢＴＢ２、Ｍｉｒｏ－１、Ｍｉｒｏ－２、ＲｈｏＤ、Ｒｎｄ１、及びＲｎｄ２が含まれる。
【００７８】
他のＲａｓスーパーファミリータンパク質のように、Ｒｈｏサブファミリーの ＧＴＰアーゼは、それぞれＧＴＰ及びＧＤＰの結合によって与えられる「オン」と「オフ」の配置間を循環する。生理学的条件下では、これらの２つの状態間の遷移は、ＧＤＰの放出及びＧＴＰの結合を刺激することによってＲｈｏサブファミリータンパク質の活性化を促進するグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）によって、ならびにＲｈｏサブファミリーメンバーを介したＧＴＰのＧＤＰへの加水分解を加速するＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＧＡＰ）によって制御される。グアニンヌクレオチド解離阻害因子（ＧＤＩ）タンパク質は、Ｒｈｏタンパク質と大きな複合体を形成し、膜内及びサイトゾルへの拡散を防止するのを助け、それ故、アンカーとして機能し、Ｒｈｏ活性化の厳密な空間的制御を可能とする。
【００７９】
Ｒｈｏサブファミリーメンバーは、細胞骨格組織化、細胞の極性、移動、転写及び増殖、ならびに、より詳細には、膜及び小胞輸送、細胞周期、微小管安定性、アクチン膜結合、アクチン重合、ミオシンリン酸化、ＡＰＩ依存性遺伝子発現、細胞接着、細胞収縮性、細胞接着、及びＭＴＯＣ配向に広く関与する非常に多数の下流経路に影響を及ぼす細胞内タンパク質である。（Ｍａｒｔｉｎ Ｓｃｈｗａｒｔｚ．“Ｒｈｏ Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ ａｔ ａ Ｇｌａｎｃｅ．” Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ．２００４：（１１７：ｐｐ．５４５７－５４５８）．及び（Ｂｕｓｔｅｌｏ ＸＲ，Ｓａｕｚｅａｕ Ｖ，Ｂｅｒｅｎｊｅｎｏ ＩＭ （２００７）．‘‘ＧＴＰ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｈｏ／Ｒａｃ ｆａｍｉｌｙ：ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｅｆｆｅｃｔｏｒｓ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ｖｉｖｏ’’ＢｉｏＥｓｓａｙｓ．２９ （４）：３５６－３７０）。
【００８０】
Ｒｈｏファミリーの機能不全は、重要な疾患と因果関係がある
Ｒｈｏサブファミリー ＧＴＰアーゼは、制限のない増殖潜在性の獲得、アポトーシスからの生存及び回避、血管新生、組織浸潤、運動性、ならびに転移の確立を含む、がんの発

生及び進行のほとんどの段階に寄与することが報告されている。（Ｍａｔｔｅｏ Ｐａｒｒｉ ａｎｄ Ｐａｏｌｏ Ｃｈｉａｒｕｇｉ．“Ｒａｃ ａｎｄ Ｒｈｏ ＧＴＰａｓｅｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ Ｍｏｔｉｌｉｔｙ Ｃｏｎｔｒｏｌ．” Ｃｅｌｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ．２０１０（８：２３））

【００８１】

高いＲｈｏサブファミリータンパク質レベルは頻繁に、ヒトの腫瘍に関連している。高いＲｈｏＡレベルは、ヒトの肝臓、皮膚、結腸、卵巣、膀胱、胃、食道の扁平上皮細胞、精巣、及び乳癌に関連している。高いＲｈｏＢ、Ｃ、またはＨレベルは、乳房、扁平上皮細胞、膵臓、乳房、肝臓、卵巣、頭頸部、前立腺、非小細胞肺、及び胃癌ならびに黒色腫の転移に関連している。高いＲａｃ１レベルは、ヒトの精巣、胃、乳房、及び扁平上皮細胞癌に関連している。高いＲａｃ２またはＲａｃ３は、乳房、結腸、頭頸部、及び扁平上皮細胞癌に関連している。（Ｍａｔｔｅｏ Ｐａｒｒｉ ａｎｄ Ｐａｏｌｏ Ｃｈｉａｒｕｇｉ．“Ｒａｃ ａｎｄ Ｒｈｏ ＧＴＰａｓｅｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ Ｍｏｔｉｌｉｔｙ Ｃｏｎｔｒｏｌ．” Ｃｅｌｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ．２０１０（８：２３）。Ｒａｃ１のＰ２９Ｓなどの機能獲得変異は、黒色腫、乳房、頭頸部癌で検出された（Ａｌａｎ ＪＫ，Ｌｕｎｄｑｕｉｓｔ ＥＡ．Ｍｕｔａｔｉｏｎａｌｌｙ ａｃｔｉｖａｔｅｄ Ｒｈｏ ＧＴＰａｓｅｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ．Ｓｍａｌｌ ＧＴＰａｓｅｓ．２０１３Ｊｕｌ－Ｓｅｐ；４（３）：１５９－６３）

【００８２】

がんで頻繁に変異する（約３０％）Ｒａｓタンパク質とは異なり、Ｒｈｏサブファミリータンパク質自体は一般に、がんで変異しないことが分かっている。むしろ、がんにおけるＲｈｏサブファミリータンパク質の異常な活性は、これらのタンパク質の過剰発現によって、またはＧＥＦの活性化もしくは過剰発現及びＧＡＰもしくはＧＤＩの不活性化もしくは喪失などのそれらの活性を制御する分子の異常な制御によって生じるようである（Ａｌａｎ ＪＫ，Ｌｕｎｄｑｕｉｓｔ ＥＡ．Ｍｕｔａｔｉｏｎａｌｌｙ ａｃｔｉｖａｔｅｄ Ｒｈｏ ＧＴＰａｓｅｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ．Ｓｍａｌｌ ＧＴＰａｓｅｓ．２０１３Ｊｕｌ－Ｓｅｐ；４（３）：１５９－６３）。

【００８３】

ＲａｃとＲｈｏタンパク質間の相互作用は、がんに関連する所定の形態の間葉細胞及びアメーバ様細胞の運動を調節すると考えられている。

【００８４】

Ｒｈｏサブファミリー関連キナーゼ（ＲＯＣＫ１及びＲＯＣＫ２）は、特発性肺線維症に関連するものを含む複数の線維化プロセスのメディエーターとして関係している。（Ｋｎｉｐｅ ＲＳ，Ｔａｇｅｒ ＥＭ，ａｎｄ Ｌｉａｏ ＪＫ．“Ｔｈｅ Ｒｈｏ ｋｉｎａｓｅｓ：ｃｒｉｔｉｃａｌ ｍｅｄｉａｔｏｒｓ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｐｒｏｆｉｂｒｏｔｉｃ ｐｒｏｃｅｓｓｅｓ ａｎｄ ｒａｔｉｏｎａｌ ｔａｒｇｅｔｓ ｆｏｒ ｎｅｗ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｆｏｒ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｆｉｂｒｏｓｉｓ．” Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖ．２０１５ ６７（１）：１０３－１７．）

【００８５】

治療分子標的としてのＲｈｏファミリーメンバー

疾患のプロセスでのそれらの役割を考慮すると、Ｒｈｏサブファミリーメンバーは、潜在的な治療分子標的として同定されている。

【００８６】

Ｒｈｏサブファミリーメンバーは、がんにおける潜在的な治療分子標的として同定されている。

【００８７】

Ｒｈｏサブファミリーメンバーは、線維性疾患における潜在的な治療分子標的として同定されている。

【発明の概要】

【００８８】

シンチレーションプロキシミティアッセイ（ＳＰＡ）及びマイクロスケールサーモフォレシス（ＭＳＴ）を利用したＫ－ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに対するＧＴＰの親和性が本明細書で初めて測定及び開示された。Ｗｉｔｔｉｎｇｈｏｆｅｒ及び同僚（上記参照）が彼らの研究に着手したとき、これらの方法は利用可能ではなかった。

【００８９】

ＳＰＡ及びＭＳＴの研究では、野生型及び変異Ｋ－ＲａｓにわたるＫ－ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの親和性が１００～４６５ナノモル濃度の範囲にあることが分かり、本明細書に開示されている。そのため、これにより、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合し、ＲａｓへのＧＴＰの結合と競合する小分子などの化合物を発見することができたという新規で予想外の結論に至った。

【００９０】

本明細書では、ＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつ、例えば、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異体、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ変異体、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ／Ｑ６１Ｈ二重変異体、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ／Ｑ６１Ｈ二重変異体、Ｒａｃ１及びＲｈｏＡタンパク質へのＧＴＰ結合と競合する小分子の同定のための新規な無細胞アッセイが提供される。

【００９１】

このアッセイをスクリーニング及び分析ツールとして利用することで、ＧＴＰと競合的にＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する１０００種を超える小分子が提供され、それによって新規かつ予期しない結合親和性の知見の重要性を確認する。本明細書では、新規なアッセイを含む、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに対する化合物の親和性を試験する方法が提供される。

【００９２】

このアッセイを利用することで、本明細書で提供される１０００種を超える小分子がまた、ＧＴＰと競合的にＲａｃ及びＲｈｏの両方のＧＴＰアーゼ結合ドメインに結合することも実証された。本明細書では、新規なアッセイを含む、Ｒａｃ及びＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに対する化合物の親和性を試験する方法が提供される。

【００９３】

本明細書では、これらの分子の一部が、ＭＡＰＫ経路の活性化を阻害し、種々のヒト腫瘍の増殖を下方制御することも細胞ベースのアッセイで実証されている。

【００９４】

本明細書では、これらの分子の一部が、炎症性サイトカインの排出を下方制御することが細胞ベースのアッセイでさらに実証されている。

【００９５】

本明細書では、これらの分子の一部が、ＭＡＰＫ経路の活性化を阻害し、種々のヒト腫瘍の増殖を下方制御することも細胞ベースのアッセイで実証されている。

【００９６】

本明細書では、これらの分子の一部が、炎症性サイトカインの排出を下方制御することが細胞ベースのアッセイでさらに実証されている。

【００９７】

本明細書では、これらの分子の一部が、ＭＡＰＫ経路の活性化を阻害し、種々のヒト腫瘍の増殖を下方制御することも細胞ベースのアッセイで実証されている。

【００９８】

本明細書では、これらの分子の一部が、炎症性サイトカインの排出を下方制御することが細胞ベースのアッセイでさらに実証されている。

【００９９】

本明細書では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおける所定のアミノ酸が、小分子などの化合物とＧＴＰとの間のそのドメインへのこれまで予期されなかった競合的結合を可能にすることも発見され、開示されている。それらは次のアミノ酸：Ａｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ

２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７、及びさらにＧＴＰ結合に必要とされるＭｇ２０２を含む。それらはまた、アミノ酸Ｇｌｎ６１を含む。

【０１００】

本明細書では、Ｒａｃ１のＧＴＰ結合ドメインにおける所定のアミノ酸が、小分子などの化合物とＧＴＰとの間のそのドメインへのこれまで予期されなかった競合的結合を可能にすることも発見され、開示されている。それらは次のアミノ酸：Ｇｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、及びさらにＧＴＰ結合に必要とされるＭｇ２０２を含む。

【０１０１】

本明細書では、ＲｈｏＡのＧＴＰ結合ドメインにおける所定のアミノ酸が、小分子などの化合物とＧＴＰとの間のそのドメインへのこれまで予期されなかった競合的結合を可能にすることも発見され、開示されている。それらは次のアミノ酸：Ｇｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２、及びさらにＧＴＰ結合に必要とされるＭｇ２０２を含む。

【０１０２】

そのため、Ｒａｓの機能を阻害する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに競合的に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１０μＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１μＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、５００ｎＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、４６５ｎＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２７０ｎＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２００ｎＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１５０ｎＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１００ｎＭ未満のＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、４６５ｎＭ未満の結合親和性（K_d）でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、２７０ｎＭ未満の結合親和性（K_d）でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、１０μＭ未満の結合親和性（K_d）で高度に保存されたＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３

、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、４６５ｎＭ未満の結合親和性（K_d）でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、２７０ｎＭ未満の結合親和性（K_d）でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、１０μＭ未満の結合親和性（K_d）で高度に保存されたＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。

【０１０３】

本明細書に記載のアッセイ、例えば、無細胞アッセイにおいて、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ１０μＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ１μＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ５００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ４６５ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ２７０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ２００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ１５０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｓを阻害し、かつ１００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｓを阻害する。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ４６５ｎＭ未満の対応するIC_{50}値でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌ

ｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２７０ｎＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ４６５ｎＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２７０ｎＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｓの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む。

【０１０４】

一実施形態では、Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡ

Ｓ；またはＲＲＡＳ２である。一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳまたはＮＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＫＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＮＲＡＳである。別の実施形態では、Ｒａｓは、本明細書に記載のＲａｓの変異型である。

【０１０５】

また、Ｒｈｏの機能を阻害する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに競合的に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１０μＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１μＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、５００ｎＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２７０ｎＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２００ｎＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１５０ｎＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１３０ｎＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１００ｎＭ未満のＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（K_d）を有する。一実施形態では、Ｒｈｏの機能を阻害する方法は、２７０ｎＭ未満の結合親和性（K_d）でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒｈｏの機能を阻害する方法は、１３０ｎＭ未満の結合親和性（K_d）でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒｈｏの機能を阻害する方法は、１０μＭ未満の結合親和性（K_d）で高度に保存されたＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。

【０１０６】

本明細書に記載のアッセイ、例えば、無細胞アッセイにおいて、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ１０μＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ１μＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ５００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ２７０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ２００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ１５０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ１３０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒｈｏを阻害し、かつ１００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで２５％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで５０％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで７５％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで８０％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、方

法で使用される化合物は、２０μＭで８５％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９０％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９５％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９９％を超える阻害でＲｈｏを阻害する。一実施形態では、Ｒｈｏの機能を阻害する方法は、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２７０ｎＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲｈｏを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒｈｏの機能を阻害する方法は、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１３０ｎＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲｈｏを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒｈｏの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲｈｏを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒｈｏの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで５０％を超える阻害でＲｈｏを阻害する化合物を対象に投与することを含む。

【０１０７】

一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＣＤＣ４２である。一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡである。別の実施形態では、Ｒｈｏは、本明細書に記載のＲｈｏの変異型である。

【０１０８】

また、Ｒａｃの機能を阻害する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに競合的に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１０μＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１μＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、５００ｎＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２７０ｎＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２００ｎＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１７０ｎＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１５０ｎＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、１００ｎＭ未満のＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへの結合親和性（Ｋ$_{d}$）を有する。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、２７０ｎＭ未満の結合親和性（Ｋ$_{d}$）でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２

８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、１７０ｎＭ未満の結合親和性（K_d）でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、１０μＭ未満の結合親和性（K_d）で高度に保存されたＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む。

【０１０９】

本明細書に記載のアッセイ、例えば、無細胞アッセイにおいて、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ１０μＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ１μＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ５００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ２７０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ２００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ１７０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ１５０ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、Ｒａｃを阻害し、かつ１００ｎＭ未満のIC_{50}値を有する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、方法で使用される化合物は、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｃを阻害する。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２７０ｎＭ未満の対応するIC_{50}値でＲａｃを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２７０ｎＭ未満の対応するIC_{50}値でＲａｃを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１７０ｎＭ未満の対応する

ＩＣ$_{50}$値でＲａｃを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１７０ｎＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲａｃを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満の対応するＩＣ$_{50}$値でＲａｃを阻害する化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、Ｒａｃの機能を阻害する方法は、高度に保存されたＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで９９％を超える阻害でＲｈｏを阻害する化合物を対象に投与することを含む。

【０１１０】

一実施形態では、Ｒｈｏは、Ｒａｃである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＲＨＯＧである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１である。別の実施形態では、Ｒａｃは、本明細書に記載のＲａｃの変異型である。

【０１１１】

一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってがんを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって炎症を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってラソパシーを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって線維性疾患を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってがんを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって炎症を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってラソパシーを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってＲａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって線維性疾患を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってがんを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって炎症を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってラソパシーを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって線維性疾患を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、

ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってがんを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって炎症を治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによってラソパシーを治療または予防する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの結合を阻害する化合物を投与することによって線維性疾患を治療または予防する方法が本明細書で提供される。

【０１１２】

本明細書では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつＲａｓへのＧＴＰの結合と競合する化合物が提供される。一実施形態では、化合物はまた、ＭＡＰＫ、特にＭＡＰＫ１／２のリン酸化、細胞増殖、ＩＬ－６またはＴＮＦ－αサイトカインの分泌を阻害する。そのため、本明細書で提供される化合物は、がん、炎症性疾患、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害及びラソパシーを治療する組成物及び方法に有用である。

【０１１３】

本明細書では、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつＲａｃへのＧＴＰの結合と競合する化合物が提供される。一実施形態では、化合物はまた、ＭＡＰＫシグナル伝達経路を阻害する。一実施形態では、化合物はまた、ＲＯＣＫシグナル伝達経路を阻害する。そのため、本明細書で提供される化合物は、がん、炎症性疾患及び線維性疾患を治療する組成物及び方法に有用である。

【０１１４】

本明細書では、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつＲｈｏへのＧＴＰの結合と競合する化合物が提供される。一実施形態では、化合物はまた、ＭＡＰＫシグナル伝達経路を阻害する。一実施形態では、化合物はまた、ＲＯＣＫシグナル伝達経路を阻害する。そのため、本明細書で提供される化合物は、がん、炎症性疾患及び線維性疾患を治療する組成物及び方法に有用である。

【０１１５】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲａｓへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓ及びＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓ、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。

【０１１６】

一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１５００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１２５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、６６５ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、５００ダルトン未満の分子量を有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはトリアゾール部分を含有する。別の実施形態では、本明細

書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－トリアゾール、２－アシルアミノチアゾール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミンまたは２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、または２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン部分を含有する。

【図面の簡単な説明】

【０１１７】

【図１】ＫＲａｓのＧＴＰ結合部位に結合したＧＤＰについての結晶構造を図示している（ＰＤＢコード：４ｅｐｒ）。

【図２】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位のグアノシン結合領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図３】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図４】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置のグアノシン結合領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図５】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図６】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位のグアノシン結合領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図７】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図８】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置のグアノシン結合領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図９】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図１０】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。

【図１１】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【図１２】ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【図１３】Ｒａｃ－１結晶構造ＰＤＢコード：２ｐ２ｌでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲａｃ－１のＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【図１４】Ｒａｃ－１結晶構造ＰＤＢコード：２ｐ２ｌでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲａｃ－１のＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【図１５】Ｒａｃ－１結晶構造ＰＤＢコード：２ｐ２ｌでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲａｃ－１のＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【図１６】Ｒｈｏ－Ａ結晶構造ＰＤＢコード：５ｈｐｙでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲｈｏ－ＡのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【図１７】Ｒｈｏ－Ａ結晶構造ＰＤＢコード：５ｈｐｙでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲｈｏ－ＡのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【図１８】Ｒｈｏ－Ａ結晶構造ＰＤＢコード：５ｈｐｙでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲｈｏ－ＡのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。
【０１１８】
５．詳細な説明
５．１．定義
本明細書で説明される開示の理解を容易にするため、多数の用語を以下に定義する。
【０１１９】
別段定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。全ての特許、出願、公開された出願及び他の刊行物は、それらの全体が参照により組み込まれる。本明細書において用語について複数の定義がある場合は、別段記述されない限り、本項のものに従う。
【０１２０】
単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」には、文脈がそうでないことを明らかに指示していない限り、複数の言及が含まれる。
【０１２１】
本明細書で使用される場合、「対象」は、患者などのヒトを含む哺乳動物などの動物である。
【０１２２】
本明細書で使用される場合、生物学的活性は、化合物のインビボ活性または化合物、組成物もしくは他の混合物のインビボ投与で生じる生理学的反応を指す。それ故、生物学的活性は、そのような化合物、組成物及び混合物の治療効果及び薬物動態学的挙動を包含する。生物学的活性は、そのような活性について試験するために設計されたインビトロシステムで観察され得る。
【０１２３】
本明細書で使用される場合、化合物の薬学的に許容可能な誘導体には、塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、包接化合物、溶媒和物または水和物が含まれるがこれらに限定されない。そのような誘導体は、そのような誘導体化のための既知の方法を使

用して当業者によって容易に調製され得る。生成される化合物は、実質的な毒性作用を伴わずに動物またはヒトに投与され得、薬学的に活性であるか、またはプロドラッグであるかのいずれかである。薬学的に許容可能な塩には、アミン塩、例えば限定されないが、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及び他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、１－パラ－クロロベンジル－２－ピロリジン－１’－イルメチルベンズイミダゾール、ジエチルアミン及び他のアルキルアミン、ピペラジン及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン；アルカリ金属塩、例えば限定されないが、リチウム、カリウム及びナトリウム；アルカリ土類金属塩、例えば限定されないが、バリウム、カルシウム及びマグネシウム；遷移金属塩、例えば限定されないが、亜鉛；ならびに無機塩、例えば限定されないが、リン酸水素ナトリウム及びリン酸二ナトリウムが含まれ；また、鉱産の塩、例えば限定されないが、塩酸塩及び硫酸塩；ならびに有機酸の塩、例えば限定されないが、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、メシル酸塩、及びフマル酸塩を含むがこれらに限定されない。薬学的に許容可能なエステルには、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸及びボロン酸を含むがこれらに限定されない酸性基のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、及びシクロアルキルエステルが含まれるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能なエノールエーテルには、式Ｃ＝Ｃ（ＯＲ）（式中、Ｒは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル及びシクロアルキルである）の誘導体が含まれるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能なエノールエステルには、式Ｃ＝Ｃ（ＯＣ（Ｏ）Ｒ）（式中、Ｒは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル及びシクロアルキルである）の誘導体が含まれるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能な溶媒和物及び水和物は、化合物と１個以上の溶媒または水分子、あるいは１～約１００個、１～約１０個、または１～約２、３もしくは４個の溶媒または水分子との錯体である。

【０１２４】

本明細書で使用される場合、治療は、疾患または障害の症状の１つ以上が改善されるか、またはそうでなければ有益に変化する任意の手法を意味する。治療はまた、がん、炎症またはラソパシーを治療するための使用などの本明細書における組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、特定の化合物または薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の改善は、組成物の投与に起因または関連し得る、永続的または一時的、持続的または一過性であるかに関わらない任意の軽減を指す。

【０１２６】

本明細書で使用される場合、別段示されない限り、用語「管理する」、「管理すること」及び「管理」は、すでに疾患もしくは障害に苦しんでいる対象における特定の疾患もしくは障害の再発を防止すること、及び／または疾患もしくは障害に苦しんでいる対象が寛解で留まる時間を長引かせることを包含する。これらの用語は、疾患または障害の閾値、発症及び／または持続時間を調節すること、あるいは対象が疾患または障害に反応する方法を変更することを包含する。

【０１２７】

本明細書で使用される場合、IC_{50}は、最大反応の５０％の阻害を、そのような反応を測定するアッセイにおいて達成する特定の試験化合物の量、濃度または投薬量を指す。

【０１２８】

本明細書で使用される場合、K_dは、化合物（またはリガンド）とタンパク質（またはタンパク質の結合ドメイン）との間の測定された平衡解離定数を指す。

【０１２９】

本明細書で使用される場合、「Ｒａｓスーパーファミリー」は、５つの主要ファミリーＲａｓ、Ｒｈｏ、Ｒａｂ、Ｒａｎ及びＡｒｆ、またはそれらの変異体からなる小さなグア

ノシントリホスファターゼ（ＧＴＰアーゼ）のタンパク質スーパーファミリーを意味する。５つの主要ファミリーのサブファミリーも含まれる。例えば、Ｒｈｏ主要ファミリーのＲａｃサブファミリー。

【０１３０】

本明細書で使用される場合、「Ｒａｓ」または「Ｒａｓファミリー」または「Ｒａｓサブファミリー」または「Ｒａｓグループ」は、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；ＲＲＡＳ２、またはそれらの変異体を意味する。

【０１３１】

本明細書で使用される場合、「Ｒｈｏ」または「Ｒｈｏファミリー」または「Ｒｈｏサブファミリー」または「Ｒｈｏグループ」は、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＣＤＣ４２、またはそれらの変異体を意味する。

【０１３２】

本明細書で使用される場合、「Ｒａｃ」または「Ｒａｃファミリー」または「Ｒａｃサブファミリー」または「Ｒａｃグループ」は、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＲＨＯＧ、またはそれらの変異体を意味する。

【０１３３】

本明細書で使用される場合、「ＧＴＰ結合部位」または「ＧＴＰ結合ドメイン」は両方とも、ＧＴＰに結合するタンパク質の領域、及び別の化合物が結合し得る前記タンパク質の周囲領域を意味し、そのような結合は、ＧＴＰが前記タンパク質に結合する能力を遮断する。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、「ＧＤＰ結合部位」または「ＧＤＰ結合ドメイン」は両方とも、ＧＤＰに結合するタンパク質の領域、及び別の化合物が結合し得る前記タンパク質の周囲領域を意味し、そのような結合は、ＧＤＰが前記タンパク質に結合する能力を遮断する。

【０１３５】

本明細書で使用される場合、「グアノシン結合領域」は、ＧＤＰまたはＧＴＰのグアノシン部分との相互作用を媒介する、ＧＤＰ結合ドメインまたはＧＴＰ結合ドメインの一部であるタンパク質の領域を意味する。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、「金属領域」は、マグネシウム（Ｍｇ２０２）結合部位に近い、ＧＤＰ結合ドメインまたはＧＴＰ結合ドメインの一部であるタンパク質の領域を意味する。

【０１３７】

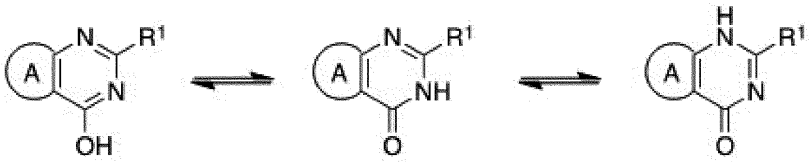
本明細書で使用される場合、「代替的Ｔｙｒ３２配置」は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒと比較したＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔにおけるＴｙｒ３２の領域におけるＧＴＰまたはＧＤＰ結合ドメインの配置を意味する。

【０１３８】

本明細書で提供される化合物は、キラル中心を含有し得ることを理解されたい。そのようなキラル中心は、（Ｒ）もしくは（Ｓ）配置のいずれかのものであり得、またはそれらの混合物であり得る。それ故、本明細書で提供される化合物は、エナンチオマー的に純粋であり得るか、または立体異性体もしくはジアステレオマーの混合物であり得る。このように、当業者は、（Ｒ）形態の化合物の投与が、インビボでエピマー化を受ける化合物の場合、（Ｓ）形態の化合物の投与と同等であることを認識する。

【０１３９】
本明細書で使用される場合、実質的に純粋は、そのような純度を評価するために当業者によって使用される、薄層クロマトグラフィ（ＴＬＣ）、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）及び質量分析（ＭＳ）などの標準的な分析方法によって決定されるように、容易に検出可能な不純物を含まないように見えるのに十分に均質であるか、またはさらなる精製がその物質の酵素的及び生物学的活性を検出可能に変化させないように十分に純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を生成するための化合物の精製のための方法は、当業者に知られている。しかしながら、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であり得る。そのような場合、さらなる精製は、化合物の比活性を増加させる可能性がある。本開示は、全てのそのような可能性のある異性体、ならびに、それらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学活性（＋）及び（－）、（Ｒ）－及び（Ｓ）－、または（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得るか、またはキラル逆相ＨＰＬＣなどの従来の技術を使用して分割され得る。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または幾何学的非対称の他の中心を含有する場合、別段特定されない限り、化合物はＥ及びＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体も含まれることが意図される。例えば、式ＶＩは、R^5＝Ｈの場合、以下の３つの互変異性構造を含むがこれらに限定されない。

【化１】



式 VI
R^5 = H

【０１４０】
本明細書で使用される場合、用語体系アルキル、アルコキシ、カルボニルなどは、当業者によって一般に理解されるように使用される。

【０１４１】
本明細書で使用される場合、アルキル、アルケニル及びアルキニル炭素鎖は、特定されない場合、１～２０個の炭素、または１～１６個の炭素を含有し、直鎖または分岐状である。２～２０個の炭素のアルケニル炭素鎖は、所定の実施形態では、１～８個の二重結合を含有し、２～１６個の炭素のアルケニル炭素鎖は、所定の実施形態では、１～５個の二重結合を含有する。２～２０個の炭素のアルキニル炭素鎖は、所定の実施形態では、１～８個の三重結合を含有し、２～１６個の炭素のアルキニル炭素鎖は、所定の実施形態では、１～５個の三重結合を含有する。本明細書で例示的なアルキル、アルケニル及びアルキニル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、イソヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、アセチレニル及びヘキシニルが含まれるがこれらに限定されない。本明細書で使用される場合、低級アルキル、低級アルケニル、及び低級アルキニルは、約１または約２個の炭素から最大で約６個の炭素を有する炭素鎖を指す。本明細書で使用される場合、「アルキ（エン）（イン）イル（ａｌｋ（ｅｎ）（ｙｎ）ｙｌ）」は、少なくとも１つの二重結合及び少なくとも１つの三重結合を含有するアルキル基を指す。

【０１４２】
本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」は、炭化水素鎖に挿入された１つ以上の酸素、硫黄（Ｓ（＝Ｏ）及びＳ（＝Ｏ）$_2$基を含む）、または置換もしくは非置換窒素原子（－ＮＲ－及び－N^+ＲＲ－基を含み、窒素置換基（複数可）は、アルキル、アリー

ル、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ’またはＣＯＲ’であり、Ｒ’は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ＯＹまたは－ＮＹＹ’であり、Ｙ及びＹ’は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである）を有し、一実施形態では、鎖中に１～約２０個の原子、別の実施形態では１～１２個の原子を有する直鎖または分岐状脂肪族炭化水素基を指す。

【０１４３】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、所定の実施形態では３～１０個の炭素原子、他の実施形態では３～６個の炭素原子の飽和単または多環式環系を指し；シクロアルケニル及びシクロアルキニルは、それぞれ少なくとも１つの二重結合及び少なくとも１つの三重結合を含む単または多環式環系を指す。シクロアルケニル及びシクロアルキニル基は、所定の実施形態では、３～１０個の炭素原子を含有し得、シクロアルケニル基は、さらなる実施形態では、４～７個の炭素原子を含有し、シクロアルキニル基は、さらなる実施形態では、８～１０個の炭素原子を含有する。シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニル基の環系は、１つの環または縮合、架橋もしくはスピロ結合様式で一緒に連結され得る２つ以上の環から構成され得る。「シクロアルキ（エン）（イン）イル」は、少なくとも１つの二重結合及び少なくとも１つの三重結合を含有するシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、不飽和であるか、または部分的に飽和している。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、「炭素環式」は、環を構成する原子の全てが炭素原子である単または多環式環系、例えばベンゼンまたはシクロプロパンを指す。いくつかの実施形態では、炭素環式環は、不飽和であるか、または部分的に飽和している。

【０１４５】

本明細書で使用される場合、「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、及び「置換シクロアルキニル」は、それぞれアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニル基であって、１つ以上の置換基、所定の実施形態では１～３または４つの置換基で置換されており、その置換基は、本明細書で定義されるとおりであり、一実施形態ではＱから選択されるものを指す。

【０１４６】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、６～１９個の炭素原子を含有する単環式または多環式基を指す。アリール基には、フルオレニル、置換フルオレニル、フェニル、置換フェニル、ナフチル及び置換ナフチルなどの基が含まれるがこれらに限定されない。

【０１４７】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、所定の実施形態では、約５～１５員の単環式または多環式芳香族環系であって、環系中の原子の１つ以上、一実施形態では１～３つが、窒素、酸素または硫黄を含むがこれらに限定されない炭素以外の原子であるヘテロ原子であるものを指す。ヘテロアリール基は、ベンゼン環に任意に縮合され得る。ヘテロアリール基には、フリル、イミダゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、Ｎ－メチルピロリル、キノリニル及びイソキノリニルが含まれるがこれらに限定されない。

【０１４８】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、一実施形態では３～１０員、別の実施形態では４～７員、さらなる実施形態では５～６員の単環式または多環式非芳香族環系であって、環系中の原子の１つ以上、所定の実施形態では、１～３つが、窒素、酸素または硫黄を含むがこれらに限定されない炭素以外の原子であるヘテロ原子であるものを指す。ヘテロ原子（複数可）が窒素である実施形態では、窒素は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルア

ルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、グアニジノ、アミジノ、スルホニルで任意に置換されているか、または窒素は、四級化されてアンモニウム基を形成し得る（置換基は上述したように選択される）。いくつかの実施形態では、複素環式環は飽和している。いくつかの実施形態では、複素環式環は、不飽和であるか、または部分的に飽和している。

【０１４９】

本明細書で使用される場合、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」及び「置換ヘテロシクリル」は、それぞれアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル基であって、１つ以上の置換基、所定の実施形態では１～３または４つの置換基で置換されており、その置換基は、本明細書で定義されるとおりであり、一実施形態ではＱから選択されるものを指す。

【０１５０】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アルキルの水素原子の１つがアリール基によって置き換えられているアルキル基を指す。

【０１５１】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」は、アルキルの水素原子の１つがヘテロアリール基によって置き換えられているアルキル基を指す。

【０１５２】

本明細書で使用される場合、「ハロ」、「ハロゲン」または「ハライド」は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを指す。

【０１５３】

本明細書で使用される場合、擬似ハライドまたは擬似ハロ基は、ハライドと実質的に同様に挙動する基である。そのような化合物は、ハライドと同じ手法で使用され、同じ手法で処理され得る。疑似ハライドには、シアノ、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、及びアジドが含まれるがこれらに限定されない。

【０１５４】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子の１つ以上がハロゲンによって置き換えられているアルキル基を指す。そのような基には、クロロメチル、トリフルオロメチル及び１－クロロ－２－フルオロエチルが含まれるがこれらに限定されない。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、ＲＯ（Ｒはハロアルキル基である）を指す。

【０１５６】

本明細書で使用する場合、「カルボキシ」は、二価の基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－を指す。

【０１５７】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$を指す。

【０１５８】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミノカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ（Ｒは、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。本明細書で使用される場合、「ジアルキルアミノカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ（Ｒ’及びＲは、独立して、低級アルキルを含むアルキルである）を指し；「カルボキサミド」は、式－ＮＲ’ＣＯＲの基（Ｒ’及びＲは、独立して、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。

【０１５９】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキルアミノカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’（Ｒ及びＲ’の一方は、低級アリールを含むアリール、例えばフェニルであり、Ｒ及びＲ’の他方は、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。

【０１６０】

本明細書で使用される場合、「アリールアミノカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ（Ｒは、低級アリールを含むアリール、例えばフェニルである）を指す。

【０１６１】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシカルボニル」は、－ＣＯＯＨを指す。

【０１６２】
本明細書で使用される場合、「アルコキシカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ（Ｒは、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。
【０１６３】
本明細書で使用される場合、「アリールオキシカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ（Ｒは、低級アリールを含むアリール、例えばフェニルである）を指す。
【０１６４】
本明細書で使用される場合、「アルコキシ」及び「アルキルチオ」は、ＲＯ－及びＲＳ－（Ｒは、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。
【０１６５】
本明細書で使用される場合、「アリールオキシ」及び「アリールチオ」は、ＲＯ－及びＲＳ－（Ｒは、低級アリールを含むアリール、例えばフェニルである）を指す。
【０１６６】
任意の所与の置換基の数が特定されていない場合（例えば、「ハロアルキル」）、１つ以上の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」は、同じまたは異なるハロゲンの１つ以上を含み得る。
【０１６７】
本明細書で使用される場合、「環状構造」は、シクロアルキル、炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。
【０１６８】
置換基が特定されていない場合（例えば、「アリール」）、１つ以上の置換基が存在し得る。例えば、「アリール」は「置換アリール」基を含み得る。いくつかの実施形態では、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、１つ以上の置換基、一実施形態では１、２、３または４つの置換基Ｑで任意に置換されており、各Ｑは、独立して、（ａ）重水素、シアノ、ハロ、及びニトロ；（ｂ）C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-14}アリール、C_{7-15}アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル（その各々が、１つ以上、一実施形態では、１、２、３、または４つ以上の置換基Q^aでさらに任意に置換されている）；ならびに（ｃ）－Ｃ（Ｏ）R^a、－Ｃ（Ｏ）OR^a、－Ｃ（Ｏ）NR^bR^c、－Ｃ（NR^a）NR^bR^c、－OR^a、－ＯＣ（Ｏ）R^a、－ＯＣ（Ｏ）OR^a、－ＯＣ（Ｏ）NR^bR^c、－ＯＣ（＝NR^a）NR^bR^c、－ＯＳ（Ｏ）R^a、－ＯＳ（Ｏ）$_2R^a$、－ＯＳ（Ｏ）NR^bR^c、－ＯＳ（Ｏ）$_2NR^bR^c$、－NR^bR^c、－NR^aC（Ｏ）R^d、－NR^aC（Ｏ）OR^d、－NR^aC（Ｏ）NR^bR^c、－NR^aC（＝NR^d）NR^bR^c、－NR^aS（Ｏ）R^d、－NR^aS（Ｏ）$_2R^d$、－NR^aS（Ｏ）NR^bR^c、－NR^aS（Ｏ）$_2NR^bR^c$、－SR^a、－Ｓ（Ｏ）R^a、－Ｓ（Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（Ｏ）NR^bR^c、及び－Ｓ（Ｏ）$_2NR^bR^c$（各R^a、R^b、R^c、及びR^dは、独立して、（ｉ）水素もしくは重水素；（ｉｉ）C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-14}アリール、C_{7-15}アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル（各々が、１つ以上、一実施形態では、１、２、３、または４つの置換基Q^aで任意に置換されている）であるか；または（ｉｉｉ）R^b及びR^cは、それらが結合しているＮ原子と一緒に１つ以上、一実施形態では、１、２、３、もしくは４つの置換基Q^aで任意に置換されたヘテロシクリルを形成する）から選択され；
各Q^aは、独立して、（ａ）重水素、シアノ、ハロ、及びニトロ；（ｂ）C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-14}アリール、C_{7-15}アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；ならびに（ｃ）－Ｃ（Ｏ）R^e、－Ｃ（Ｏ）OR^e、－Ｃ（Ｏ）NR^fR^g、－Ｃ（NR^e）NR^fR^g、－OR^e、－ＯＣ（Ｏ）R^e、－ＯＣ（Ｏ）OR^e、－ＯＣ（Ｏ）NR^fR^g、－ＯＣ（＝NR^e）NR^fR^g、－ＯＳ（Ｏ）R^e、－ＯＳ（Ｏ）$_2R^e$、－ＯＳ（Ｏ）NR^fR^g、－ＯＳ（Ｏ）$_2NR^fR^g$、－NR^fR^g、－NR^eC（Ｏ）R^h、－NR^eC（Ｏ）OR^f、－

ＮＲ^{e}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{f}Ｒ^{g}、－ＮＲ^{e}Ｃ（＝ＮＲ^{h}）ＮＲ^{f}Ｒ^{g}、－ＮＲ^{e}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{h}、－ＮＲ^{e}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}、－ＮＲ^{e}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{f}Ｒ^{g}、－ＮＲ^{e}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{f}Ｒ^{g}、－ＳＲ^{e}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{e}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{e}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{f}Ｒ^{g}、及び－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{f}Ｒ^{g}からなる群から選択され；各Ｒ^{e}、Ｒ^{f}、Ｒ^{g}、及びＲ^{h}は、独立して、（ｉ）水素もしくは重水素；（ｉｉ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-14}$アリール、Ｃ$_{7-15}$アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか；または（ｉｉｉ）Ｒ^{f}及びＲ^{g}は、それらが結合しているＮ原子と一緒にヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、２つのＱ置換基は、それらが結合している原子と一緒に縮合環系を形成し得る。

【０１６９】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸及び他の化合物の略語は、別段示されない限り、それらの一般的用法と一致して、認識されている略語、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ＮｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅのＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｃｏｍｍｉｓｉｏｎ（（１９７２）Ｂｉｏｃｈｅｍ．１１：９４２－９４４を参照されたい）、またはＯｒｇａｎｉｃ ＣｈｅｍｉｓｔｒｙのＩＵＰＡＣ命名法である（Ｆａｖｒｅ ＨＡ ａｎｄ Ｐｏｗｅｌｌ ＷＨ，Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：ＩＵＰＡＣ Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｐｒｅｆｅｒｒｅｄ Ｎａｍｅｓ ２０１３，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ：Ｔｈｅ Ｒｏｙａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１３：Ｐｒｉｎｔ ＩＳＢＮ ９７８－０－８５４０４－１８２－４，ＰＤＦ ｅＩＳＢＮ ９７８－１－８４９７３－３０６－９，ＤＯＩ １０．１０３９／９７８１８４９７３３０６９；Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｓｅｃｔｉｏｎｓ Ａ，Ｂ，Ｃ，Ｄ，Ｅ，Ｆ，ａｎｄ Ｈ，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，１９７９．Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ １９７９ ＩＵＰＡＣ；及びＡ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ ＩＵＰＡＣ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ （Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ １９９３），１９９３，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ １９９３ ＩＵＰＡＣを参照されたい）。

【０１７０】

用語「対象」は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むがこれらに限定されない動物を指す。用語「対象」及び「患者」は、本明細書では、例えば、ヒトの対象などの哺乳動物の対象、一実施形態ではヒトに関して互換的に使用される。

【０１７１】

用語「治療する」、「治療すること」及び「治療」は、障害、疾患、もしくは状態、または障害、疾患、もしくは状態に関連する症状の１つ以上を軽減または停止すること；あるいは障害、疾患、または状態自体の原因（複数可）を軽減または根絶することを含むことを意味する。

【０１７２】

用語「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、障害、疾患、もしくは状態、及び／またはその付随する症状の発症を遅延及び／または予防する；対象が障害、疾患、または状態に罹ることを阻止する；あるいは、障害、疾患、または状態に罹る対象のリスクを低減する方法を含むことを意味する。

【０１７３】

用語「治療的有効量」は、投与されたときに、治療されている障害、疾患、または状態の症状の１つ以上の発症を予防するか、またはある程度軽減するのに十分な化合物の量を含むことを意味する。用語「治療的有効量」はまた、生体分子（例えば、タンパク質、酵素、ＲＮＡ、またはＤＮＡ）、細胞、組織、システム、動物、またはヒトの生物学的または医学的反応を引き出すのに十分な化合物の量を指し、それは研究者、獣医、医師、または臨床医によって求められる。本明細書で提供される化合物の治療的有効量は、１回用量（すなわち、単回用量投与）で投与され得るか、または分割されて経時的に投与（すなわ

ち、連続投与または複数の副次的用量投与）され得る。単回用量投与、連続投与、または複数の副次的用量投与は、例えば、生物学的分子（例えば、タンパク質、酵素、ＲＮＡ、またはＤＮＡ）、細胞、組織、システム、動物、またはヒトにおける化合物のレベルを維持するために繰り返され得る。

【０１７４】

用語「薬学的に許容可能な担体」、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「生理学的に許容可能な担体」、または「生理学的に許容可能な賦形剤」は、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶媒、または封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを指す。一実施形態では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合性があるという意味で「薬学的に許容可能」であり、合理的な利益／リスク比に見合って過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織または臓器と接触して使用するのに好適である。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２ｎｄ ｅｄ．；Ｌｏｙｄ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．；Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２０１２；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，７ｔｈ ｅｄ．；Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．；Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２０１２；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ，３ｒｄ ｅｄ．；Ａｓｈ ａｎｄ Ａｓｈ Ｅｄｓ．；Ｓｙｎａｐｓｅ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ，Ｉｎｃ．，２００７；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，２ｎｄ ｅｄ．；Ｇｉｂｓｏｎ Ｅｄ．；ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ ＬＬＣ，２００９を参照されたい。

【０１７５】

用語「約」または「およそ」は、値がどのように測定または決定されるかに部分的に依存する、当業者によって決定される特定の値の許容可能な誤差を意味する。所定の実施形態では、用語「約」または「およそ」は、１、２、３、または４標準偏差以内を意味する。所定の実施形態では、用語「約」または「およそ」は、所与の値または範囲の５０％、２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、または０．０５％以内を意味する。

【０１７６】

用語「重量パーセント」または「重量％」は、組成物（例えば、薬学的組成物）中の特定の成分（例えば、活性化合物または賦形剤）の重量を組成物の総重量の百分率として指す。それ故、組成物中の全ての成分の重量パーセントの合計は１００％である。

【０１７７】

用語「活性成分」及び「活性物質」は、状態、障害、または疾患の１つ以上の症状を治療、予防、または改善するために、単独でまたは１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて対象に投与される化合物を指す。本明細書で使用される場合、「活性成分」及び「活性物質」は、本明細書に記載の化合物の光学活性異性体または同位体変種であり得る。

【０１７８】

用語「薬物」、「治療剤」、及び「化学療法剤」は、状態、障害、または疾患の１つ以上の症状を治療、予防、または改善するために対象に投与される化合物、またはその薬学的組成物を指す。

【０１７９】

所定の実施形態では、「光学活性」及び「エナンチオマー的に活性」は、約５０％以上、約７０％以上、約８０％以上、約９０％以上、約９１％以上、約９２％以上、約９３％以上、約９４％以上、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、約９９％以上、約９９．５％以上、または約９９．８％以上のエナンチオマー過剰を有する分子の集合を指す。所定の実施形態では、化合物は、対象となるラセミ化合物の総重量を基準として、約９５％以上の１つのエナンチオマー及び約５％以下の他のエナンチオマーを含む。

【０１８０】
光学活性化合物の説明において、接頭辞Ｒ及びＳは、そのキラル中心（複数可）に関する分子の絶対配置を示すために使用される。（＋）及び（－）は、化合物の旋光度、すなわち、偏光面が光学活性化合物によって回転する方向を示すために使用される。（－）という接頭辞は、化合物が左旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を左または反時計回りに回転させることを示す。（＋）という接頭辞は、化合物が右旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を右または時計回りに回転させることを示す。しかしながら、旋光度の符号（＋）及び（－）は、分子の絶対配置Ｒ及びＳとは関係しない。
【０１８１】
用語「同位体変種」は、そのような化合物を構成する原子の１つ以上で不自然な割合の同位体を含有する化合物を指す。所定の実施形態では、化合物の「同位体変種」は、水素（^{1}Ｈ）、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、炭素－１１（^{11}Ｃ）、炭素－１２（^{12}Ｃ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、炭素－１４（^{14}Ｃ）、窒素－１３（^{13}Ｎ）、窒素－１４（^{14}Ｎ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１４（^{14}Ｏ）、酸素－１５（^{15}Ｏ）、酸素－１６（^{16}Ｏ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、フッ素－１７（^{17}Ｆ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、リン－３１（^{31}Ｐ）、リン－３２（^{32}Ｐ）、リン－３３（^{33}Ｐ）、硫黄－３２（^{32}Ｓ）、硫黄－３３（^{33}Ｓ）、硫黄－３４（^{34}Ｓ）、硫黄－３５（^{35}Ｓ）、硫黄－３６（^{36}Ｓ）、塩素－３５（^{35}Ｃｌ）、塩素－３６（^{36}Ｃｌ）、塩素－３７（^{37}Ｃｌ）、臭素－７９（^{79}Ｂｒ）、臭素－８１（^{81}Ｂｒ）、ヨウ素－１２３（^{123}Ｉ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１２７（^{127}Ｉ）、ヨウ素－１２９（^{129}Ｉ）、及びヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）を含むがこれらに限定されない不自然な割合の１つ以上の同位体を含有する。所定の実施形態では、化合物の「同位体変種」は安定形態、すなわち、非放射性である。所定の実施形態では、化合物の「同位体変種」は、水素（^{1}Ｈ）、重水素（^{2}Ｈ）、炭素－１２（^{12}Ｃ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、窒素－１４（^{14}Ｎ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１６（^{16}Ｏ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、フッ素－１７（^{17}Ｆ）、リン－３１（^{31}Ｐ）、硫黄－３２（^{32}Ｓ）、硫黄－３３（^{33}Ｓ）、硫黄－３４（^{34}Ｓ）、硫黄－３６（^{36}Ｓ）、塩素－３５（^{35}Ｃｌ）、塩素－３７（^{37}Ｃｌ）、臭素－７９（^{79}Ｂｒ）、臭素－８１（^{81}Ｂｒ）、及びヨウ素－１２７（^{127}Ｉ）を含むがこれらに限定されない不自然な割合の１つ以上の同位体を含有する。所定の実施形態では、化合物の「同位体変種」は非安定形態、すなわち、放射性である。所定の実施形態では、化合物の「同位体変種」は、トリチウム（^{3}Ｈ）、炭素－１１（^{11}Ｃ）、炭素－１４（^{14}Ｃ）、窒素－１３（^{13}Ｎ）、酸素－１４（^{14}Ｏ）、酸素－１５（^{15}Ｏ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、リン－３２（^{32}Ｐ）、リン－３３（^{33}Ｐ）、硫黄－３５（^{35}Ｓ）、塩素－３６（^{36}Ｃｌ）、ヨウ素－１２３（^{123}Ｉ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１２９（^{129}Ｉ）、及びヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）を含むがこれらに限定されない不自然な割合の１つ以上の同位体を含有する。本明細書で提供される化合物において、当業者の判断に従って実現可能である場合、任意の水素は、例えば、^{2}Ｈであり得るか、または任意の炭素は、例えば、^{13}Ｃであり得るか、または任意の窒素は、例えば、^{15}Ｎであり得、任意の酸素は、^{18}Ｏであり得ることが理解される。所定の実施形態では、化合物の「同位体変種」は、不自然な割合の重水素を含有する。いくつかの実施形態では、化合物の薬学的に許容可能な誘導体は、同位体変種である。
【０１８２】
用語「溶媒和物」は、溶質の１つ以上の分子、例えば、本明細書で提供される化合物、及び化学量論的または非化学量論的量で存在する溶媒の１つ以上の分子によって形成される錯体または凝集体を指す。好適な溶媒には、水、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、及び酢酸が含まれるがこれらに限定されない。所定の実施形態では、溶媒は薬学的に許容可能である。一実施形態では、錯体または凝集体は結晶形態である。別の実施形態では、錯体または凝集体は非結晶形態である。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。水和物の例には、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物

、四水和物、及び五水和物が含まれるがこれらに限定されない。

【０１８３】

語句「その異性体変種；またはその薬学的に許容可能な塩；もしくはその薬学的に許容可能な溶媒和物」は、語句「そこで参照される化合物の異性体変種；またはそこで参照される化合物の薬学的に許容可能な塩；またはそこで参照される化合物の異性体変種の薬学的に許容可能な塩；またはそこで参照される化合物の薬学的に許容可能な溶媒和物；またはそこで参照される化合物の異性体変種の薬学的に許容可能な溶媒和物；またはそこで参照される化合物の薬学的に許容可能な塩の薬学的に許容可能な溶媒和物；またはそこで参照される化合物もしくはその変種もしくはその変種の異性体変種の薬学的に許容可能な塩の薬学的に許容可能な溶媒和物」と同じ意味を有する。

【０１８４】

５．２．ＲＡＳのＧＴＰ結合ドメイン

ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの親和性に関するデータ

シンチレーションプロキシミティアッセイ（ＳＰＡ）及びマイクロスケールサーモフォレシス（ＭＳＴ）を利用したＫ－ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの親和性が本明細書で初めて測定及び開示された。Ｗｉｔｔｉｎｇｈｏｆｅｒ及び同僚が彼らの研究に着手したとき、これらの方法は利用可能ではなかった。

【０１８５】

ＳＰＡ及びＭＳＴの研究では、野生型及び変異Ｋ－Ｒａｓを介したＫ－ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰの親和性が１００～４６５ナノモル濃度の範囲にあることが分かり、本明細書に開示されている（表２の結果を参照されたい）。そのため、これにより、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合し、ＲａｓへのＧＴＰの結合と競合する小分子などの化合物を発見することができたという新規で予想外の結論に至った。Ｒｈｏサブファミリーの Ｒａｃ－１及びＲｈｏ－Ａメンバーで実施されたＳＰＡ及びＭＳＴの研究は、これらのＲｈｏサブファミリーメンバーの結合ドメインへのＧＴＰの親和性が、１２０～１７０ナノモル濃度の範囲にあることを示している（表２の結果を参照されたい）。

【表２】

表２：Ｋ－Ｒａｓ及びＲｈｏサブファミリーの結合ドメインへのＧＴＰ親和性についてのＭＳＴ及びＳＰＡの結果

タンパク質	MST	SPA
K-Ras (野生型)	463 ± 2 nM	243 ± 15 nM
K-Ras (G12D)	244 ± 12 nM	270 ± 15 nM
K-Ras (G12C)	207 ± 46 nM	258 ± 18 nM
K-Ras (Q61H)	157 ± 21 nM	118 ± 11 nM
K-Ras (Q61H/G12D)	268 ± 108 nM	135 ± 19 nM
K-Ras (Q61H/G12C)	266 ± 57 nM	104 ± 11 nM
Rac-1	166 ± 10 nM	151 ± 14 nM
Rho-A	130 ± 5 nM	129 ± 12 nM

【０１８６】

ＳＰＡの手順に関してはＫｈａｗａｊａ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｏｎ ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ ａｓｓａｙ ｉｎ ｌｅａｄ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ”，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．，２００８ Ｎｏｖ；３（１１）：１２６７－８０を参照されたい。ＭＳＴ技術に関する以下の参考文献を参照されたい：Ｗｉｅｎｋｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ （２０１０），Ｐｒｏｔｅｉｎ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｓｓａｙｓ ｉｎ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｌｉｑｕｉｄｓ ｕｓｉｎｇ ＭｉｃｒｏＳｃａｌｅ Ｔｈｅｒｍｏｐｈｏｒｅｓｉｓ；Ｊｅｒａｂｅｋ－Ｗｉｌｌｅｍ

sen et al.,ASSAY and Drug Development Technologies (2011),Molecular interaction studies using MicroScale Thermophoresis;Lin et al.,Cell (2012),Inhibition of basal FGF receptor signaling by dimeric Grb2;Seidel et al.,Angewandte Chemie (2012),Label-Free MicroScale Thermophoresis discriminates sites and affinity of protein-ligand binding;Seidel et al.,Methods (2012),MicroScale Thermophoresis quantifies biomolecular interactions under previously challenging conditions;Parker & Newstead,Nature (2014),Molecular basis of nitrate uptake by the plant nitrate transporter NRT1.1;及びJerabek-Willemsen et al.,Journal of Molecular Structure (2014),MicroScale Thermophoresis:Interaction analysis and beyond。

【0187】

GTPと競合してRasのGTP結合ドメインに結合する小分子の発見

本明細書では、GTPと競合してRasのGTP結合ドメインに結合する小分子の同定のためのアッセイが提供される。

【0188】

本明細書に記載の薬物発見のための有用かつ新規なアプローチは、GTPとGTP結合タンパク質との間の相互作用と競合し、それを遮断する小分子阻害剤を同定することである。GTP結合タンパク質のGDP/GTP結合部位と相互作用することによって、そのように同定された小分子は、GTP結合タンパク質のGDP結合または他の不活性な配置を誘導し、それ故、GTP結合タンパク質の下流のシグナル変換経路を遮断し得る。

【0189】

開発されたアッセイは、無細胞系で試験される小分子がGTPまたはGDP結合と競合する能力を測定し、定量化する。そのアッセイは、化合物ライブラリーをスクリーニングするため、及び医薬品化学構造活性相関（SAR）の取り組みをサポートするために、少量でまたは高スループットスクリーニング（HTS）に使用され得る。

【0190】

これは競合的結合アッセイである。それは、固相上でのタンパク質の固定化、小分子薬候補との相互作用、及び次いで標識された天然GTPまたはGDPリガンドとの競合的結合を伴う。

【0191】

一実施形態では、1つ以上の化合物が、GTP結合ドメインに結合する、及びRasスーパーファミリーの1つ以上のメンバーのGTP結合に競合する能力を試験する方法であって、

a）Rasスーパーファミリータンパク質またはその変異体をタグ付きタンパク質として発現させること；

b）1つ以上の化合物をタグ付きタンパク質に接触させ、続いてその組み合わせたものをインキュベートすること；

c）標識GTPまたは標識GDPを各タンパク質－化合物の組み合わせに添加し、続いて得られた混合物をインキュベートすること；及び

d）結合した標識GTPまたは結合した標識GDPの量を測定すること

を含む、方法が本明細書で提供される。

【0192】

一実施形態では、その方法は、工程a）と工程b）との間に：リガンドがコーティング

されたシングルまたはマルチウェルプレートの１つ以上のウェルにタグ付きタンパク質を添加すること及びタグ付きタンパク質をインキュベートすることをさらに含む。

【０１９３】

方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである。方法の一実施形態では、Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である。方法の一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、またはその変異体である。方法の一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳまたはその変異体である。方法の一実施形態では、Ｒａｓは、ＫＲＡＳまたはその変異体である。方法の一実施形態では、Ｒａｓは、ＮＲＡＳまたはその変異体である。

【０１９４】

方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲｒａｓのＧ１２Ｄ変異タンパク質である。方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲｒａｓのＧ１２Ｃ変異タンパク質である。方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲｒａｓの野生型タンパク質である。方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲｒａｓのＱ６１Ｈ変異タンパク質である。方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲｒａｓのＧ１２Ｄ／Ｑ６１Ｈ二重変異タンパク質である。方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、Ｇ１２Ｃ／Ｑ６１Ｈ二重変異体である。

【０１９５】

方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである。方法の一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＣＤＣ４２、またはその変異体である。方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、Ｒｈｏ－Ａタンパク質である。

【０１９６】

方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである。方法の一実施形態では、Ｒｈｏは、Ｒａｃまたはその変異体である。方法の一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＲＨＯＧ、またはその変異体である。方法の一実施形態では、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、Ｒａｃ－１タンパク質である。

【０１９７】

方法の一実施形態では、タグ付きタンパク質は、Ｈｉｓでタグ付けされている。方法の一実施形態では、リガンドは、ニッケルである。方法の一実施形態では、標識ＧＴＰは、Ｃｙ３－ＧＴＰまたはＣｙ５－ＧＴＰである。方法の一実施形態では、緩衝液は、５０ｍＭのＴｒｉｓ（ｐＨ７．５）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭの$MgCl_2$、及び１ｍＭのＤＴＴを含む緩衝液－Ｉである。方法の別の実施形態では、緩衝液は、５０ｍＭのＴｒｉｓ（ｐＨ７．５）、１ｍＭの$MgCl_2$、及び１ｍＭのＤＴＴを含む緩衝液－Ｉである。

【０１９８】

アッセイの形式は、ニッケルコーティングされたプレート及びＣｙ３またはＣｙ５蛍光プローブで共有結合的に標識された天然型のＧＴＰへのＨｉｓタグ付きタンパク質の結合を伴う。

【０１９９】

理論的には、アッセイは、任意のＧＴＰまたはＧＤＰ結合タンパク質での使用に好適である。実施例は、組換えタンパク質として発現及び精製されたＲａｓ及びＲａｓ変異体、Ｒａｃ－１ならびにに Ｒｈｏ－Ａヒトタンパク質についてそのアッセイが利用され得ること

を実証している。
【０２００】
アッセイでは、種々のタグ／リガンドの組み合わせが使用され得る。タンパク質は、Ｈｉｓ、ＨＡ、ＦｌａｇまたはＧＳＴなどのタグを有する融合タンパク質として発現され得；または、タンパク質は、化学反応を介してビオチンなどのタグによって標識され得る。タグと相互作用するカウンター分子（リガンドまたはバインダー）は、固相と結合するか、またはそれをコーティングする。固相は、プレート（９６、３８４または１５３６ウェルプレート）ならびにセファロース、アガロース及びセルロースなどのカラムビーズであり得る。バインダーには、ニッケル、抗体、グルタチオン及びストレプトアビジンが含まれ得る。タグ：リガンドの組み合わせの例には、Ｈｉｓ（ポリヒスチジン、少なくとも６つのヒスチジン）：ニッケル、ＧＳＴ（グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ）：グルタチオン、ＨＡ（ヒトインフルエンザ血球凝集素のアミノ酸９８～１０６）：抗ＨＡ抗体、Ｆｃ（ヒトＩｇＧの定常領域）：タンパク質Ａ、ＦＬＡＧ（ペプチドＤＹＤＤＤＤＫ）：抗体（Ｍ１．Ｍ２、４Ｅ１１）、Ｍｙｃ（ペプチドＥＱＫＬＩＳＥＥＤに由来するｍｙｃタンパク質）：抗ｍｙｃ抗体、及びビオチン：ストレプトアビジン（またはアビジン）が含まれる。
【０２０１】
これまで、ＧＴＰタンパク質相互作用について小分子の競合剤を測定する試みは、試験される小分子がＧＴＰ結合タンパク質への標識ＧＴＰの結合を防止する能力に依存してきた。このアッセイの新規成分は、高感度のＣｙ３またはＣｙ５プローブの使用である。使用され得る同様のプローブには、溶液中の１マイクロモル濃度未満の濃度で検出され得る他の高感度フルオロフォア、及び放射性標識が含まれる。本発明者は、競合的結合アッセイで使用するために、我々が使用してきたプローブ、または同様のプローブの適応を示唆する刊行物を知らない。
【０２０２】
小分子標的治療法の開発及び機能を可能にするＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるアミノ酸の同定
上記のように、Ａｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７ならびにＭｇ２０２を含む、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるアミノ酸が、小分子などの化合物とＧＴＰとの間のそのドメインへのこれまで予期されなかった競合的結合を可能にすることも発見された。Ａｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７ならびにＭｇ２０２を含む、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるアミノ酸が、小分子などの化合物とＧＴＰとの間のそのドメインへのこれまで予期されなかった競合的結合を可能にすることも発見された。
【０２０３】
実施例１に記載されるように、ＧＤＰ、ＧＴＰ類似体ＧＮＰ（グアノシン５’－［β，γ－イミド］トリホスフェートトリナトリウム塩水和物）、または本明細書で開示される小分子を伴ってＲＣＳＢ　ＰＤＢ（ｗｗｗ．ｒｃｓｂ．ｏｒｇ）からＲａｓスーパーファミリータンパク質の構造を組み込む分子モデリング研究は、Ｒａｓスーパーファミリータンパク質に結合したときにＧＤＰ、ＧＴＰまたは小分子に近接するＲａｓスーパーファミリーのドメイン中のアミノ酸を決定するために使用された。
【０２０４】
上記のように、Ｇｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、

Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、及びＭｇ２０２を含む、Ｒａｃ１のＧＴＰ結合ドメインにおけるアミノ酸が、小分子などの化合物とＧＴＰとの間のそのドメインへのこれまで予期されなかった競合的結合を可能にすることも発見された。

【０２０５】

上記のように、Ｇｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２、及びＭｇ２０２を含む、ＲｈｏＡのＧＴＰ結合ドメインにおけるアミノ酸が、小分子などの化合物とＧＴＰとの間のそのドメインへのこれまで予期されなかった競合的結合を可能にすることも発見された。

【０２０６】

５．３．治療方法

５．３．１　がん

一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、Ｒａｓスーパーファミリーの ＧＴＰ結合ドメインまたは１つ以上のメンバーに結合することによってＲａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｓの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、４７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び４７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害で

ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲｈｏの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１３０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１３０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｃの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２０７】

別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１

７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９

、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明

細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２０８】

別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方

法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療ま

たは予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧ

ＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２０９】

一実施形態では、Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である。別の実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳまたはＮＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＫＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＮＲＡＳである。別の実施形態では、Ｒａｓは、本明細書に記載のＲａｓの変異型である。

【０２１０】

別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１

９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では

、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２１１】

一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＣＤＣ４２である。一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡである。別の実施形態では、Ｒｈｏは、本明細書に記載のＲｈｏの変異型である。

【０２１２】

一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメイ

ンにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、高度に保存されたＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１

１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２１３】
一実施形態では、Ｒｈｏは、Ｒａｃである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＲＨＯＧである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１である。別の実施形態では、Ｒａｃは、本明細書に記載のＲａｃの変異型である。
【０２１４】
一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、ＲａｓへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、ＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１５００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１２５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、６６５ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、５００ダルトン未満の分子量を有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはトリアゾール部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－トリアゾール部分、２－アシルアミノチアゾール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミンまたは２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、または２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン部分を含有する。
【０２１５】
一実施形態では、がんを治療または予防する方法であって、本明細書で提供される化合

物、またはその誘導体を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２１６】

別の実施形態では、がんを管理する方法であって、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２１７】

また、本明細書では、以前にがんの治療を受けたが標準療法に非反応性である対象、及び以前に治療を受けていない対象を治療する方法が提供される。また、いくつかの疾患または障害は、所定の年齢群でより一般的であるが、対象の年齢に関係なく対象を治療する方法が提供される。また、問題の疾患または状態を治療する試みにおいて手術を受けた対象、及びそうでない対象を治療する方法が提供される。がんを有する対象は、不均一な臨床的兆候及び様々な臨床的結果を有するので、対象に与えられる治療は、彼／彼女の予後に応じて変わり得る。熟練した臨床医は、過度の実験をせずに、がんを有する個々の対象を治療するのに有効に使用され得る特定の二次薬剤、手術の種類、及び非薬物ベースの標準療法の種類を容易に決定することが可能である。

【０２１８】

本明細書で使用される場合、用語「がん」には、固形腫瘍及び血液媒介性腫瘍が含まれるがこれらに限定されない。用語「がん」は、膀胱、骨、血液、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口、首、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃、精巣、喉、及び子宮のがんを含むがこれらに限定されない皮膚組織、臓器、血液、及び血管の疾患を指す。具体的ながんには、進行性悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星細胞腫、未分化乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスＣ及びＤ結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン難治性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージＩＶ非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、及び平滑筋腫が含まれるがこれらに限定されない。

【０２１９】

所定の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。所定の実施形態では、固形腫瘍は、転移性である。所定の実施形態では、固形腫瘍は、薬物耐性である。所定の実施形態では、固形腫瘍は、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、または膠芽腫である。

【０２２０】

所定の実施形態では、がんは、血液媒介性腫瘍である。所定の実施形態では、血液媒介性腫瘍は、転移性である。所定の実施形態では、血液媒介性腫瘍は、薬物耐性である。所定の実施形態では、がんは、白血病である。

【０２２１】

一実施形態では、本明細書で提供される方法は、治療的有効量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を投与することによって慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、及び急性骨髄芽球性白血病（ＡＭＬ）などの様々な種類の白血病を治療、予防、または管理することを包含する。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における急性白血病を治

療、予防、または管理することを包含する。いくつかの実施形態では、急性白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）であり、これには、未分化ＡＭＬ（Ｍ０）、骨髄芽球性白血病（Ｍ１）、骨髄芽球性白血病（Ｍ２）、前骨髄芽球性白血病（Ｍ３またはＭ３変種（Ｍ３Ｖ））、骨髄単球性白血病（Ｍ４または好酸球増多症を伴うＭ４変種（Ｍ４Ｅ））、単球性白血病（Ｍ５）、赤白血病（Ｍ６）、及び巨核芽球性白血病（Ｍ７）が含まれるがこれらに限定されない。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、未分化ＡＭＬ（Ｍ０）である。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、骨髄芽球性白血病（Ｍ１）である。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、骨髄芽球性白血病（Ｍ２）である。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、前骨髄芽球性白血病（Ｍ３またはＭ３変種（Ｍ３Ｖ））である。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、骨髄単球性白血病（Ｍ４または好酸球増多症を伴うＭ４変種（Ｍ４Ｅ））である。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、単球性白血病（Ｍ５）である。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、赤白血病（Ｍ６）である。一実施形態では、急性骨髄性白血病は、巨核芽球性白血病（Ｍ７）である。それ故、対象における急性骨髄性白血病を治療、予防または管理する方法は、急性骨髄性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を単独でまたは組み合わせて対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、本明細書で提供される化合物またはその誘導体を第２の活性剤と組み合わせて急性骨髄性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量で対象に投与する工程を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）を治療、予防、または管理することを包含する。いくつかの実施形態では、急性リンパ性白血病には、骨髄の芽球細胞（Ｂ細胞）、胸腺（Ｔ細胞）、及びリンパ節に由来する白血病が含まれる。急性リンパ性白血病は、フランス－アメリカ－イギリス（ＦＡＢ）形態学的分類スキームに従って、Ｌ１－成熟して現れるリンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）、Ｌ２－未成熟及び多形性（様々な形状の）リンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）、及びＬ３－リンパ芽球（Ｂ細胞；バーキット細胞）として分類され得る。一実施形態では、急性リンパ性白血病は、骨髄の芽球細胞（Ｂ細胞）に由来する。一実施形態では、急性リンパ性白血病は、胸腺（Ｔ細胞）に由来する。一実施形態では、急性リンパ性白血病は、リンパ節に由来する。一実施形態では、急性リンパ性白血病は、成熟して現れるリンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）を特徴とするＬ１型である。一実施形態では、急性リンパ性白血病は、未成熟及び多形性（様々な形状の）リンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）を特徴とするＬ２型である。一実施形態では、急性リンパ性白血病は、リンパ芽球（Ｂ細胞；バーキット細胞）を特徴とするＬ３型である。所定の実施形態では、急性リンパ性白血病は、Ｔ細胞白血病である。一実施形態では、Ｔ細胞白血病は、末梢性Ｔ細胞白血病である。別の実施形態では、Ｔ細胞白血病は、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病である。別の実施形態では、Ｔ細胞白血病は、皮膚Ｔ細胞白血病である。別の実施形態では、Ｔ細胞白血病は、成人Ｔ細胞白血病である。それ故、対象における急性リンパ性白血病を治療、予防または管理する方法は、急性リンパ性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を単独でまたは第２の活性剤と組み合わせて対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、本明細書で提供される化合物またはその誘導体を第２の活性剤と組み合わせて急性リンパ性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量で対象に投与する工程を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を治療、予防、または管理することを包含する。その方法は、慢性骨髄性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、本明細書で提供される化合物またはその誘導体を第２の活性剤と組み合わせて慢性骨髄性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量で対象に投与する工程を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を治療、予防、または管理することを包含する。その方法は、慢性リンパ性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、本明細書で提供される化合物またはその誘導体を第２の活性剤と組み合わせて慢性リンパ性白血病を治療、予防または管理するのに有効な量で対象に投与する工程を含む。

【０２２６】

所定の実施形態では、腎機能障害を有する対象における疾患を治療、予防、及び／または管理する方法が本明細書で提供される。所定の実施形態では、腎機能障害を有する対象におけるがんを治療、予防、及び／または管理する方法が本明細書で提供される。所定の実施形態では、疾患、加齢、または他の対象の要因（これらに限定されない）に起因する腎機能障害を有する対象に適切な用量調整を提供する方法が本明細書で提供される。

【０２２７】

所定の実施形態では、非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫を治療、予防、及び／または管理する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、予後因子を使用する、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を含むがこれに限定されない非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）の治療または管理のための方法が本明細書で提供される。

【０２２８】

所定の実施形態では、腎機能障害またはその症状を有する対象における再発性／難治性多発性骨髄腫を含む多発性骨髄腫を治療、予防、及び／または管理する方法であって、治療的有効量の本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を腎機能障害を有する再発性／難治性多発性骨髄腫を有する対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０２２９】

所定の実施形態では、化合物の治療的または予防的有効量は、１日当たり約０．００５～約１，０００ｍｇ、１日当たり約０．０１～約５００ｍｇ、１日当たり約０．０１～約２５０ｍｇ、１日当たり約０．０１～約１００ｍｇ、１日当たり約０．１～約１００ｍｇ、１日当たり約０．５～約１００ｍｇ、１日当たり約１～約１００ｍｇ、１日当たり約０．０１～約５０ｍｇ、１日当たり約０．１～約５０ｍｇ、１日当たり約０．５～約５０ｍｇ、１日当たり約１～約５０ｍｇ、１日当たり約０．０２～約２５ｍｇ、１日当たり約０．０５～約１０ｍｇ、１日当たり約０．０５～約５ｍｇ、１日当たり約０．１～約５ｍｇ、または１日当たり約０．５～約５ｍｇである。

【０２３０】

所定の実施形態では、治療的または予防的有効量は、１日当たり約０．１、約０．２、約０．５、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約４０、約４５、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０、約１００、または約１５０ｍｇである。

【０２３１】

一実施形態では、本明細書に記載の条件のために、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の推奨１日用量範囲は、１日当たり約０．５ｍｇ～約５０ｍｇの範囲内にあり、一実施形態では１日１回の単回用量として、または１日を通して分割用量で与えられる。いくつかの実施形態では、投薬量は、１日当たり約１ｍｇ～約５０ｍｇの範囲である。他の実施形態では、投薬量は、１日当たり約０．５ｍｇ～約５ｍｇの範囲である。１日当たりの具体的な用量には、１日当たり０．１、０．２、０．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０ｍｇが含まれる。

【０２３２】

具体的な実施形態では、推奨開始投薬量は、１日当たり０．５、１、２、３、４、５、

１０、１５、２０、２５または５０ｍｇであり得る。別の実施形態では、推奨開始投薬量は、１日当たり０．５、１、２、３、４、または５ｍｇであり得る。用量は、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５及び５０ｍｇ／日に増加され得る。具体的な実施形態では、化合物は、約２５ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約１０ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約５ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約４ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約３ｍｇ／日の量で投与され得る。

【０２３３】

所定の実施形態では、治療的または予防的有効量は、約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約９ｍｇ／ｋｇ／日、０．０１～約８ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約７ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約６ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約４ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約２ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約１ｍｇ／ｋｇ／日、または約０．０１～約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日である。

【０２３４】

投与される用量はまた、ｍｇ／ｋｇ／日以外の単位で表され得る。例えば、非経口投与の用量は、ｍｇ／ｍ^2／日として表され得る。当業者は、対象の身長もしくは体重のいずれかまたはその両方を考慮して用量のｍｇ／ｋｇ／日からｍｇ／ｍ^2／日への変換の仕方を容易に分かるであろう（ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｃｄｅｒ／ｃａｎｃｅｒ／ａｎｉｍａｌｆｒａｍｅ．ｈｔｍを参照されたい）。例えば、６５ｋｇのヒトの場合の１ｍｇ／ｋｇ／日の用量は、３８ｍｇ／ｍ^2／日とほぼ等しい。

【０２３５】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０２～約２５μＭ、約０．０５～約２０μＭ、約０．１～約２０μＭ、約０．５～約２０μＭ、または約１～約２０μＭの範囲の定常状態での化合物の血漿濃度を提供するのに十分である。

【０２３６】

他の実施形態では、投与される化合物の量は、約５～約１００ｎＭ、約５～約５０ｎＭ、約１０～約１００ｎＭ、約１０～約５０ｎＭまたは約５０～約１００ｎＭの範囲の定常状態での化合物の血漿濃度を提供するのに十分である。

【０２３７】

本明細書で使用される場合、用語「定常状態での血漿濃度」は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与の期間後に到達する濃度である。定常状態に到達すると、化合物の血漿濃度の時間依存曲線に小さなピーク及びトラフが存在する。

【０２３８】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０２～約２５μＭ、約０．０５～約２０μＭ、約０．１～約２０μＭ、約０．５～約２０μＭ、または約１～約２０μＭの範囲の化合物の最大血漿濃度（ピーク濃度）を提供するのに十分である。

【０２３９】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０１～約２５μＭ、約０．０１～約２０μＭ、約０．０２～約２０μＭ、約０．０２～約２０μＭ、または約０．０１～約２０μＭの範囲の化合物の最小血漿濃度（トラフ濃度）を提供するのに十分である。

【０２４０】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約１００～約１００，０００ｎｇ＊時

／ｍＬ、約１，０００～約５０，０００ｎｇ＊時／ｍＬ、約５，０００～約２５，０００ｎｇ＊時／ｍＬ、または約５，０００～約１０，０００ｎｇ＊時／ｍＬの範囲の化合物の曲線下面積（ＡＵＣ）を提供するのに十分である。

【０２４１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される方法の１つで治療される対象は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与前に抗がん療法で治療されていない。所定の実施形態では、本明細書で提供される方法の１つで治療される対象は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与前に抗がん療法で治療されている。所定の実施形態では、本明細書で提供される方法の１つで治療される対象は、抗がん療法に対する薬物耐性を発症している。

【０２４２】

本明細書で提供される方法は、対象の年齢に関係なく、患者を治療することを包含するが、いくつかの疾患または障害は、所定の年齢群でより一般的である。

【０２４３】

治療される疾患及び対象の状態に応じて、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ＣＩＶ、嚢内注射または注入、皮下注射、または埋め込み）、吸入、経鼻、膣内、直腸、舌下、または局所（例えば、経皮または局部）の投与経路によって投与され得る。本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単独でまたは各投与経路に適切な薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント及びビヒクルと一緒に好適な投薬単位で製剤化され得る。

【０２４４】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口で投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、非経口で投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、静脈内に投与される。

【０２４５】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単回用量、例えば、単回ボーラス注射、または経口錠剤もしくは丸剤などとして；あるいは経時的に、例えば、経時的な連続注入または経時的な分割ボーラス用量などで送達され得る。化合物は、必要に応じて、例えば、対象が安定した疾患もしくは退行を経験するまで、または対象が疾患の進行もしくは許容できない毒性を経験するまで繰り返し投与され得る。例えば、固形腫瘍の場合の安定した疾患は、一般に、測定可能な病変の垂直直径が最後の測定から２５％以上増加していないことを意味する。Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ９２（３）：２０５２１６（２０００）。安定した疾患またはその欠如は、患者の症状の評価、身体検査、Ｘ線、ＣＡＴ、ＰＥＴ、またはＭＲＩスキャンを使用して画像化された腫瘍の視覚化及び他の一般的に許容されている評価モダリティなどの当該技術分野で知られている方法によって決定される。

【０２４６】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日１回（ＱＤ）で投与され得るか、または１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）、及び１日４回（ＱＩＤ）などの複数の１日用量に分割され得る。また、投与は、連続的（すなわち、連続した日または毎日に１日ごと）、断続的、例えば、サイクル（すなわち、薬物を用いない数日、数週、または数か月の休息を含む）であり得る。本明細書で使用される場合、用語「毎日」は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体などの治療化合物が、例えば、ある期間、各日に１回以上投与されることを意味することが意図される。用語「連続」は、本明細書で提供される化合物またはその誘導体などの治療化合物が、少なくとも１０日～５２週間の途切のない期間、毎日投与されることを意味することが意図される。用語「断続的」または「断続的に」は、本明細書で使用される場合、規則的または不規則のいずれかの間隔で

停止及び開始することを意味することが意図される。例えば、本明細書で提供される化合物またはその誘導体の断続的投与は、週に１～６日間の投与、サイクルでの投与（例えば、連続して２～８週間の毎日の投与、次いで最大１週間の投与しない休息期間）、または隔日での投与である。用語「サイクル」は、本明細書で使用される場合、本明細書で提供される化合物またはその誘導体などの治療化合物が、毎日または連続的に投与されるが休息期間を伴うことを意味することが意図される。いくつかのそのような実施形態では、投与は、２～６日間で１日１回、次いで５～７日間の投与しない休息期間である。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、投与の頻度は、およそ１日ごとの投薬～およそ１か月ごとの投薬の範囲である。所定の実施形態では、投与は、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、１日おきに１回、週２回、毎週１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回、または４週間毎に１回である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日１回投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日２回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日３回投与される。また別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日４回投与される。

【０２４８】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日～６ヶ月、１週間～３ヶ月、１週間～４週間、１週間～３週間、または１週間～２週間、１日１回投与される。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１週間、２週間、３週間、または４週間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、４日間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、５日間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、６日間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１週間、１日１回投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、２週間、１日１回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、３週間、１日１回投与される。また別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、４週間、１日１回投与される。

【０２４９】

第２の活性剤との併用療法

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体はまた、本明細書に記載のがんの治療及び／または予防に有用な他の治療剤と組み合わされ得るか、組み合わせて使用され得る。

【０２５０】

一実施形態では、がんを治療、予防、または管理する方法であって、１種以上の第２の活性剤と組み合わせて、及び任意に放射線療法、輸血、または手術と組み合わせて本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。第２の活性剤の例は本明細書に開示されている。

【０２５１】

本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」は、複数の療法（例えば、１つ以上の予防及び／または治療剤）の使用を含む。しかしながら、用語「組み合わせて」の使用は、疾患または障害を有する対象に治療（例えば、予防及び／または治療剤）が投与される順序を制限しない。第１の療法（例えば、本明細書で提供される化合物、本明細書で提供される化合物、例えば、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体などの予防または治療剤）は、対象への第２の療法（例えば、予防または治療剤）の投与の前に（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、または１２週間前に）、同時に、または後に（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、または１２

週間後に）投与され得る。本明細書では三重療法も企図される。
【０２５２】
本明細書で提供される化合物、またはその誘導体及び１つ以上の第２の活性剤の対象への投与は、同じまたは異なる投与経路によって同時にまたは順次に行われ得る。特定の活性剤に用いられる特定の投与経路の好適性は、活性剤自体（例えば、血流に入る前に分解することなく経口投与することができるかどうか）及び治療されているがんに依存する。
【０２５３】
本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与経路は、第２の療法の投与経路とは無関係である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口で投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、静脈内に投与される。それ故、これらの実施形態によれば、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口でまたは静脈内に投与され、第２の療法は、経口で、非経口で、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮で、舌下に、筋肉内に、直腸に、経頬で、鼻腔内に、リポソームで、吸入により、膣に、眼内に、カテーテルもしくはステントによる局所送達により、皮下に、脂肪内に、関節内に、髄腔内に、または遅延放出投薬形態で投与され得る。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体、及び第２の療法は、経口でまたはＩＶによって同じ投与様式によって投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１つの投与様式、例えば、ＩＶによって投与される一方で、第２の薬剤（抗がん剤）は、別の投与様式、例えば、経口で投与される。
【０２５４】
一実施形態では、第２の活性剤は、約１～約１０００ｍｇ、約５～約５００ｍｇ、約１０～約３５０ｍｇ、または約５０～約２００ｍｇの量で静脈内または皮下に１日１回または２回投与される。第２の活性剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療または管理されている疾患の種類、疾患の重症度及びステージ、及び本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の量、ならびに対象に同時に投与される任意の追加の活性剤に依存する。
【０２５５】
本明細書で提供される方法及び組成物において、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体と一緒に１つ以上の第２の活性成分または薬剤が使用され得る。第２の活性剤は、大分子（例えば、タンパク質）または小分子（例えば、合成無機、有機金属、または有機分子）であり得る。
【０２５６】
大分子の活性剤の例には、造血成長因子、サイトカイン、ならびにモノクローナル及びポリクローナル抗体、特にがん抗原に対する治療抗体が含まれるがこれらに限定されない。典型的な大分子の活性剤は、自然発生または合成または組換えタンパク質などの生体分子である。本明細書で提供される方法及び組成物で特に有用なタンパク質には、インビトロまたはインビボで造血前駆細胞及び免疫学的に活性な新生細胞の生存及び／または増殖を刺激するタンパク質が含まれる。他の有用なタンパク質は、インビトロまたはインビボで細胞内の関係する赤血球前駆細胞の分裂及び分化を刺激する。特定のタンパク質には、ＩＬ－２（組換えＩＬ－ＩＩ（「ｒＩＬ２」）及びカナリア痘ＩＬ－２を含む）、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、及びＩＬ－１８などのインターロイキン；インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファ－ｎ１、インターフェロンアルファ－ｎ３、インターフェロンベータ－Ｉａ、及びインターフェロンガンマ－Ｉｂなどのインターフェロン；ＧＭ－ＣＦ及びＧＭ－ＣＳＦ；ならびにＥＰＯが含まれるがこれらに限定されない。
【０２５７】
所定の実施形態では、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＳＣＦまたはＥＰＯは、約１～約７５０ｍｇ／ｍ^2／日、約２５～約５００ｍｇ／ｍ^2／日、約５０～約２５０ｍｇ／ｍ^2／日、または約５０～約２００ｍｇ／ｍ^2／日の範囲の量で４または６週サイクルで約５日間

皮下に投与される。所定の実施形態では、ＧＭ－ＣＳＦは、２時間にわたって静脈内に約６０～約５００ｍｃｇ／ｍ^{2}または皮下に約５～約１２ｍｃｇ／ｍ^2／日の量で投与され得る。所定の実施形態では、Ｇ－ＣＳＦは、最初に約１ｍｃｇ／ｋｇ／日の量で皮下に投与され得、総顆粒球数の上昇に応じて調整され得る。Ｇ－ＣＳＦの維持用量は、約３００（より小さな対象で）または４８０ｍｃｇの量で皮下に投与され得る。所定の実施形態では、ＥＰＯは、１週間に３回、１０，０００単位の量で皮下に投与され得る。

【０２５８】

方法及び組成物で使用され得る特定のタンパク質には、米国で商品名ニューポジェン（登録商標）（Ａｍｇｅｎ，Ｔｈｏｕｓａｎｄ　Ｏａｋｓ，ＣＡ）で販売されているフィルグラスチム；米国で商品名ロイキン（登録商標）（Ｉｍｍｕｎｅｘ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ）で販売されているサルグラモスチム；及び米国で商品名エポゲン（登録商標）（Ａｍｇｅｎ，Ｔｈｏｕｓａｎｄ　Ｏａｋｓ，ＣＡ）で販売されている組換えＥＰＯが含まれるがこれらに限定されない。

【０２５９】

ＧＭ－ＣＳＦの組換え及び変異型は、米国特許第５，３９１，４８５号；第５，３９３，８７０号；及び第５，２２９，４９６号（これらの全てが参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように調製され得る。Ｇ－ＣＳＦの組換え及び変異型は、米国特許第４，８１０，６４３号；第４，９９９，２９１号；第５，５２８，８２３号及び第５，５８０，７５５号（これらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように調製され得る。

【０２６０】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体と組み合わせて使用するために天然、自然発生、及び組換えタンパク質も提供される。さらに、自然発生タンパク質の変異体及び誘導体（例えば、修飾形態）であって、それらが基礎となるタンパク質の薬理学的活性の少なくとも一部をインビボで示すものが包含される。変異体の例には、自然発生形態のタンパク質における対応する残基とは異なる１つ以上のアミノ酸残基を有するタンパク質が含まれるがこれらに限定されない。また、用語「変異体」には、それらの自然発生形態（例えば、非グリコシル化形態）で通常存在する炭水化物部分を欠くタンパク質が包含される。誘導体の例には、対象となるタンパク質またはタンパク質の活性部分にＩｇＧ１またはＩｇＧ３を融合することによって形成されるタンパク質などのペグ化誘導体及び融合タンパク質が含まれるがこれらに限定されない。例えば、Ｐｅｎｉｃｈｅｔ，Ｍ．Ｌ．ａｎｄ　Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｓ．Ｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２４８：９１－１０１（２００１）を参照されたい。

【０２６１】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体と組み合わせて使用され得る抗体には、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体が含まれる。抗体の例には、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））、リツキシマブ（リツキサン（登録商標））、ベバシズマブ（アバスチン（商標））、ペルツズマブ（オムニターグ（商標））、トシツモマブ（ベキサール（登録商標））、エドレコロマブ（パノレックス（登録商標））、及びＧ２５０が含まれるがこれらに限定されない。本明細書で提供される化合物またはそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形体はまた、抗ＴＮＦ－α抗体、及び／または抗ＥＧＦＲ抗体、例えば、エルビタックス（登録商標）もしくはパニツムマブなどと組み合され得るか、またはそれらと組み合わせて使用され得る。

【０２６２】

大分子の活性剤は、抗がんワクチンの形態で投与され得る。例えば、ＩＬ－２、Ｇ－ＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦなどのサイトカインを分泌する、または分泌を引き起こすワクチンは、提供される方法及び薬学的組成物で使用され得る。例えば、Ｅｍｅｎｓ，Ｌ．Ａ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ　Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．３（１）：７７－８４（２００１）を参照されたい。

【０２６３】
小分子である第２の活性剤はまた、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与に関連する有害作用を軽減するために使用され得る。しかしながら、いくつかの大分子のように、多くは、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体と共に（例えば、前、後または同時に）投与される場合、相乗効果を提供することが可能であると考えられる。小分子の第２の活性剤の例には、抗がん剤、抗生物質、免疫抑制剤、及びステロイドが含まれるがこれらに限定されない。
【０２６４】
所定の実施形態では、第２の薬剤は、ＨＳＰ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤またはＴＯＲキナーゼ阻害剤である。
【０２６５】
本明細書に記載の方法または組成物で使用される抗がん剤の例には、アシビシン；アクラルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロン酢酸塩；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビサントレン塩酸塩；ビスナフィドニメシル酸塩；ビゼレシン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナールナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カーベタイマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ（ＣＯＸ－２阻害剤）；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；クロファラビン；クリスナトールメシル酸塩；シクロホスファミド；Ａｒａ－Ｃ；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシル酸塩；ジアジコン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；ドロモスタノロンプロピオン酸塩；デュアゾマイシン；エダトレキサート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルビシン塩酸塩；エルブロゾール；エソルビシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドリン酸塩；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；フルロシタビン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシ尿素；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イルモフォシン；イプロプラチン；イリノテカン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチド酢酸塩；レトロゾール；リュープロリド酢酸塩；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロール酢酸塩；メレンゲストロール酢酸塩；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスパー；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オマセタキシン；オーマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；ペルホスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；ソラフェニブ；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；タキソテール；テガフール；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トレミフェンクエン酸塩；トレストロン酢酸塩；トリシリビンリ

ン酸塩；トリメトレキサート；トリメトレキサートグルクロン酸塩；トリプトレリン；ツブロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；ビンブラスチン硫酸塩；ビンクリスチン硫酸塩；ビンデシン；ビンデシン硫酸塩；ビネピジン硫酸塩；ビングリシネート硫酸塩；ビンレウロシン硫酸塩；ビノレルビン酒石酸塩；ビンロシジン硫酸塩；ビンゾリジン硫酸塩；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；及びゾルビシン塩酸塩が含まれるがこれらに限定されない。

【０２６６】

方法または組成物に含まれる他の抗がん薬には、２０－エピ－１，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３；５－エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ＡＬＬ－ＴＫ拮抗薬；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミフォスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；拮抗薬Ｄ；拮抗薬Ｇ；アンタレリックス；抗背側化形態形成タンパク質－１；抗アンドロゲン剤、前立腺癌；抗エストロゲン剤；抗新生物剤；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子調節剤；アポトーシス制御剤；アプリン酸；ａｒａ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン１；アキシナスタチン２；アキシナスタチン３；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンＩＩＩ誘導体；バラノール；バチマスタット；ＢＣＲ／ＡＢＬ拮抗薬；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン；ベタクラマイシンＢ；ベツリン酸；ｂＦＧＦ阻害剤；ビカルタミド；ビサントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンＡ；ビゼレシン；ブレフレート；ブロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンＣ；カンプトテシン誘導体；カペシタビン；カルボキサミド－アミノ－トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；ＣａＲｅｓｔＭ３；ＣＡＲＮ７００；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）；カスタノスペルミン；セクロピンＢ；セトロレリックス；クロルルン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリビン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンＡ；コリスマイシンＢ；コンブレタスタチンＡ４；コンブレタスタチン類似体；コナゲニン；クランベシジン８１６；クリスナトール；クリプトフィシン８；クリプトフィシンＡ誘導体；クラシンＡ；シクロペンタントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；Ａｒａ－Ｃ－オクフォスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタビン；デヒドロジデムニンＢ；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシフォスファミド；デキスラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデムニンＢ；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ－５－アザシチジン；ジヒドロタキソール、９－；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドキソルビシン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンＳＡ；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルビシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲン作動薬；エストロゲン拮抗薬；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；フルオロダウノルニシン塩酸塩；フォルフェニメックス；フォルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イマチニブ（例えば、グリベック（登録商標））；イミキモド；免疫刺激ペプチド；インスリン様成長因子－１受容体阻害剤；インターフェロン作動薬；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルビシン；イポメアノール、４－；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガ

ゾール；イソホモハリコンドリンＢ；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドＦ；ラメラリン－Ｎトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病抑制因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン；リュープロレリン；レバミゾール；リアロゾール；線状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リソクリンアミド７；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロキソリビン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンＡ；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；ＭＩＦ阻害剤；ミフェプリストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシン線維芽細胞成長因子サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；エルビタックス、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリルリピドＡ＋マイコバクテリウム細胞壁ｓｋ；モピダモール；マスタード抗がん剤；ミカペロキシドＢ；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；Ｎ－アセチルジナリン；Ｎ－置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロン酸；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；オブリメルセン（ゲナセンス（登録商標））；Ｏ６ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導剤；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセル類似体；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピン塩酸塩；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチンＡ；プラセチンＢ；プラスミノーゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジンＪ２；プロテアソーム阻害剤；タンパク質Ａ系免疫調節剤；プロテインキナーゼＣ阻害剤；プロテインキナーゼＣ阻害剤、微細藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体；ｒａｆ拮抗薬；ラルチトレックスト；ラモセトロン；ｒａｓファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ｒａｓ阻害剤；ｒａｓ－ＧＡＰ阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウムＲｅ１８６エチドロネート；リゾキシン；リボザイム；ＲＩＩレチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビジノンＢ１；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；ＳａｒＣＮＵ；サルコフィトールＡ；サルグラモスチム；Ｓｄｉ１模倣体；セムスチン；老化誘導抑制剤１；センスオリゴヌクレオチド；シグナル変換阻害剤；シゾフィラン；ソブゾキサン；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンＤ；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン１；スクアラミン；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作動性腸ペプチド拮抗薬；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフール；テルラピリリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン模倣体；チマルファシン；チモポイエチン受容体作動薬；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリビン；

トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；ＵＢＣ阻害剤；ウベニメクックス；尿生殖洞由来成長抑制因子；ウロキナーゼ受容体拮抗薬；バプレオチド；バリオリンＢ；ベラレゾール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマーが含まれるがこれらに限定されない。

【０２６７】

方法または組成物で特に有用な具体的な第２の活性剤には、リツキシマブ、オブリメルセン（ゲナセンス（登録商標））、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（デカドロン（登録商標））、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチナム、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、アリサ（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、ＣＰＴ－１１、インターフェロンアルファ、ペグ化インターフェロンアルファ（例えば、ＰＥＧイントロン－Ａ）、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソームダウノルビシン、Ａｒａ－Ｃ、ドキセタキソール、パシリタキセル、ビンブラスチン、ＩＬ－２、ＧＭ　ＣＳＦ、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、ビアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドキソルビシン（ドキシル（登録商標））、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、エストラムスチンナトリウムリン酸塩（エムシット（登録商標））、スリンダク、及びエトポシドが含まれるがこれらに限定されない。

【０２６８】

本明細書で提供される方法の所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体と組み合わせた第２の活性剤の使用は、当業者によって適切と考えられるように、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与中または投与直後に改変または遅延され得る。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を単独でまたは他の療法と組み合わせて投与されている対象は、必要に応じて、制吐剤、骨髄成長因子、及び血小板の輸血を含む補助的ケアを受け得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体が投与されている対象は、当業者の判断に従って、第２の活性剤として成長因子が投与され得る。いくつかの実施形態では、エリスロポエチンまたはダルベポエチン（アラネスプ）と組み合わせた、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与が提供される。

【０２６９】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ゲムシタビン及びシスプラチナムと共に局所的進行性または転移性の移行細胞膀胱癌を有する対象に投与される。

【０２７０】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、次のような第２の活性成分と組み合わせて投与される：テモゾロミド（再発性もしくは進行性脳腫瘍または再発性神経芽細胞腫を有する小児の対象に）；セレコキシブ、エトポシド及びシクロホスファミド（再発性または進行性ＣＮＳ癌に）；テモダール（再発性または進行性髄膜腫、悪性髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、再発性脳腫瘍、または新たに診断された多形性膠芽腫を有する対象に）；イリノテカン（再発性膠芽腫を有する対象に）；カルボプラチン（脳幹神経膠腫を有する小児の対象に）；プロカルバジン（進行性悪性神経膠腫を有する小児の対象に）；シクロホスファミド（予後不良悪性脳腫瘍、新たに診断されたまたは再発性多形性膠芽腫を有する対象に）；グリアデル（登録商標）（高悪性度の再発性悪性神経膠腫に）；テモゾロミド及びタモキシフェン（未分化星状細胞腫に）；またはトポテカン（神経膠腫、膠芽腫、未分化星状細胞腫または未分化乏突起膠腫に）。

【０２７１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、メトトレキサート、シクロホスファミド、タキサン、アブラキサン、ラパチニブ、ハーセプチン、アロマターゼ阻害剤、選択的エストロゲン調節剤、エストロゲン受容体拮抗薬、及び／またはＰＬＸ３３９７（Ｐｌｅｘｘｉｋｏｎ）と共に転移性乳癌を有する対象に投与される。

【０２７２】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、テモゾロミドと共に神経内分泌腫瘍を有する対象に投与される。

【０２７３】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ゲムシタビンと共に再発性または転移性頭部または頸部癌を有する対象に投与される。

【０２７４】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ゲムシタビンと共に膵臓癌を有する対象に投与される。

【０２７５】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ＡＲＩＳＡ（登録商標）、アバスタチン、タキソール、及び／またはタキソテールと組み合わせて結腸癌を有する対象に投与される。

【０２７６】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、カペシタビン及び／またはＰＬＸ４０３２（Ｐｌｅｘｘｉｋｏｎ）と共に、難治性結腸直腸癌を有する対象あるいは一次療法に失敗するか、または結腸もしくは直腸腺癌の状態が悪い対象に投与される。

【０２７７】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、フルオロウラシル、ロイコボリン、及びイリノテカンと組み合わて、デュークスＣ＆Ｄ結腸直腸癌を有する対象または以前に転移性結腸直腸癌の治療を受けている対象に投与される。

【０２７８】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、カペシタビン、ゼローダ、及び／またはＣＰＴ－１１と組み合わせて難治性結腸直腸癌を有する対象に投与される。

【０２７９】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、カペシタビン及びイリノテカンと共に、難治性結腸直腸癌を有する対象または切除不能性もしくは転移性結腸直腸癌を有する対象に投与される。

【０２８０】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単独でまたはインターフェロンアルファもしくはカペシタビンと組み合わせて、切除不能性または転移性肝細胞癌を有する対象に；あるいはシスプラチン及びチオテパと組み合わせて、原発性または転移性肝癌を有する対象に投与される。

【０２８１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ペグ化インターフェロンアルファと組み合わせてカポジ肉腫を有する対象に投与される。

【０２８２】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、フルダラビン、カルボプラチン、及び／またはトポテカンと組み合わせて、難治性または再発性または高リスクの急性骨髄性白血病を有する対象に投与される。

【０２８３】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、リポソームダウノルビシン、トポテカン及び／またはシタラビンと組み合わせて、好ましくない核型急性骨髄芽球性白血病を有する対象に投与される。

【０２８４】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ゲムシタビン、アブラキサン、エルロチニブ、ゲフチニブ、及び／またはイリノテカンと組み合わせて、非小細胞肺癌を有する対象に投与される。
【０２８５】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、カルボプラチン及びイリノテカンと組み合わせて、非小細胞肺癌を有する対象に投与される。
【０２８６】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ドキセタキソールと共に、以前にカルボ／ＶＰ１６及び放射線療法で治療を受けた非小細胞肺癌を有する対象に投与される。
【０２８７】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、カルボプラチン及び／またはタキソテールと組み合わせて、あるいはカルボプラチン、パクリタキセル及び／または胸部放射線療法と組み合わせて、非小細胞肺癌を有する対象に投与される。
【０２８８】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、タキソテールと組み合わせて、ステージＩＩＩＢまたはＩＶの非小細胞肺癌を有する対象に投与される。
【０２８９】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、オブリメルセン（ゲナセンス（登録商標））と組み合わせて、非小細胞肺癌を有する対象に投与される。
【０２９０】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ＡＢＴ－７３７（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）及び／またはオバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）と組み合わせて、リンパ腫及び他の血液癌を有する対象に投与される。
【０２９１】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単独でまたはビンブラスチンもしくはフルダラビンなどの第２の活性成分と組み合わせて、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫または再発性もしくは難治性の低悪性度濾胞性リンパ腫を含むがこれらに限定されない様々な種類のリンパ腫を有する対象に投与される。
【０２９２】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、タキソテール、ＩＬ－２、ＩＦＮ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＰＬＸ４０３２（Ｐｌｅｘｘｉｋｏｎ）及び／またはダカルバジンと組み合わせて、様々な種類またはステージの黒色腫を有する対象に投与される。
【０２９３】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単独でまたはビノレルビンと組み合わせて、悪性中皮腫、または胸膜移植もしくは悪性胸水中皮腫症候群を伴うステージＩＩＩＢの非小細胞肺癌を有する対象に投与される。
【０２９４】
所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、デキサメタゾン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、ＧＭ－ＣＳＦ、ビアキシン、ビンブラスチン、メルファラン、ブスルファン、シクロホスファミド、ＩＦＮ、パルミドロネート、プレドニゾン、ビスホスホネート、セレコキシブ、三酸化ヒ素、ＰＥＧ　ＩＮＴＲＯＮ－Ａ、ビンクリスチン、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、様々な種類またはステージの多発性骨髄腫を有する対象に投与される。
【０２９５】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ドキソルビシン（ドキシル（登録商標））、ビンクリスチン及び／またはデキサメタゾン（デカドロン（登録商標））と組み合わせて、再発性または難治性多発性骨髄腫を有する対象に投与される。

【０２９６】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、タキソール、カルボプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチン、ゼローダ、パクリタキセル、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、腹膜癌、乳頭漿液性癌、難治性卵巣癌または再発性卵巣癌などの様々な種類またはステージの卵巣癌を有する対象に投与される。

【０２９７】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ゼローダ、５ＦＵ／ＬＶ、ゲムシタビン、イリノテカンに加えてゲムシタビン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、ＧＭ－ＣＳＦ、セレコキシブ、タキソテール、ガンシクロビル、パクリタキセル、アドリアマイシン、ドセタキセル、エストラムスチン、エムシット、デンデロンまたはそれらの組み合わせと組み合わせて、様々な種類またはステージの前立腺癌を有する対象に投与される。

【０２９８】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、カペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、セレブレックス（登録商標）、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、様々な種類またはステージの腎細胞癌を有する対象に投与される。

【０２９９】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、ＩＦＮ、セレブレックス（登録商標）などのＣＯＸ－２阻害剤、及び／またはスリンダクと組み合わせて、様々な種類またはステージの婦人科、子宮または軟部組織肉腫癌を有する対象に投与される。

【０３００】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、様々な種類またはステージの固形腫瘍を有する対象に投与される。

【０３０１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、強皮症または皮膚血管炎を有する対象に投与される。

【０３０２】

また、対象に安全かつ有効に投与され得る抗がん薬または薬剤の投薬量を増加させる方法であって、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を対象（例えば、ヒト）に投与することを含む、方法が本明細書に包含される。この方法によって利益が得られ得る対象は、皮膚、皮下組織、リンパ節、脳、肺、肝臓、骨、腸、結腸、心臓、膵臓、副腎、腎臓、前立腺、乳房、結腸直腸、またはそれらの組み合わせの特定のがんを治療するための抗がん薬に関連する有害作用に苦しむ可能性が高い対象である。本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与は、有害作用を軽減または低減し、そうでなければその重症度は抗がん薬の量を制限するであろう。

【０３０３】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、対象への抗がん薬の投与に関連する有害作用の発生前、発生中、または発生後に約０．１～約１５０ｍｇ、約１～約５０ｍｇ、または約２～約２５ｍｇの範囲の量で経口で毎日投与される。所定

の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、好中球減少または血小板減少など（これらに限定されない）の抗がん薬に関連する有害作用を回避するために、ヘパリン、アスピリン、クマジン、またはＧ　ＣＳＦなどの特定の薬剤と組み合わせて投与される。

【０３０４】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、抗がん薬、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質及びステロイドを含むがこれらに限定されない追加の活性成分と組み合わせて、望ましくない血管新生に関連するか、またはそれを特徴とする疾患及び障害を有する対象に投与される。

【０３０５】

別の実施形態では、がんを治療、予防及び／または管理する方法であって、手術、免疫療法、生物学的療法、放射線療法、またはがんを治療、予防もしくは管理するために現在使用されている他の非薬物ベースの療法を含むがこれらに限定されない従来の療法と併せて（その前、間、または後に）本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を投与することを含む、方法が本明細書に包含される。本明細書で提供される化合物、またはその誘導体、及び従来の療法の併用は、所定の対象において予想外に有効な独自の治療レジメンを提供し得る。理論によって制限されることなく、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、従来の療法と同時に与えられた場合に相加または相乗効果を提供し得ると考えられる。

【０３０６】

本明細書の他の場所で論述されるように、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法及び免疫療法を含むがこれらに限定されない従来の療法に関連する有害または望ましくない作用を低減、治療及び／または予防する方法が本明細書に包含される。本明細書で提供される化合物、またはその誘導体、及び他の活性成分は、従来の療法に関連する有害作用の発生前、発生中、または発生後に対象に投与され得る。

【０３０７】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、従来の療法の使用前、使用中、または使用後に、約０．１～約１５０ｍｇ、約１～約２５ｍｇ、または約２～約１０ｍｇの範囲の量で経口で毎日単独で、または本明細書に開示される第２の活性剤と組み合わせて投与され得る。

【０３０８】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体、及びドキセタキソールは、以前にカルボ／ＶＰ１６及び放射線療法で治療を受けた非小細胞肺癌を有する対象に投与される。

【０３０９】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、免疫抗がん薬または免疫抗がん薬の組み合わせと組み合わせて、様々な種類またはステージのがんを有する対象に投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、オプジーボ、キイトルーダ、ヤーボイまたはそれらの組み合わせと組み合わせて、様々な種類またはステージのがんを有する対象に投与される。

【０３１０】

６．３．２　炎症

本明細書で論述されるように、ＭＡＰＫの活性化は、炎症反応の構成要素である。それ故、Ｒａｓ及び／またはＲａｓスーパーファミリーメンバーの阻害を介するＭＡＰＫ阻害剤である本明細書で提供される化合物は、炎症性疾患の治療に有用である。

【０３１１】

一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓスーパーファミリーのＧＴＰ結合ドメインまたは１つ以上のメンバーに結合することによってＲａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する

方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｓの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、４７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び４７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲｈｏの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満

のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１３０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１３０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｃの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１７０ｎＭ未満のＩ

Ｃ５０及び１７０ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ５０及び１５０ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ５０及び１００ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３１２】

別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬ

ｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が

本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴ

Ｐ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３１３】

別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される

。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供さ

れる。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供さ

れる。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３１４】

一実施形態では、Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である。別の実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳまたはＮＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＫＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＮＲＡＳである。別の実施形態では、Ｒａｓは、本明細書に記載のＲａｓの変異型である。

【０３１５】

別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌ

ｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧ

ＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３１６】

一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＣＤＣ４２である。一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡである。別の実施形態では、Ｒｈｏは、本明細書に記載のＲｈｏの変異型である。

【０３１７】

一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、

Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａ

ｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３１８】

一実施形態では、Ｒｈｏは、Ｒａｃである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＲＨＯＧである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１である。別の実施形態では、Ｒａｃは、本明細書に記載のＲａｃの変異型である。

【０３１９】

一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、ＲａｓへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒ

ａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。

【０３２０】

一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１５００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１２５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、６６５ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、５００ダルトン未満の分子量を有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはトリアゾール部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－トリアゾール部分、２－アシルアミノチアゾール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミンまたは２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、または２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン部分を含有する。

【０３２１】

一実施形態では、炎症性疾患は、炎症に関連するがんの発症である。本明細書に開示されるように、本明細書で提供される化合物は、がんの治療に有用である。免疫炎症状態が腫瘍成長の中期段階の重要なメディエーターとして機能することはよく認識されている。慢性炎症が個体をがんに罹りやすくすることもよく知られている。慢性炎症は、細菌、ウイルス、及び寄生虫感染を含む様々な要因によって引き起こされる。炎症の持続が長いほど、関連する発がんのリスクが高くなる。抗炎症がん療法は、前がん細胞が完全にがん化することを防止するか、または既存の腫瘍が体内の離れた部位に広がることを妨げる。それ故、一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、炎症性癌を治療するのに有用である。そのようながん、及び感受性細胞を新生物形質転換の素因とする慢性炎症状態には

、胃腺癌（胃炎）、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫（胃炎）、膀胱、肝臓及び直腸癌（住血吸虫症）、胆管癌及び結腸癌（胆管炎）、胆嚢癌（慢性胆嚢炎）、卵巣及び子宮頸癌（骨盤炎症性疾患、慢性子宮頸部炎）、皮膚癌（骨髄炎）、結腸直腸癌（炎症性腸疾患）、食道癌（逆流性食道炎、バレット食道）、膀胱癌（膀胱炎症（膀胱炎））、中皮腫及び肺癌（石綿症、珪肺症）、口腔扁平上皮癌（歯肉炎、扁平苔癬）、膵臓癌（膵炎、プロテアーゼ変異）、外陰部扁平上皮癌（硬化性苔癬）、唾液腺癌（唾液腺炎）、肺癌（気管支炎）ならびにＭＡＬＴリンパ腫（シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎）が含まれる。Ｓｈａｃｔｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，２００２，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１６（２），２１７－２６。

【０３２２】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、非特異的気管支過敏症、慢性気管支炎、嚢胞性線維症、及び急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）などの気道内の炎症性疾患を治療するのに有用である。

【０３２３】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、喘息及び特発性肺（ｌｕｎｇ）線維症または特発性肺（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ）線維症（ＩＰＦ）、肺線維症、及び間質性肺疾患を治療するのに有用である。当業者に知られているように、線維芽細胞の筋線維芽細胞と呼ばれる細胞型への分化は、細胞が創傷修復の一時的なプロセスで細胞外マトリックス（ＥＣＭ）の沈着に寄与するときに創傷治癒中に生じる。喘息などの慢性炎症性疾患では、病理組織リモデリングがしばしば生じ、罹患組織内の増加した数の筋線維芽細胞の機能によって媒介される。Ｈｉｎｚ，Ｂ．ｅｔ　ａｌ．Ａｍ　Ｊ　Ｐａｔｈｏｌ．２００７；１７０：１８０７－１８１６を参照されたい。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、筋線維芽細胞分化の性質であるアルファ平滑筋アクチン（α－ＳＭＡ）の発現によって測定されるように、ＴＧＦ－β誘導筋線維芽細胞分化を防止または低減する（Ｓｅｒｉｎｉ，Ｇ．ａｎｄ　Ｇａｂｂｉａｎｉ，Ｇ．１９９９；Ｅｘｐ．Ｃｅｌｌ　Ｒｅｓ．２５０：２７３－２８３）。

【０３２４】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、乾癬、慢性尋常性乾癬、乾癬性関節炎、アカントーシス、アトピー性皮膚炎、様々な形態の湿疹、接触性皮膚炎（アレルギー性皮膚炎を含む）、全身性硬化症（強皮症）、創傷治癒、及び薬疹を治療するのに有用である。

【０３２５】

一実施形態では、疾患は、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、及び他の関節炎病態、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、皮膚関連病態、湿疹、シェーグレン症候群、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー疼痛、自己免疫性筋炎、神経因性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸窮迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺症、慢性肺炎症性疾患、及び慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞（心筋梗塞後の症状を含む）、血栓症、うっ血性心不全、心臓再灌流傷害、ならびに高血圧及び／または心不全に関連する合併症、例えば血管器官損傷、再狭窄、心筋症、虚血性及び出血性脳卒中を含む脳卒中、再灌流傷害、腎臓再灌流傷害、脳卒中及び脳虚血を含む虚血、及び心臓／冠状動脈バイパスに起因する虚血、神経変性障害、肝疾患及び腎炎、胃腸病態、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルス及び細菌感染、敗血症、敗血性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、ＨＩＶ感染、日和見感染、感染または悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に続発する悪液質、ＡＩＤＳ、ＡＲＣ（エイズ関連合併症）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応及び同種移植片拒絶、骨吸収疾患の治療、骨粗鬆症、多発性硬化症、急性痛風、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、脱毛症、白斑、水疱性皮膚疾患、アテローム性動脈硬化症、うつ病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、膵炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、アジソン病、下垂体炎、甲状腺炎、Ｉ型糖

尿病、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎などの臓器障害を伴う血管炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、ヴェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、川崎病、高安動脈炎、臓器障害を伴う血管炎、移植臓器の急性拒絶、エンドトキシン血症、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、多臓器不全症候群、毒素性ショック症候群、急性肺傷害、ＡＲＤＳ（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性膵炎、術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、インフルエンザなどのウイルス感染に関連するＳＩＲＳ、帯状疱疹、単純ヘルペス、コロナウイルスまたはドライアイ症候群（または乾性角結膜炎（ＫＣＳ））である。

【０３２６】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、限定されないが、アロディニア、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏、ヘルペス疱疹後神経痛、神経障害、神経痛、糖尿病性神経障害、ＨＩＶ関連神経障害、神経傷害、関節リウマチ痛、変形性関節症痛、火傷、背痛、眼痛、内臓痛、がん痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後疼痛、脳卒中後疼痛、及び月経痛などの慢性または急性の神経障害性及び侵害受容性疼痛の治療に有用である。

【０３２７】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、アルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢関連性記憶障害（ＡＡＭＩ）、多発性硬化症、パーキンソン病、血管性認知症、老人性認知症、ＡＩＤＳ認知症、ピック病、脳血管障害によって引き起こされる認知症、大脳皮質基底核変性症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ハンチントン病、外傷性脳傷害に関連する低下したＣＮＳ機能を治療するのに有用である。

【０３２８】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、アルツハイマー病（ＡＤ）、強直性脊椎関節炎、関節炎（変形性関節症、関節リウマチ（ＲＡ）、乾癬性関節炎）、喘息、アテローム性動脈硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛、肝炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、全身性狼瘡、エリテマトーデス（ＳＬＥ）、腎炎、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎を治療するのに有用である。

【０３２９】

炎症性疾患の治療に使用される場合、本明細書で提供される化合物は、がんの治療について本明細書に記載される投薬量、投与経路で及び／またはｐＫプロファイルを達成するために投与され得る。

【０３３０】

６．３．３　ラソパシー

本明細書で論述されるように、Ｒａｓシグナル伝達は、ラソパシーに因果関係がある。それ故、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する本明細書で提供される化合物は、神経線維腫症１型、ヌーナン症候群、及びコステロ症候群を含むラソパシーの治療に有用である。

【０３３１】

一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓスーパーファミリーのＧＴＰ結合ドメインまたは１つ以上のメンバーに結合することによってＲａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｓの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及

び５００ｎＭ未満のＫｄでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、４７０ｎＭ未満のＩＣ５０及び４７０ｎＭ未満のＫｄでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ５０及び２７０ｎＭ未満のＫｄでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ５０及び２００ｎＭ未満のＫｄでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ５０及び１５０ｎＭ未満のＫｄでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ５０及び１００ｎＭ未満のＫｄでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲｈｏの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ５０及び１０μＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ５０及び１μＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ５０及び５００ｎＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ５０及び２７０ｎＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ５０及び２００ｎＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ５０及び１

５０ｎＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１３０ｎＭ未満のＩＣ５０及び１３０ｎＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ５０及び１００ｎＭ未満のＫｄでＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｃの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ５０及び１０μＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ５０及び１μＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ５０及び５００ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ５０及び２７０ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ５０及び２００ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１７０ｎＭ未満のＩＣ５０及び１７０ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ５０及び１５０ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ５０及び１００ｎＭ未満のＫｄでＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲ

ａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３３２】

別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療また

は予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、

Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２

９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３３３】

別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ

１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合

ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合

ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３３４】

一実施形態では、Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である。別の実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳまたはＮＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＫＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＮＲＡＳである。別の実施形態では、Ｒａｓは、本明細書に記載のＲａｓの変異型である。

【０３３５】

別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される

。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ

３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３３６】

一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＣＤＣ４２である。一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡである。別の実施形態では、Ｒｈｏは、本明細書に記載のＲｈｏの変異型である。

【０３３７】

一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、高度に保存されたＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６

、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物

を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ラソパシーを治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３３８】

一実施形態では、Ｒｈｏは、Ｒａｃである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＲＨＯＧである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１である。別の実施形態では、Ｒａｃは、本明細書に記載のＲａｃの変異型である。

【０３３９】

一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、ＲａｓへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、ＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。

【０３４０】
一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１５００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１２５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、６６５ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、５００ダルトン未満の分子量を有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはトリアゾール部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－トリアゾール部分、２－アシルアミノチアゾール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミンまたは２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、または２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン部分を含有する。

【０３４１】
６．３．４　Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害
本明細書で論述されるように、Ｒａｓは、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害と因果関係がある。それ故、Ｒａｓの機能を阻害する本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害の治療に有用である。

【０３４２】
一実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｓの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のIC_{50}及び１０μＭ未満のK_dでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、１μＭ未満のIC_{50}及び１μＭ未満のK_dでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のIC_{50}及び５００ｎＭ未満のK_dでＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方

法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、４７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び４７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３４３】

別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合

する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７

、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３

０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３４４】

別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免

疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙ

ｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、

Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物

を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３４５】

一実施形態では、Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である。別の実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳまたはＮＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＫＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＮＲＡＳである。別の実施形態では、Ｒａｓは、本明細書に記載のＲａｓの変異型である。

【０３４６】

一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１５００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１２５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、６６５ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、５００ダルトン未満の分子量を有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはトリアゾール部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－トリアゾール部分、２－アシルアミノチアゾール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミンまたは２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、または２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン部分を含有する。

【０３４７】

６．３．５　線維性疾患

本明細書で論述されるように、Ｒａｓスーパーファミリーメンバーは、線維性疾患の治療における潜在的な標的である。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーに結合することによってＲａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合するこ

とによってＲａｓの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、４７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び４７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲｈｏの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予

防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１３０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１３０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合することによってＲａｃの機能を阻害する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１０μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１μＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、５００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び５００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び２００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する

方法であって、１７０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１７０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１５０ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$及び１００ｎＭ未満のＫ$_{d}$でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで２５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで７５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで８５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９０％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９５％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、２０μＭで９９％を超える阻害でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３４８】

別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、

Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌ

ａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合す

る化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３４９】

別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅ

ｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２

０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、

Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの２３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３５０】

一実施形態では、Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である。別の実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳまたはＮＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＨＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＫＲＡＳである。一実施形態では、Ｒａｓは、ＮＲＡＳである。別の実施形態では、Ｒａｓは、本明細書に記載のＲａｓの変異型である。

【０３５１】

別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５

、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２の

うちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３５２】

一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＣＤＣ４２である。一実施形態では、Ｒｈｏは、ＲＨＯＡである。別の実施形態では、Ｒｈｏは、本明細書に記載のＲｈｏの変異型である。

【０３５３】

一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、高度に保存されたＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの２種以上に

結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの９種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１０種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけ

るＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１２種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１３種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１４種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１５種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１６種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１７種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの１８種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一実施形態では、線維性疾患を治療または予防する方法であって、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９、またはＭｇ２０２のうちの全てに結合する化合物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０３５４】

一実施形態では、Ｒｈｏは、Ｒａｃである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３またはＲＨＯＧである。一実施形態では、Ｒａｃは、ＲＡＣ１である。別の実施形態では、Ｒａｃは、本明細書に記載のＲａｃの変異型である。

【０３５５】

一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、ＲａｓへのＧＴＰ結合を阻

害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、ＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、Ｒａｓ、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。

【０３５６】

一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１５００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１２５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１０００ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、７５０ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、６６５ダルトン未満の分子量を有する。一実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、５００ダルトン未満の分子量を有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはトリアゾール部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－トリアゾール部分、２－アシルアミノチアゾール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミンまたは２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン部分を含有する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される化合物は、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４－（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－２－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－オール、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－オン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４－アミン、２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－イミン、または２－（イミダゾール－４－イル）ピリミジン－４（１Ｈ）－イミン部分を含有する。

【０３５７】

５．４．組成物及び方法で使用される化合物

本明細書では、１つ以上のＲａｓスーパーファミリーメンバーのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつ１つ以上のＲａｓスーパーファミリーメンバーへのＧＴＰの結合と競合する化合物が提供される。

【０３５８】

本明細書では、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつＲａｓへのＧＴＰの結合と競合する化合物が提供される。一実施形態では、化合物はまた、ＭＡＰＫ、特にＭＡＰＫ

１／２のリン酸化、細胞増殖、ＩＬ－６またはＴＮＦ－αサイトカインの分泌を阻害する。そのため、本明細書で提供される化合物は、がん、炎症性疾患、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害及びラソパシーを治療する組成物及び方法に有用である。

【０３５９】

本明細書では、ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつＲａｃへのＧＴＰの結合と競合する化合物が提供される。一実施形態では、化合物はまた、ＭＡＰＫシグナル伝達経路を阻害する。一実施形態では、化合物はまた、ＲＯＣＫシグナル伝達経路を阻害する。そのため、本明細書で提供される化合物は、がん、炎症性疾患及び線維性疾患を治療する組成物及び方法に有用である。

【０３６０】

本明細書では、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつＲｈｏへのＧＴＰの結合と競合する化合物が提供される。一実施形態では、化合物はまた、ＭＡＰＫシグナル伝達経路を阻害する。一実施形態では、化合物はまた、ＲＯＣＫシグナル伝達経路を阻害する。そのため、本明細書で提供される化合物は、がん、炎症性疾患及び線維性疾患を治療する組成物及び方法に有用である。

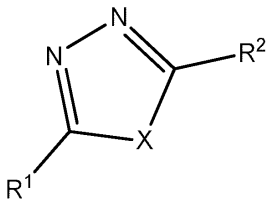
【０３６１】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲａｓへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓ及びＲｈｏへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Ｒａｓ、Ｒｈｏ及びＲａｃへのＧＴＰ結合を阻害する。

【０３６２】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式Ｉ：

【化２】



式Ｉ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または$-NR^6R^7$であり；

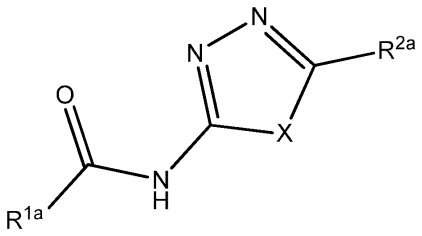
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、または

アリールカルボニルであり；
　R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　pは、０～２であり；
　Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮR^5である）
のものである。

【０３６３】

　別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化３】



式Ｉａ

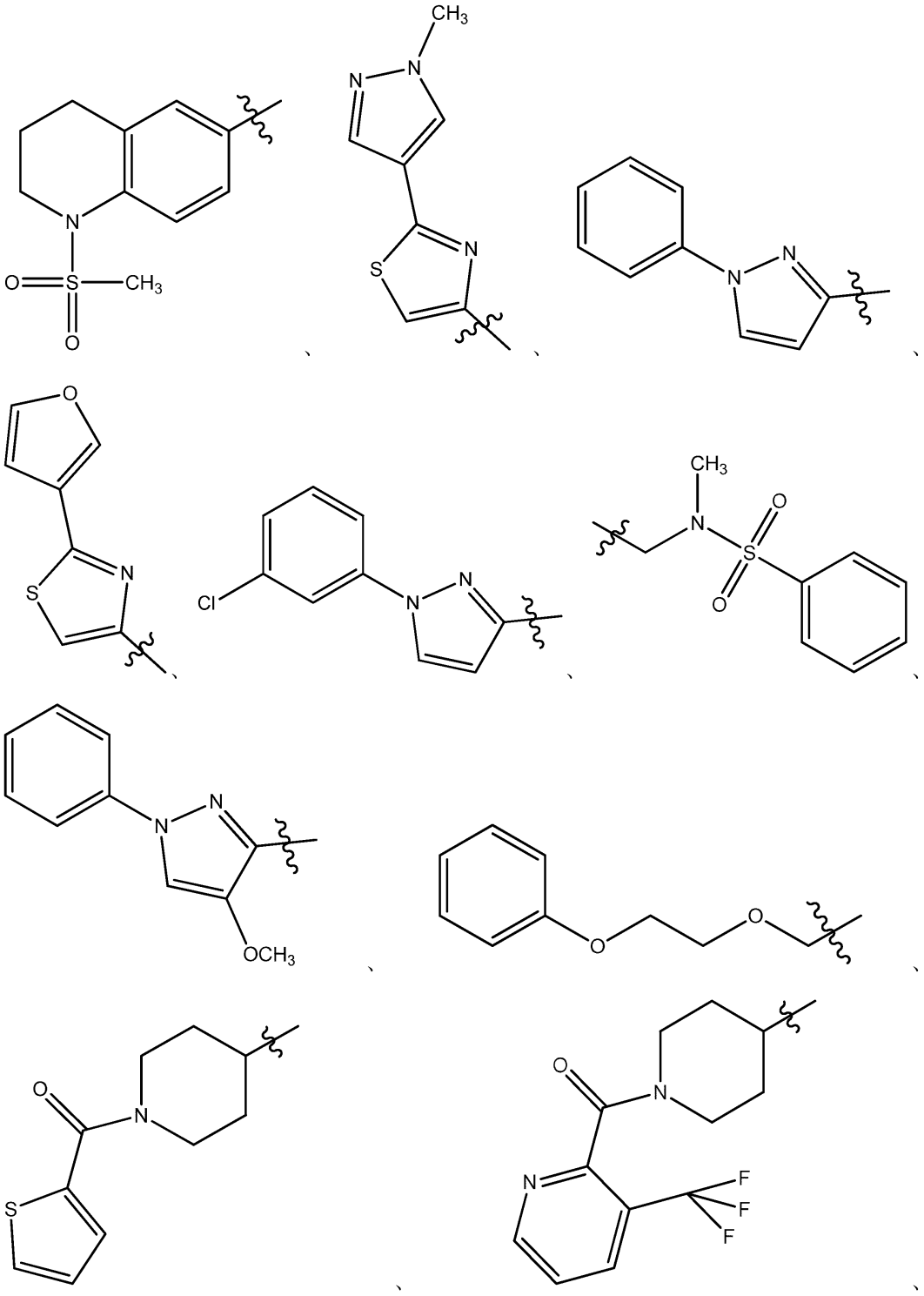
　またはその薬学的に許容可能な誘導体、
　（式中、R^{1a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ＯR^3、及びＮR^6R^7からなる群から選択され；
　R^{2a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、Ｎ$R^5$Ｃ（Ｏ）$R^4$、及びＮ$R^6R^7$からなる群から選択され；
　R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
　R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮR^6R^7であり；
　R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
　R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　pは、０～２であり；
　Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮR^5である）
である。

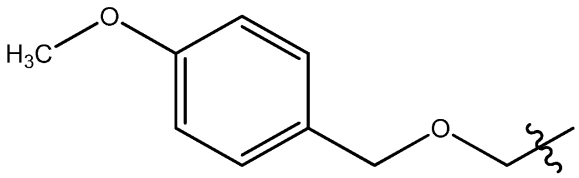
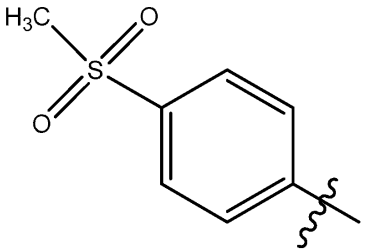
【０３６４】

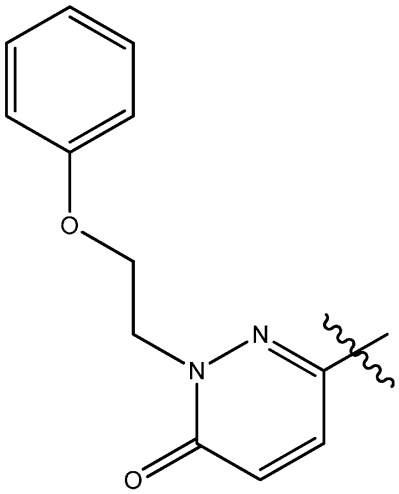
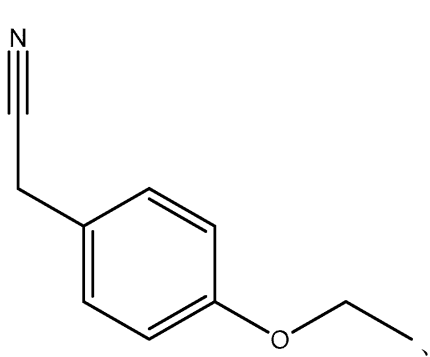
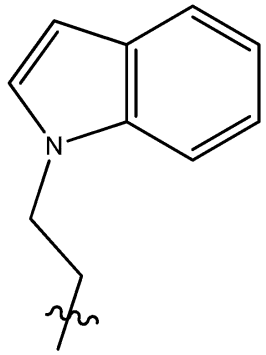
　別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
　R^{1a}は、Ｈ、フェニル、ピリジニルからなる群から、または以下のうちの１つから選

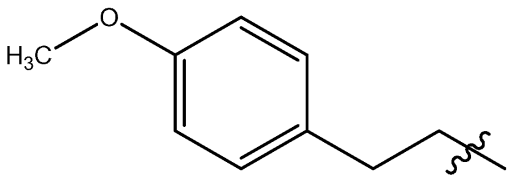
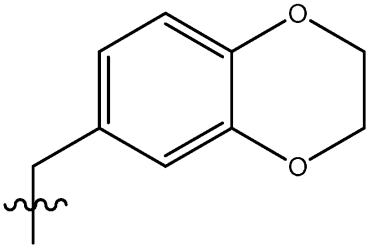
択され：

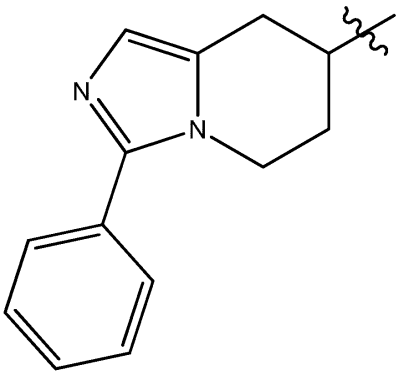
【化４】

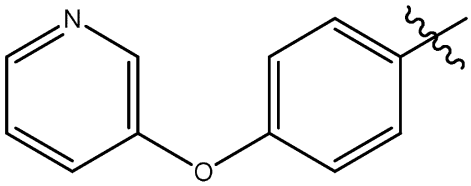



、

、

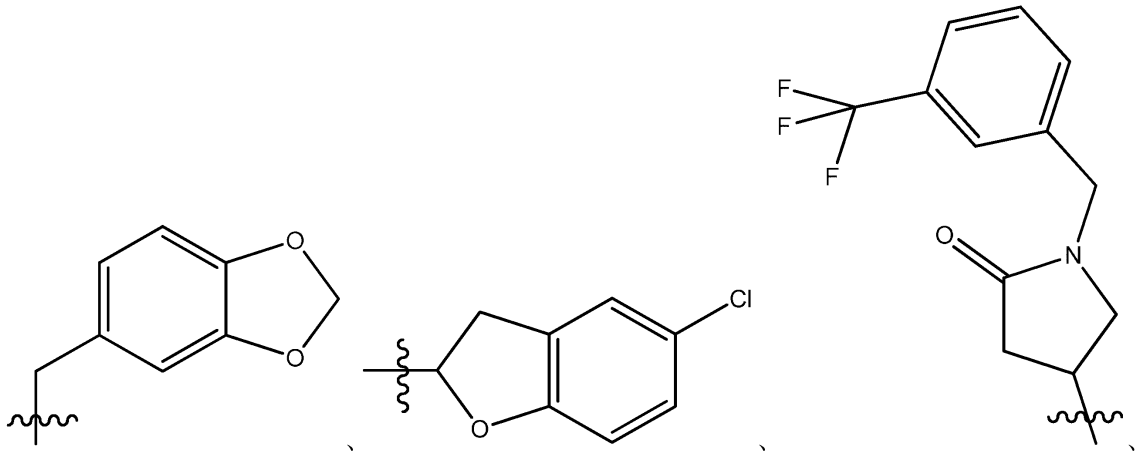
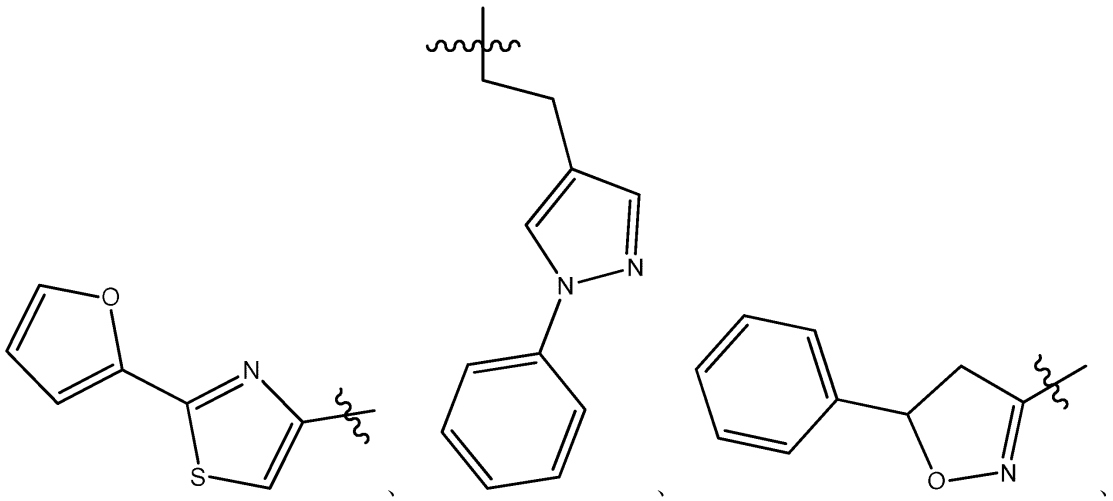
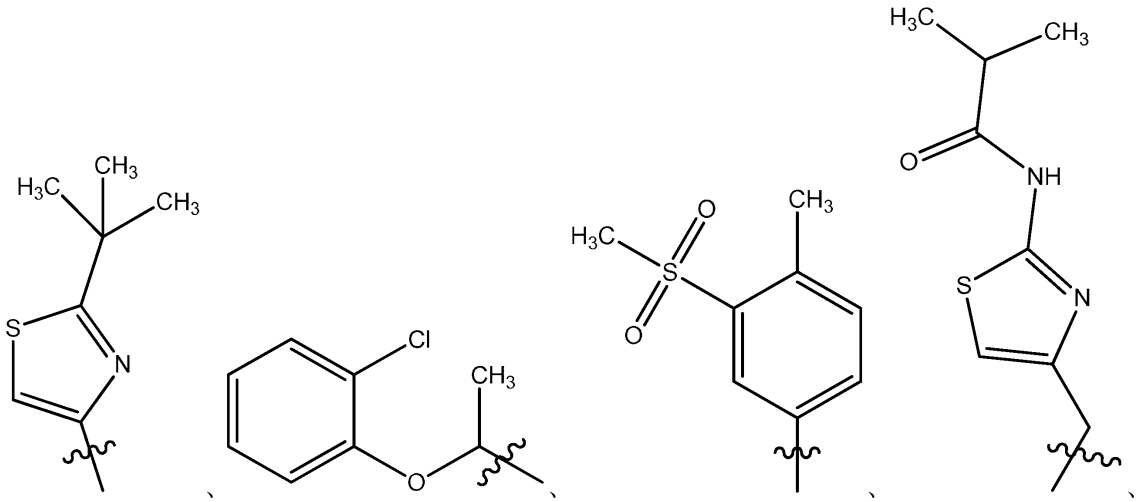

、

、

、

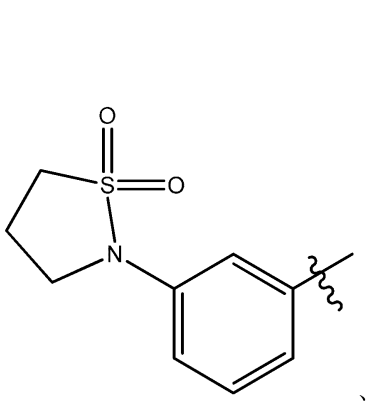
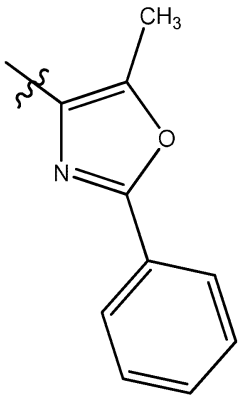
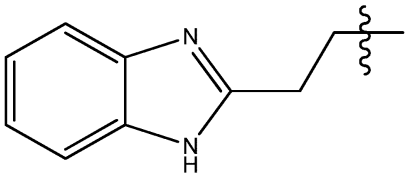
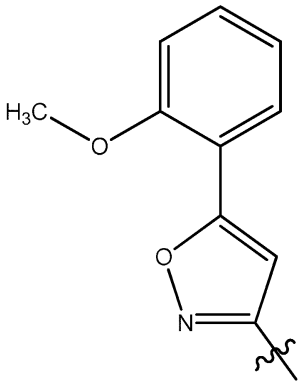
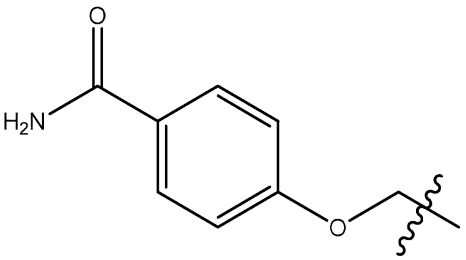
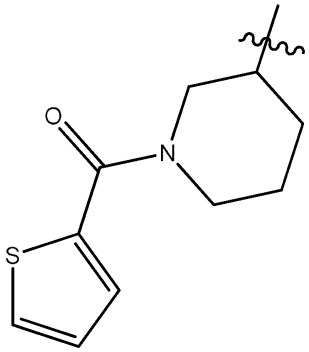
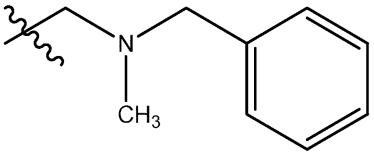
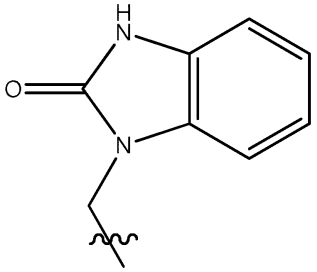
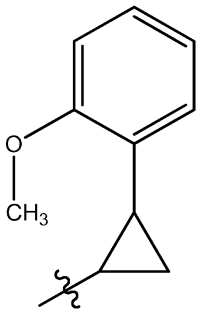
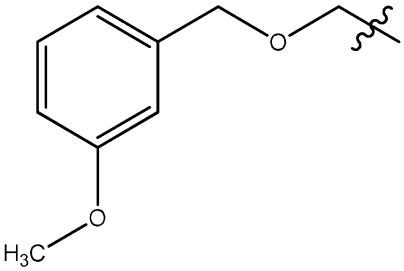

、

、

、

、


、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

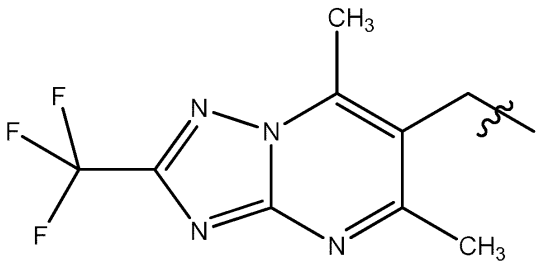
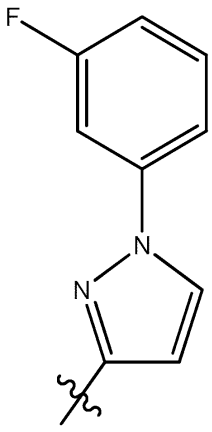
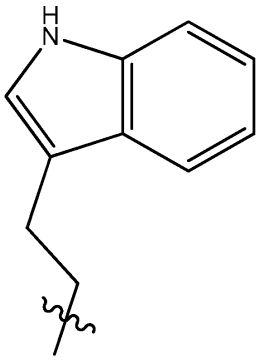
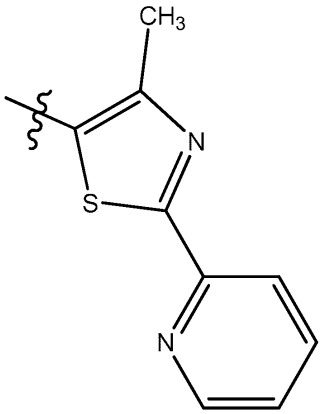
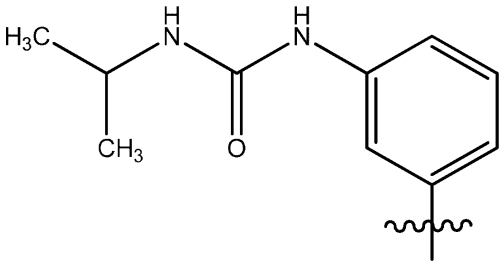
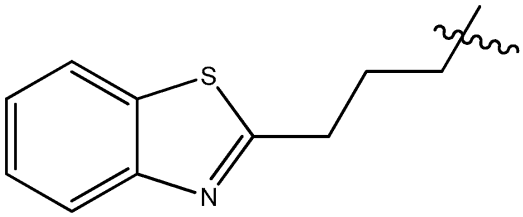
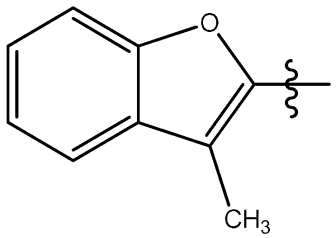
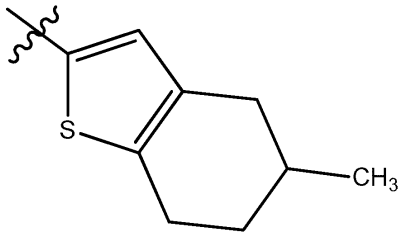
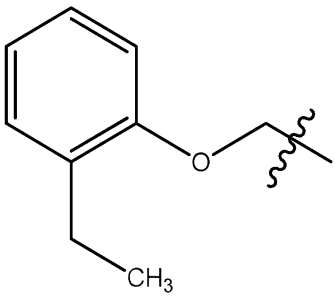
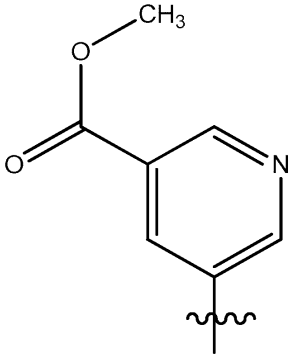
10

20

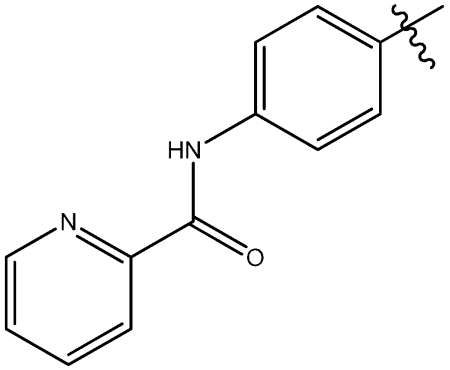
30

40

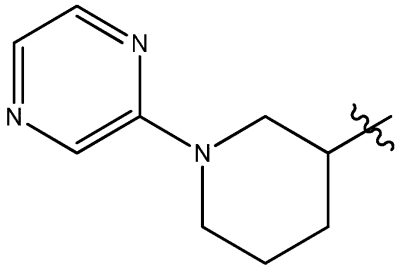
50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

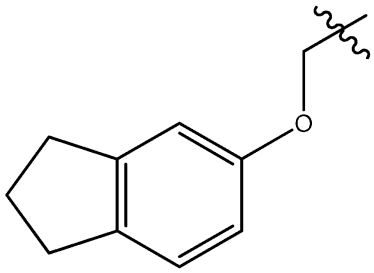
50


HN
N
O

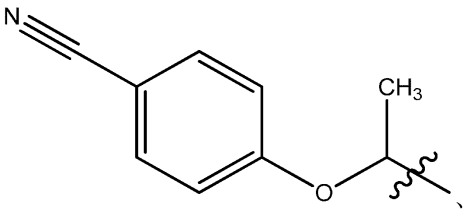
、


N
N
N

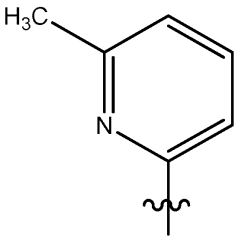
、


O

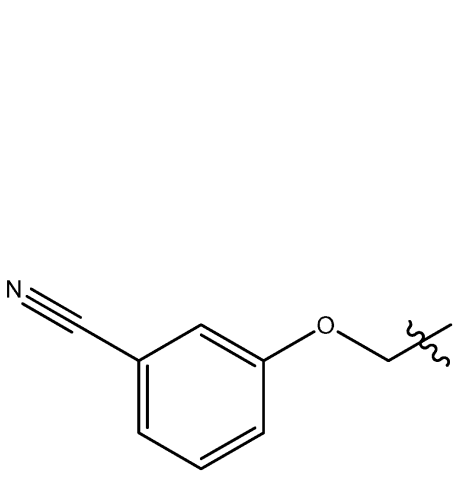
、


N
CH3
O

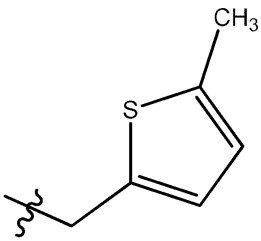
、


H3C
N

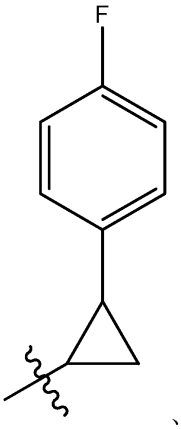
、


N
O
O

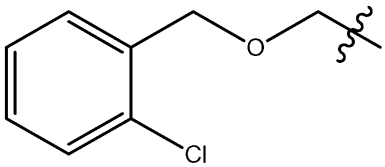
、


CH3
S

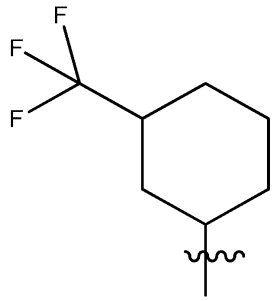
、


F

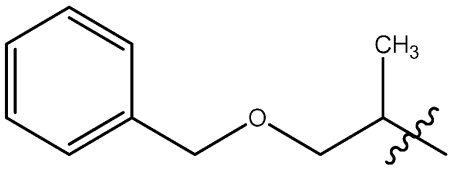
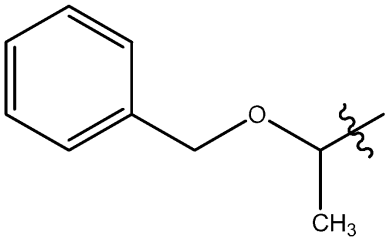
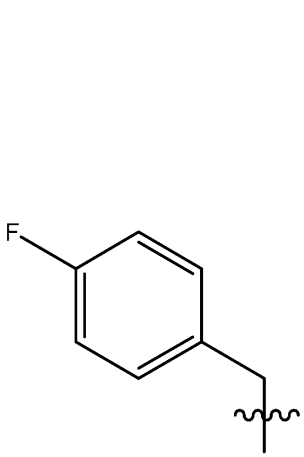
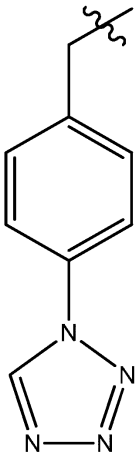
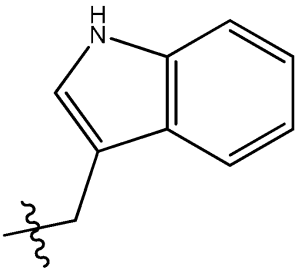
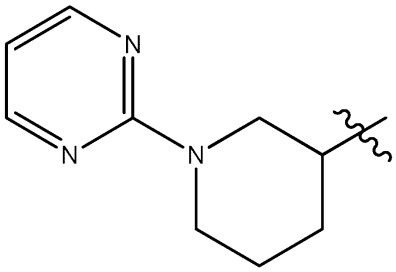
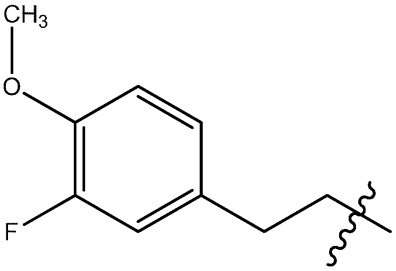
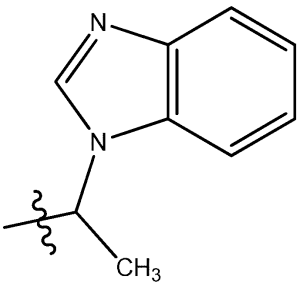
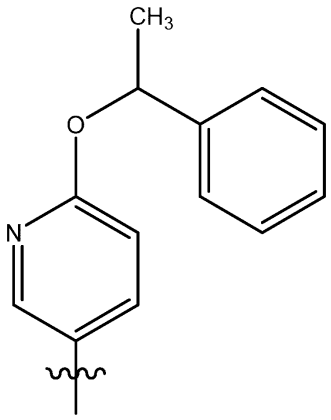
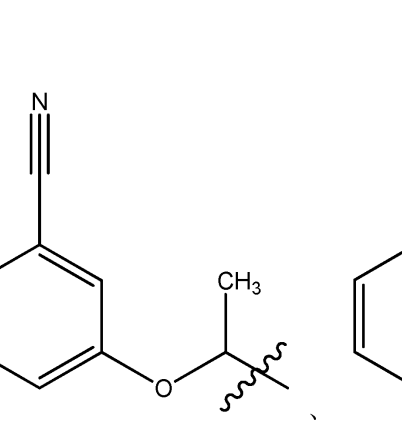
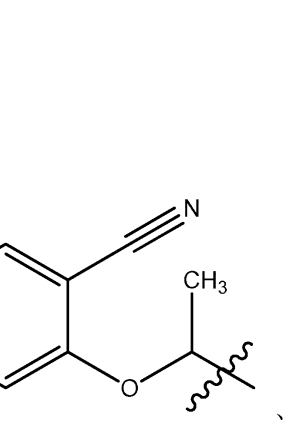
、


O
Cl

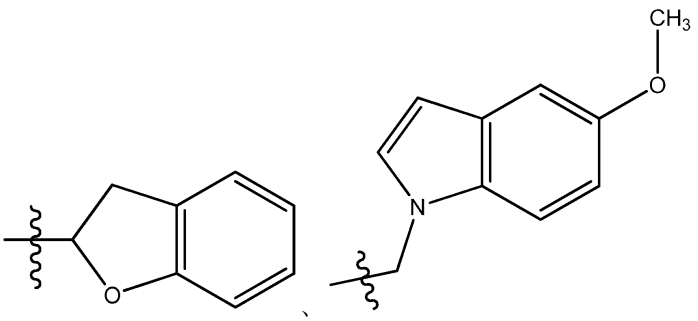
、

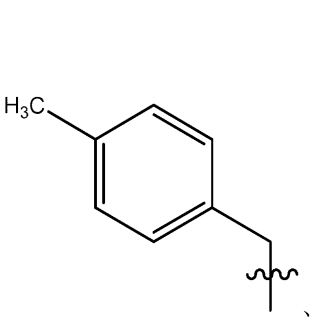
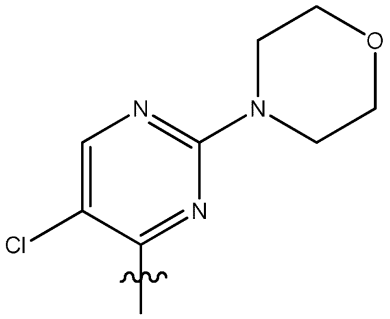
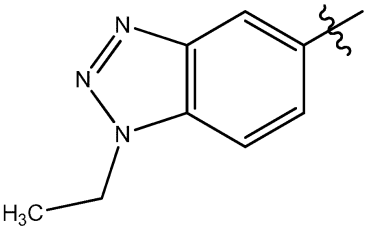
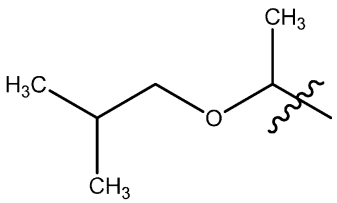
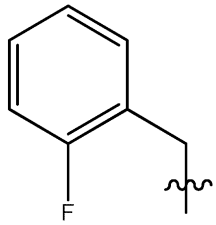
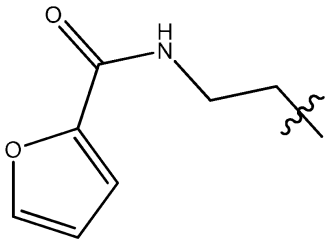
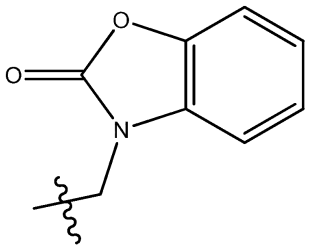
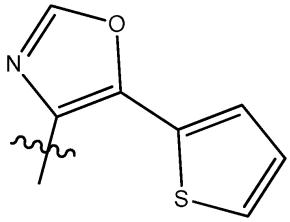
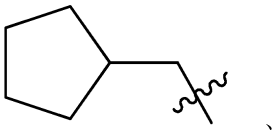

F
F
F

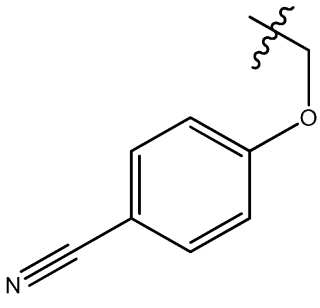
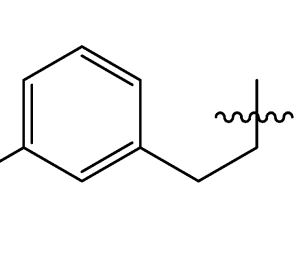
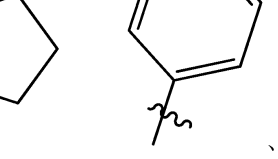
、

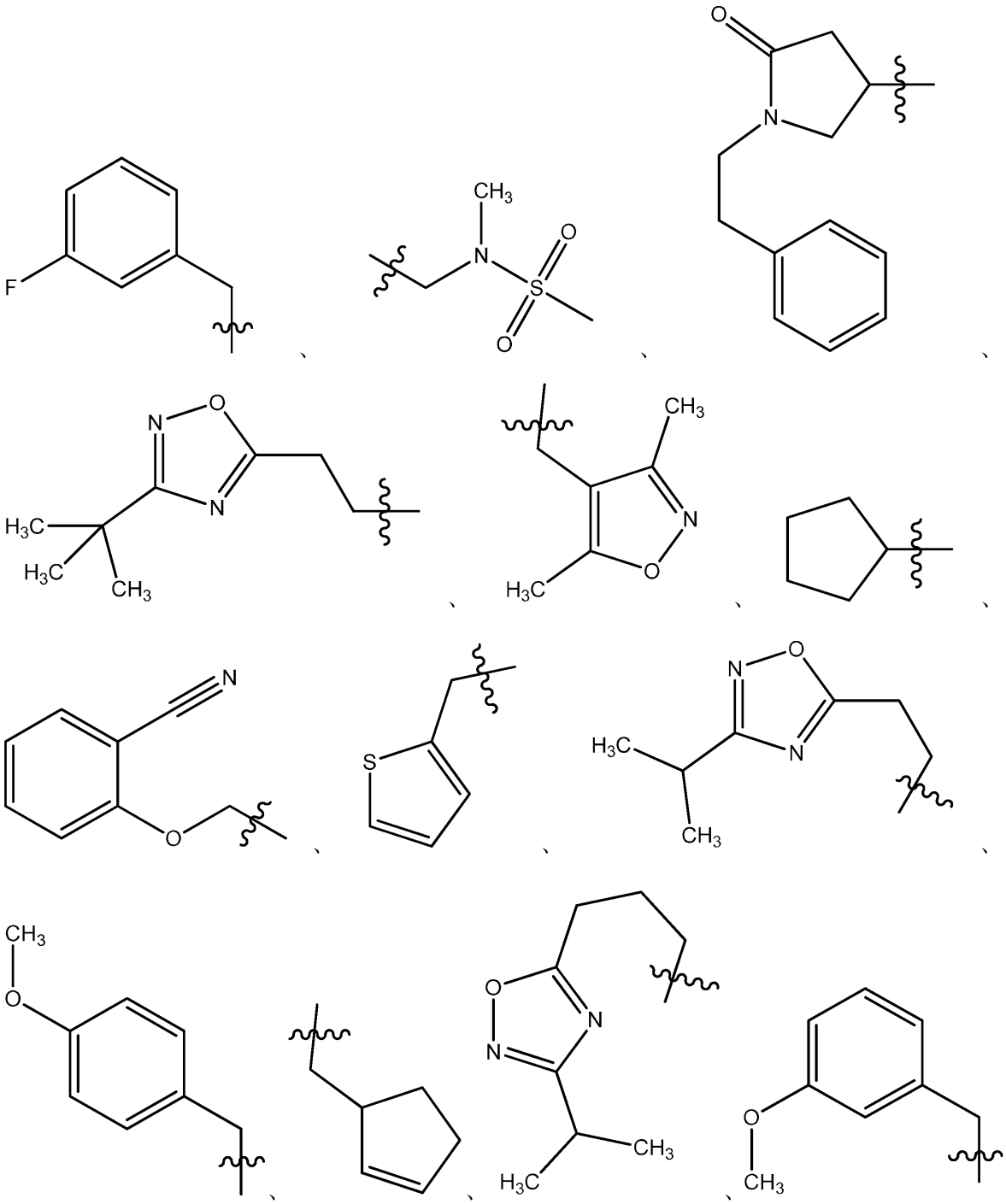












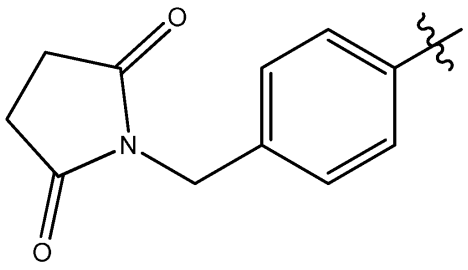
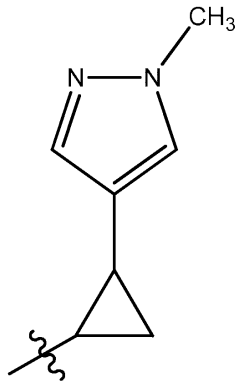
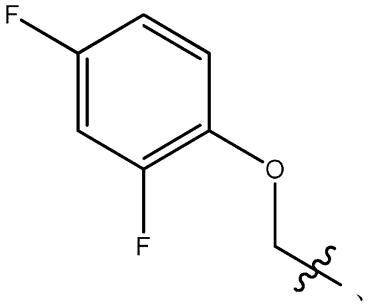
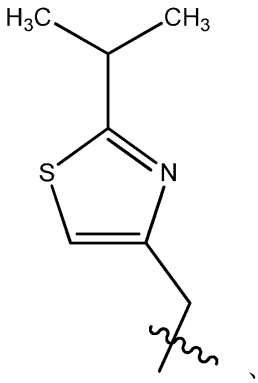
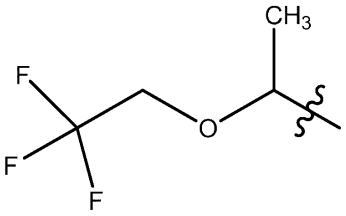
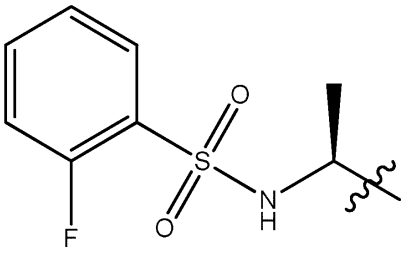
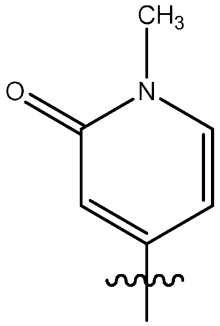
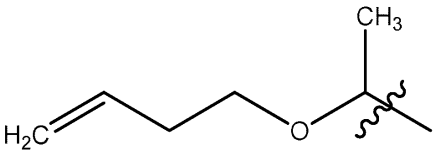
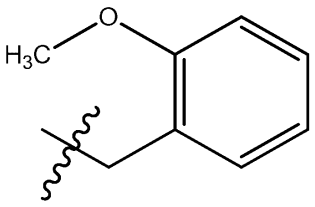
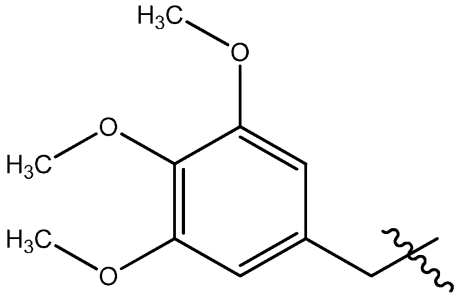
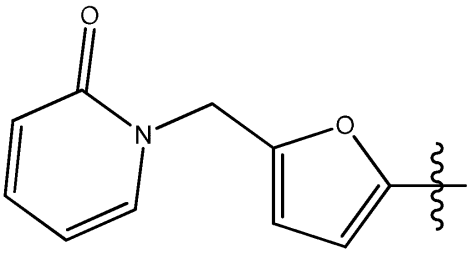
10 20 30 40 50



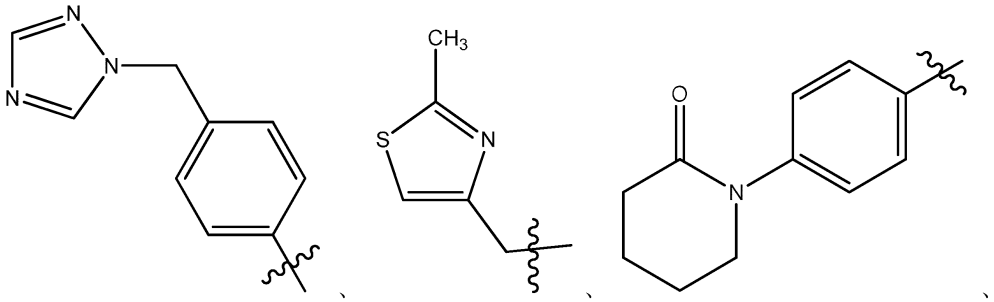










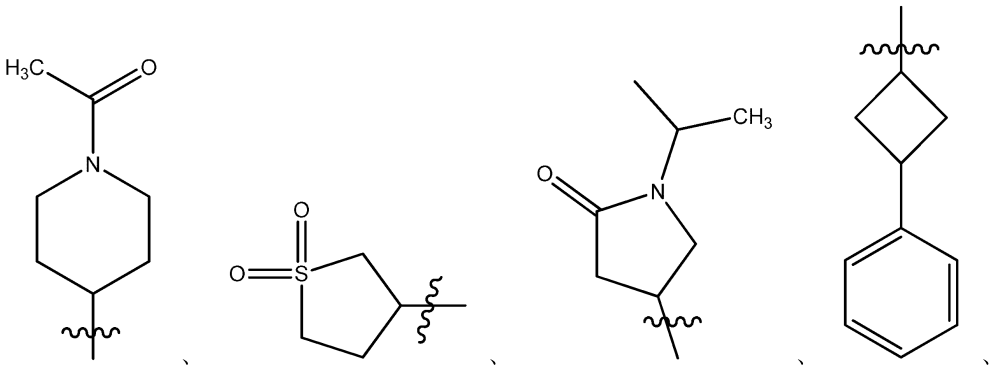




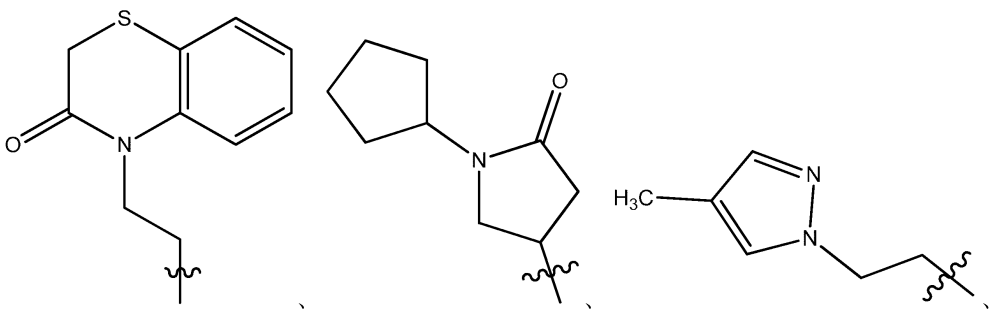

F
CH3
N
S
O
O
O
N
N
O
H3C
H3C
CH3
CH3
N
H3C
O
N
O
S
N
O
H3C
CH3
CH3
O
O
N
N
CH3
H3C
O
CH3

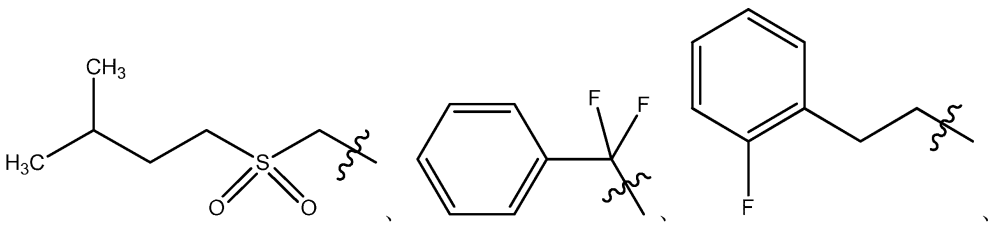

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

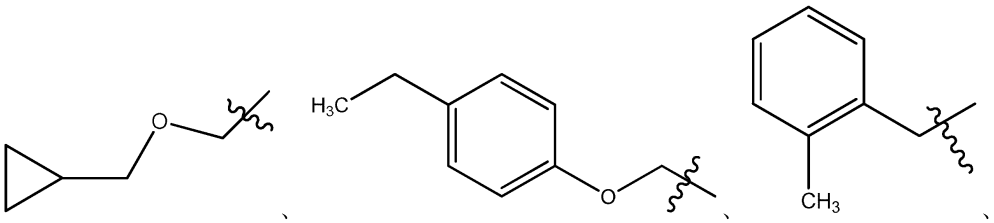
50



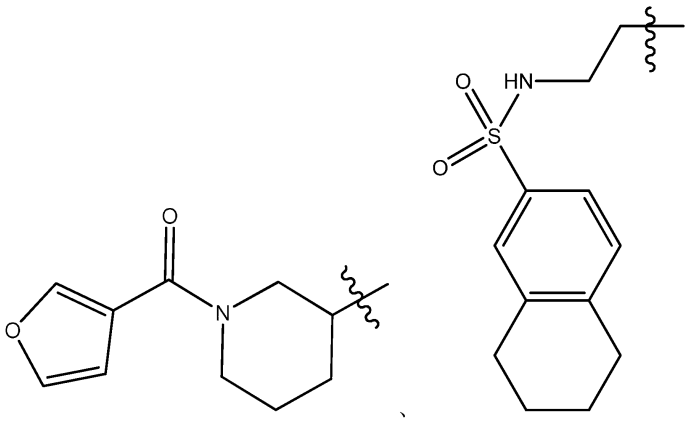


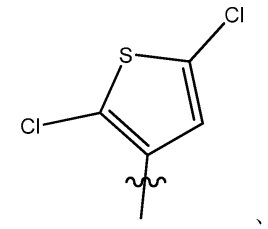
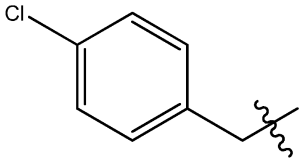
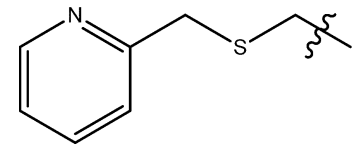
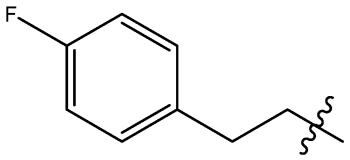
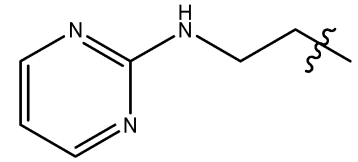


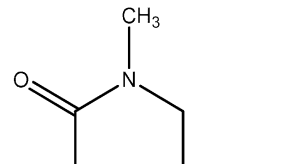
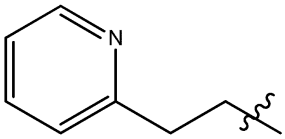


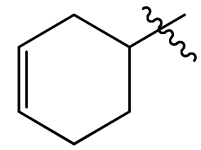
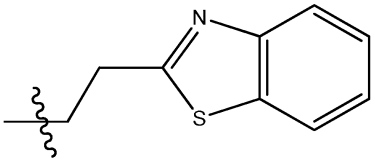
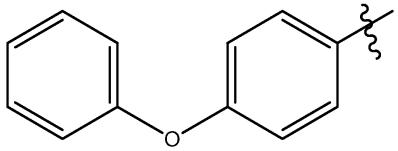
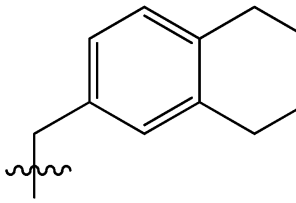
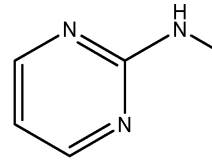


50

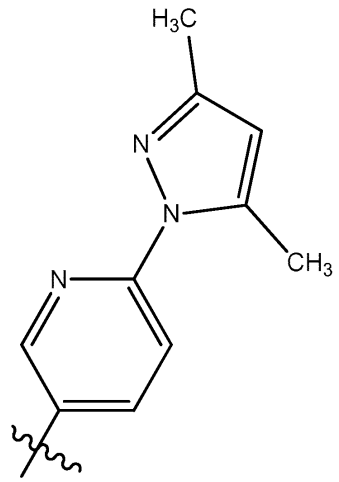


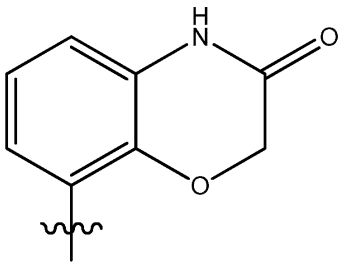



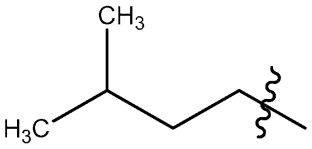
50


H3C
N
N
CH3
N

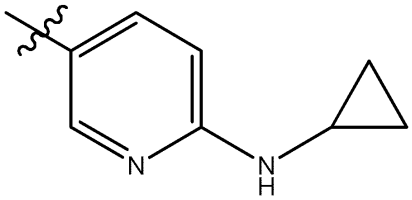
、


H
N
O
O

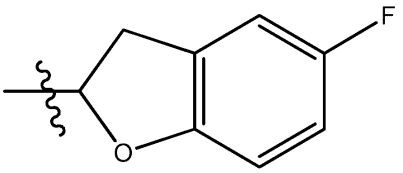
、


CH3
H3C

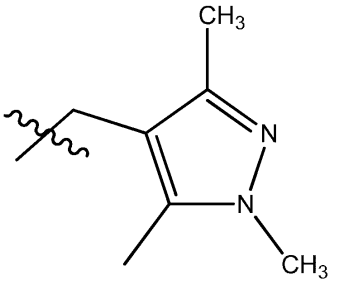
、


N
N
H

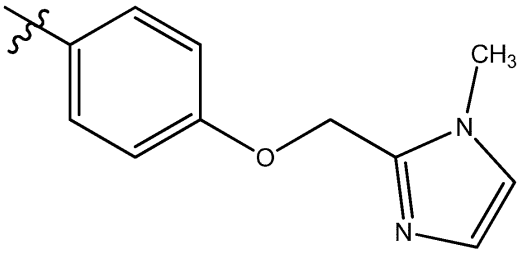
、


F
O

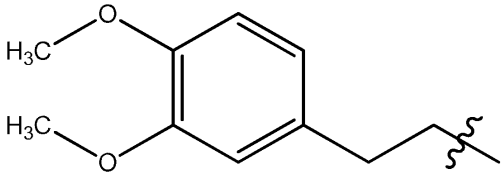
、


CH3
N
N
CH3

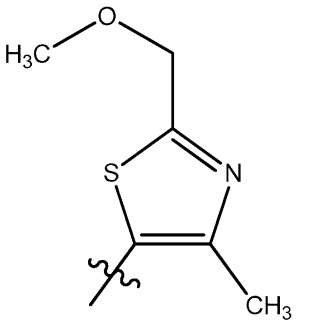
、


CH3
O
N
N

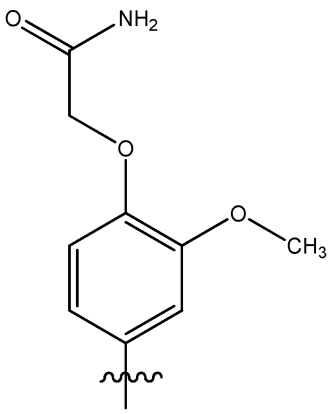
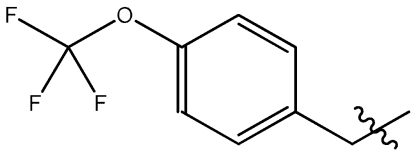
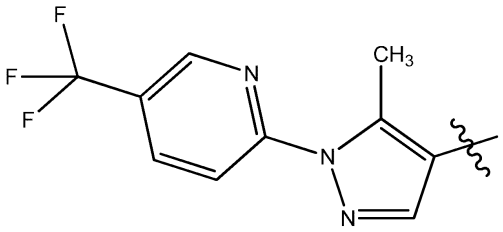
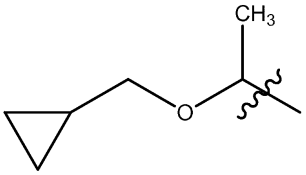
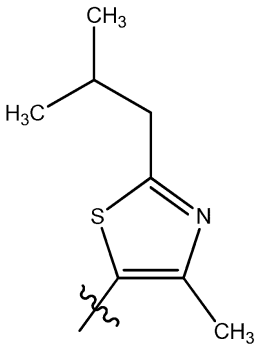
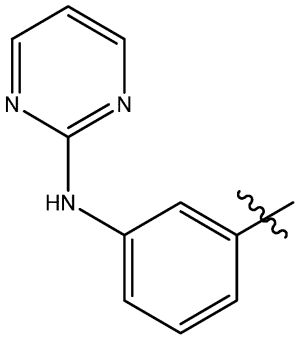
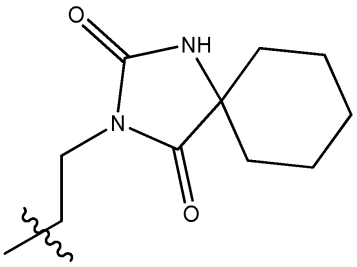
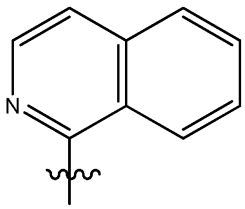
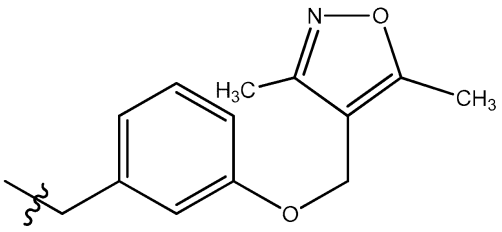
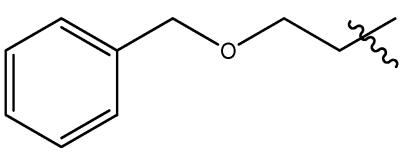
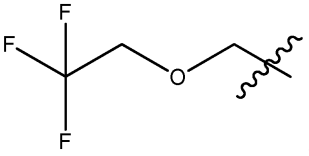
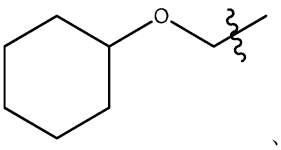
、

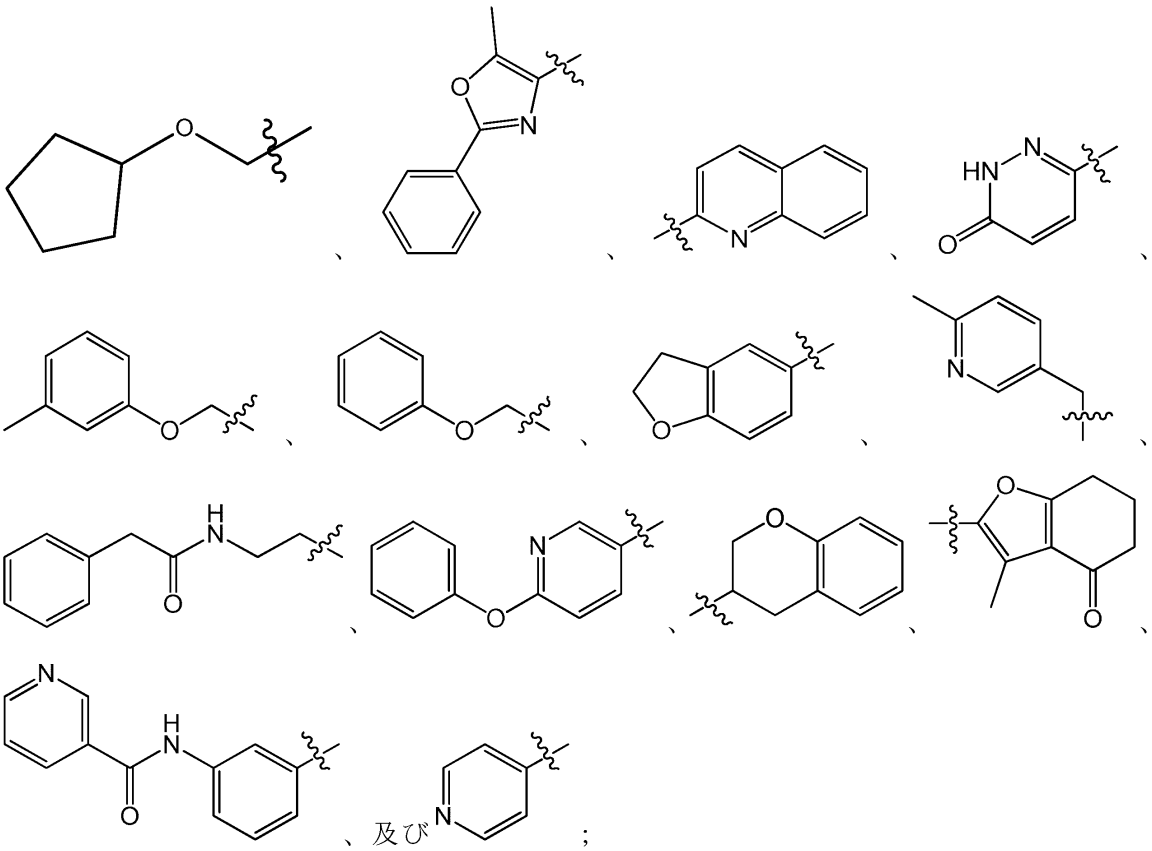

O
H3C
H3C
O

、


O
H3C
S
N
CH3

、



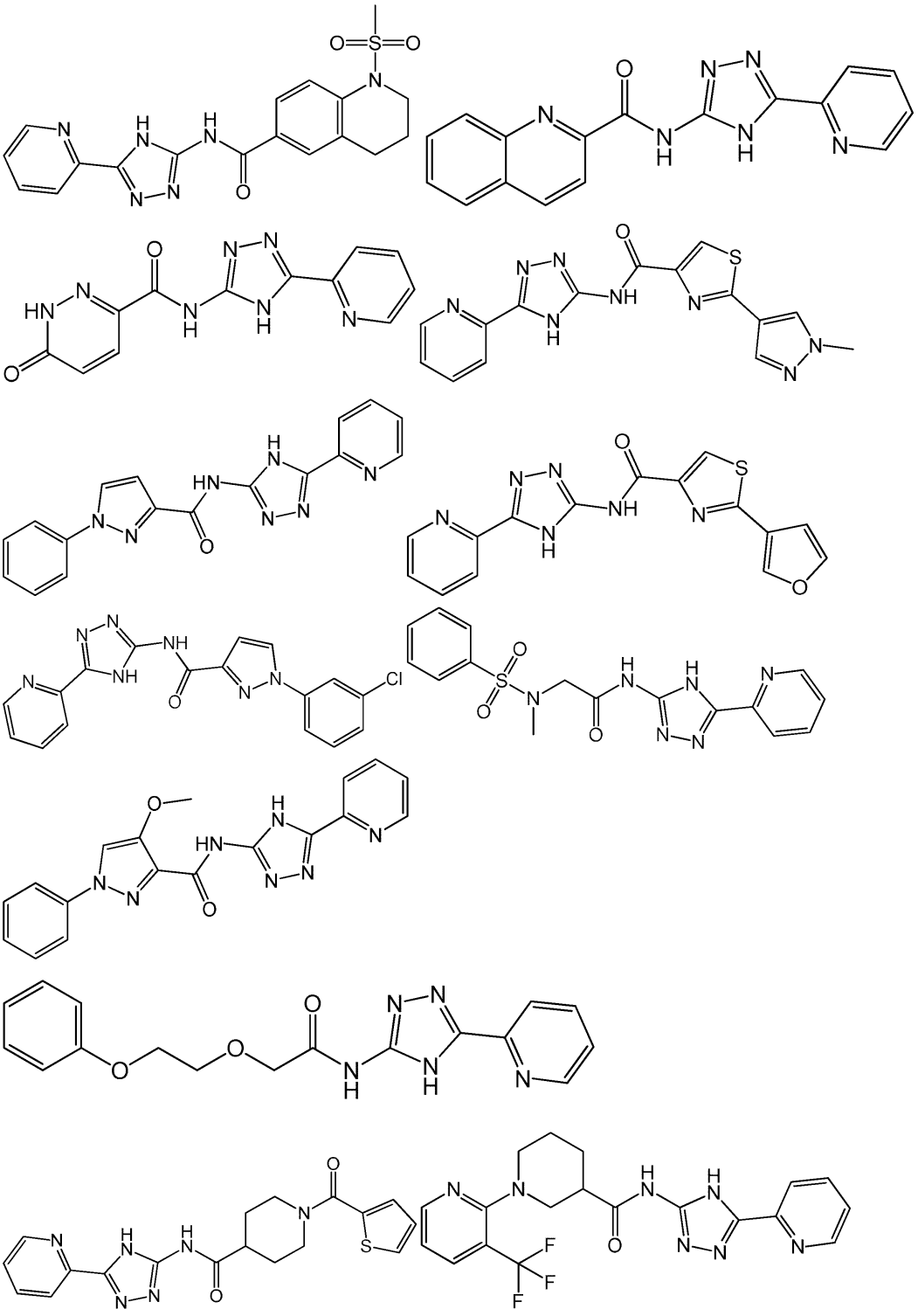
、及び；

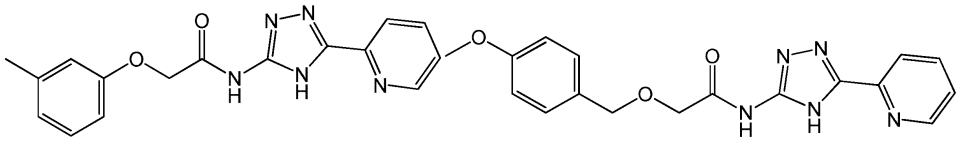
Ｒ^{2a}は、アリールまたはヘテロアリールであり；Ｘは、ＮＨまたはＳである）である。

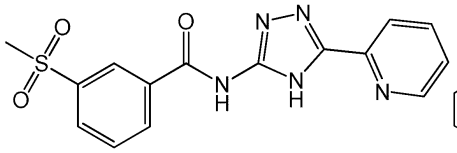
【０３６５】

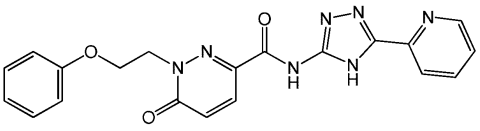
一実施形態では、式Ｉａの化合物は：

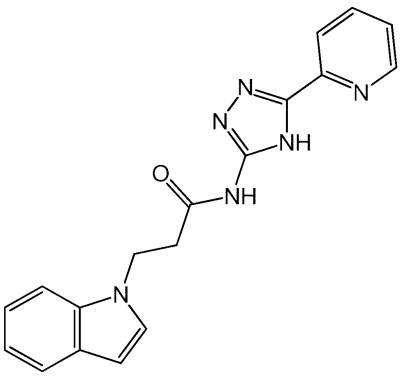
【化５】

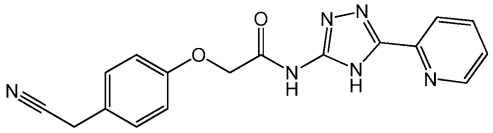


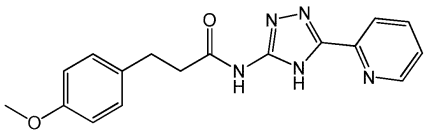


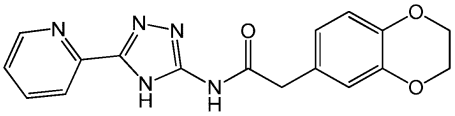


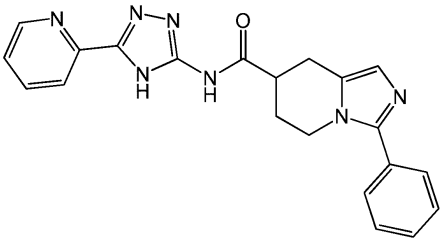


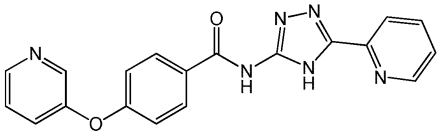


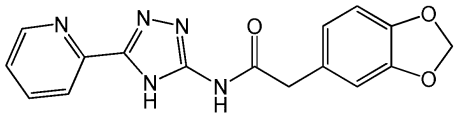


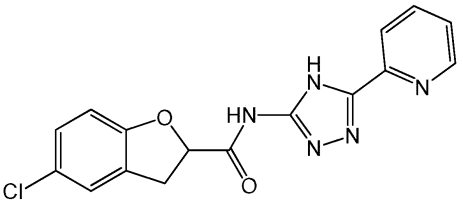


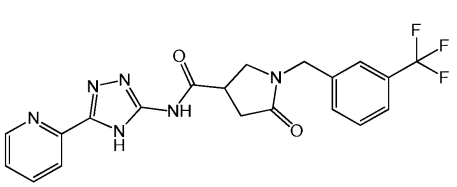


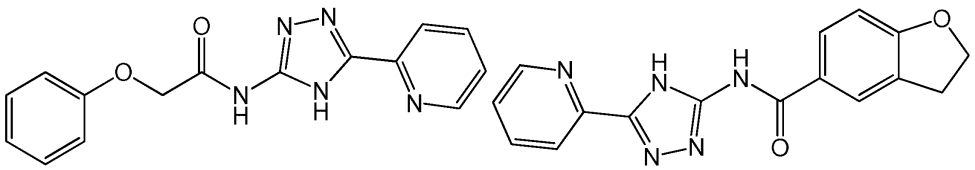


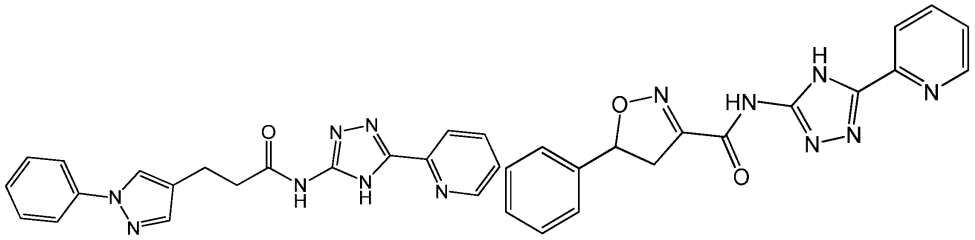


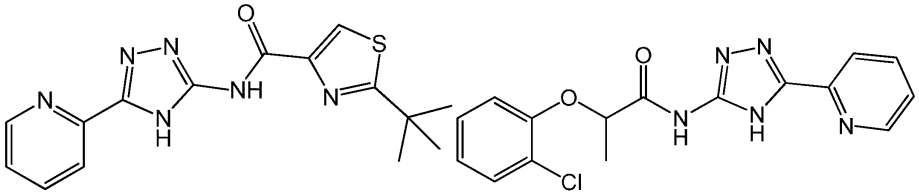


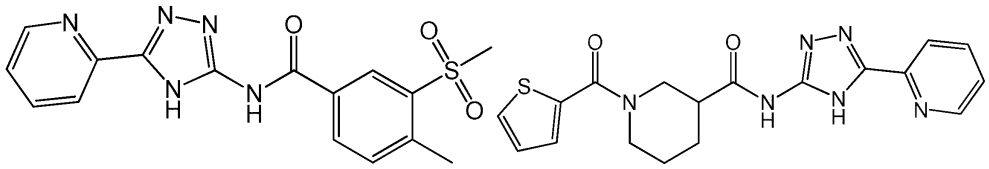


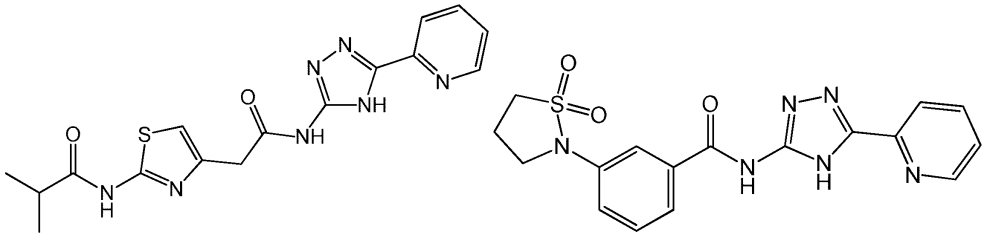


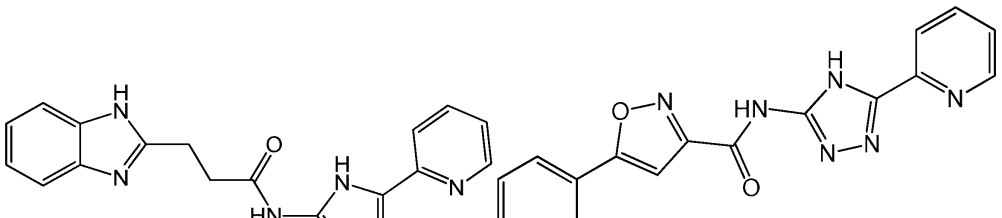


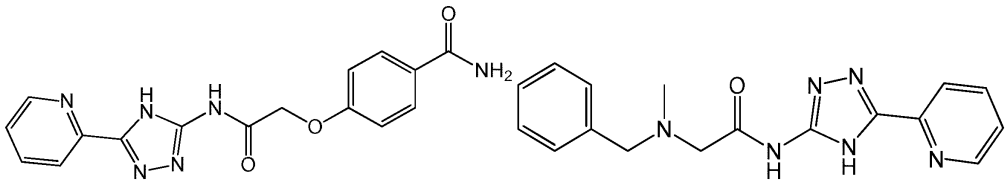


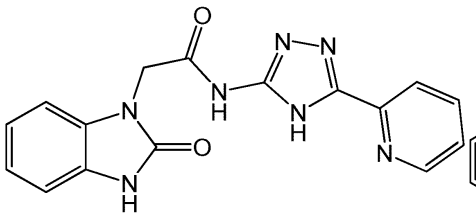


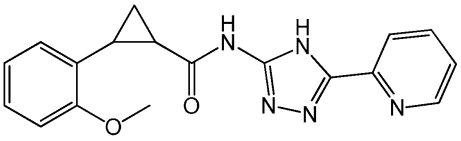


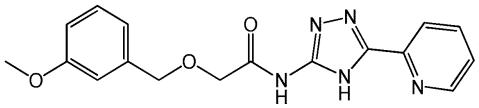


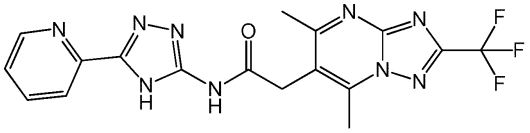


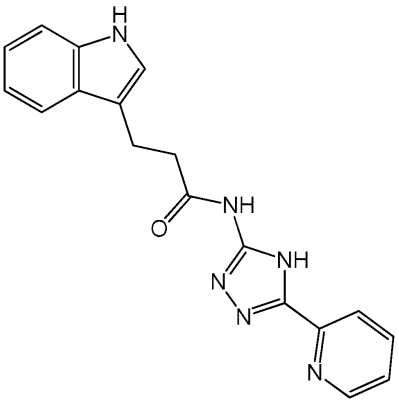


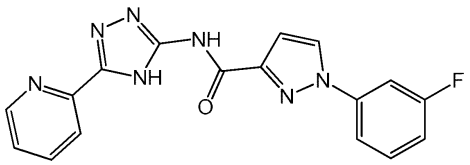


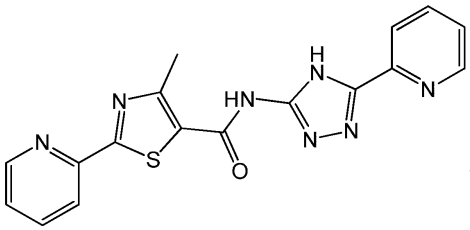


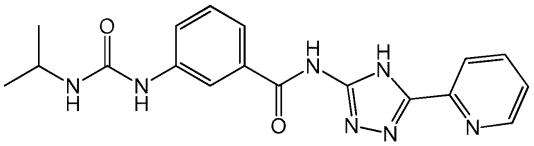


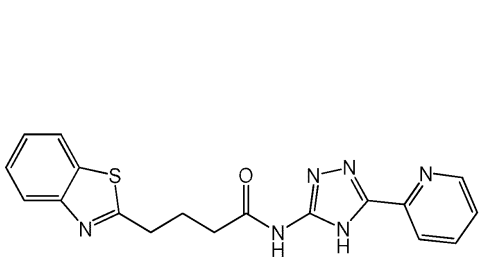


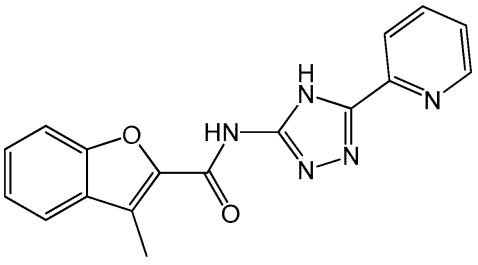


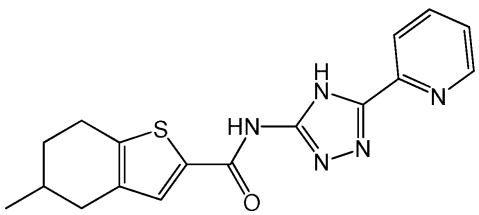


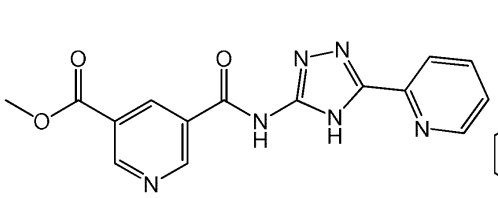
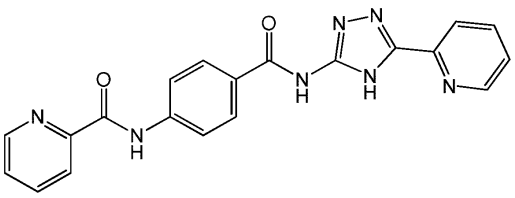
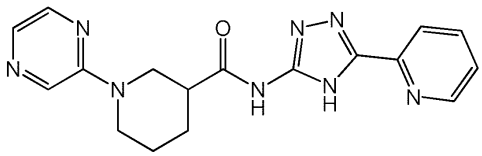
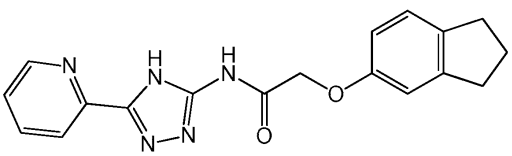
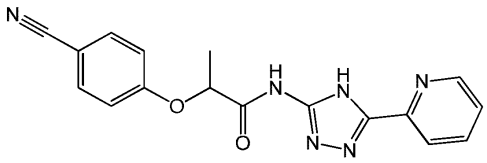
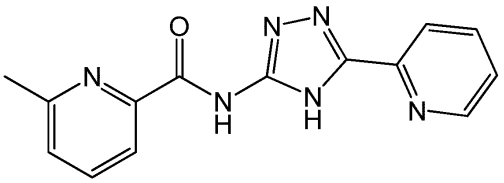
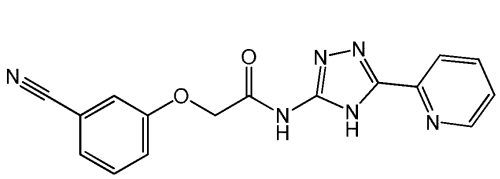
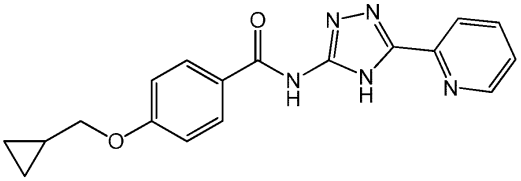
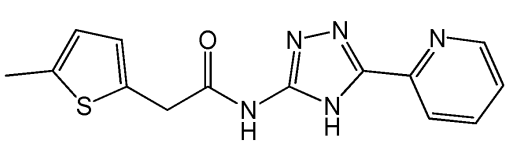
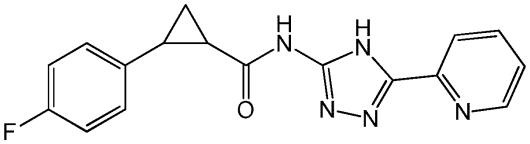
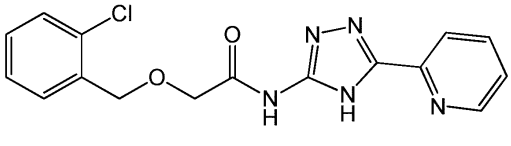
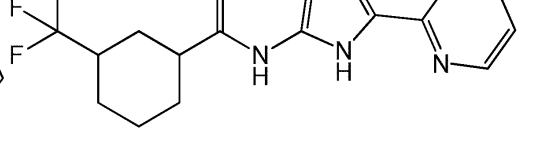
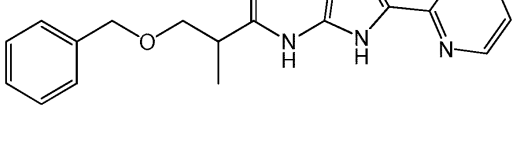
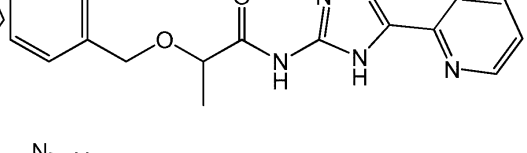
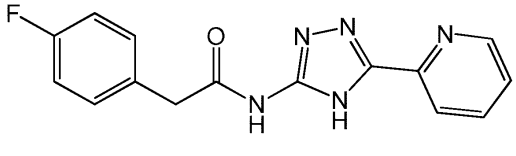
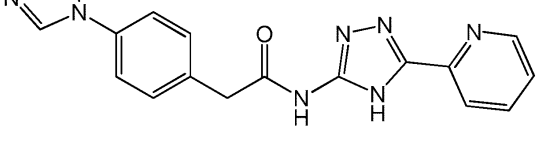


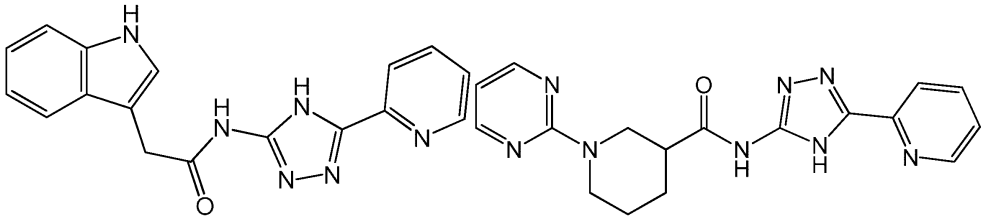


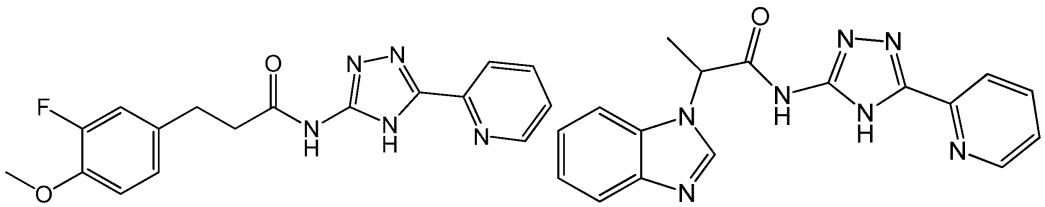


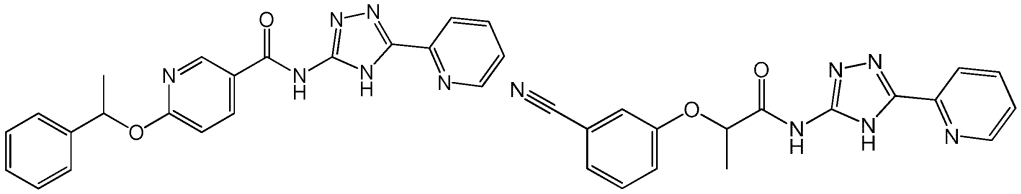


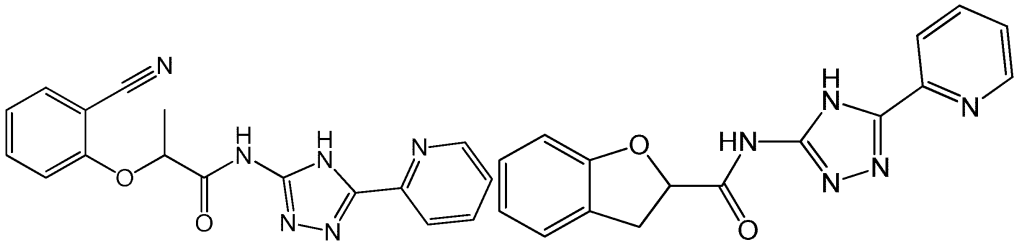


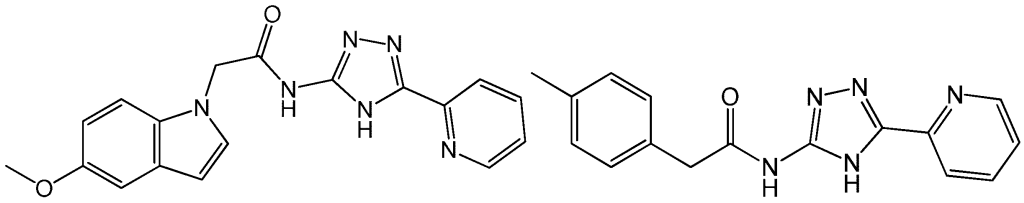

















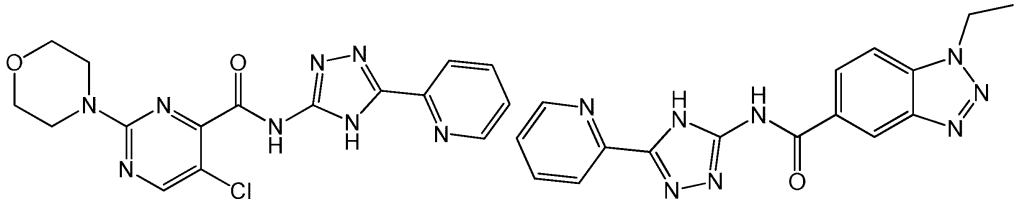


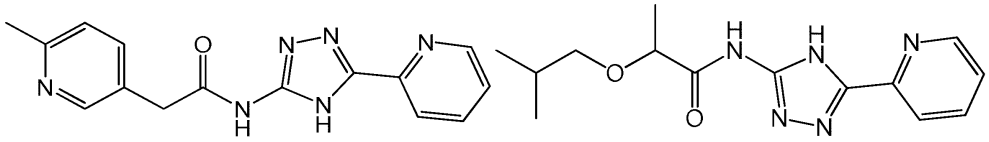


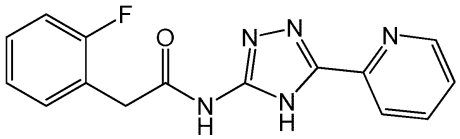


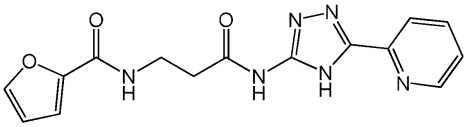


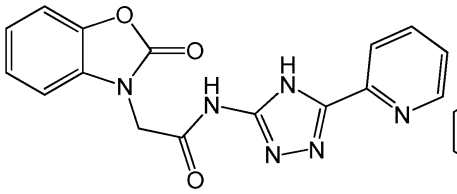


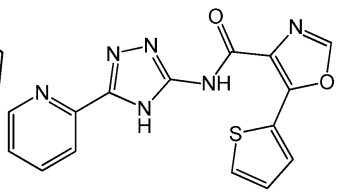


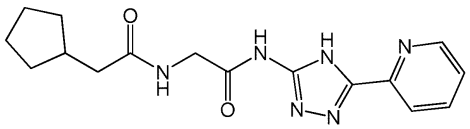


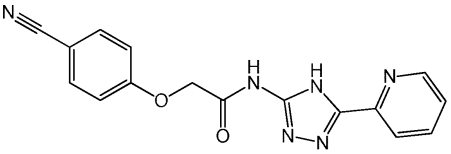


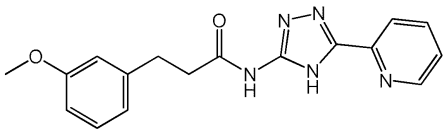


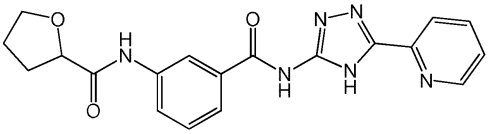


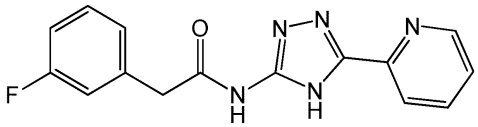


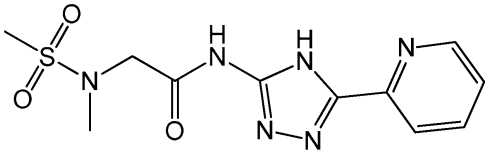


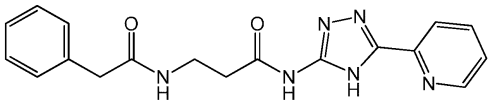


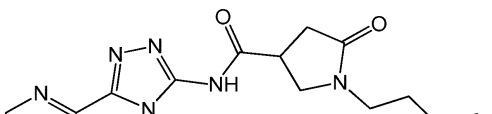


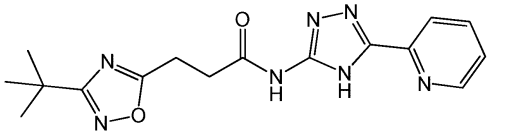


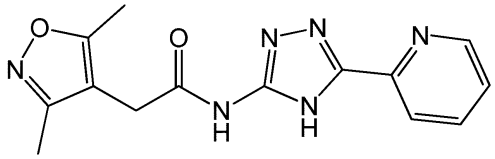


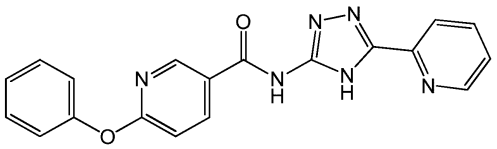


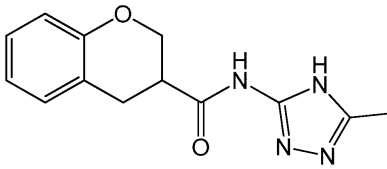


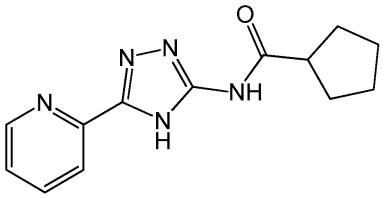


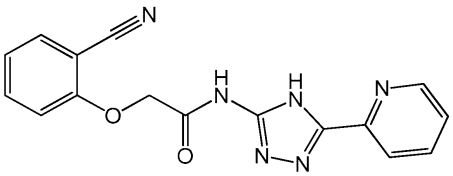


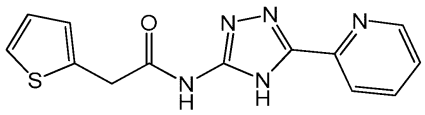


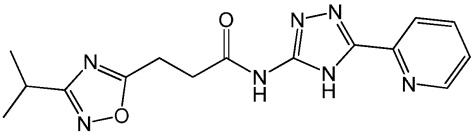


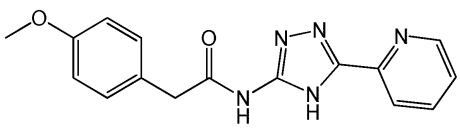


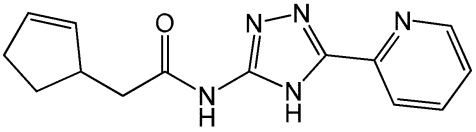


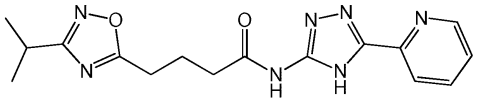


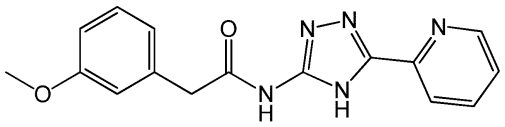


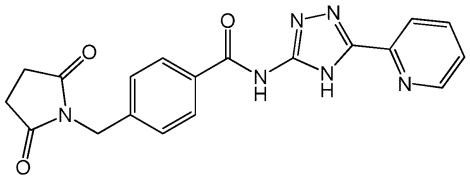


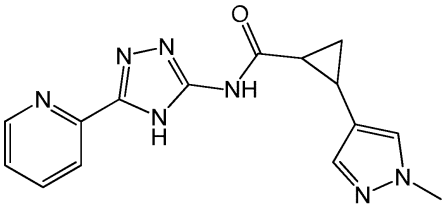


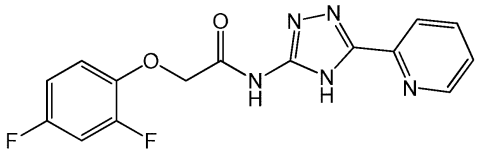


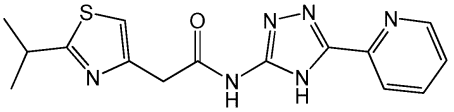


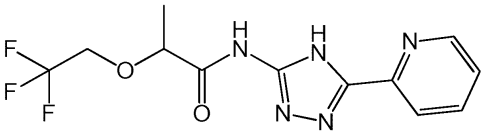


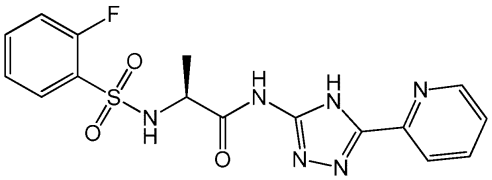


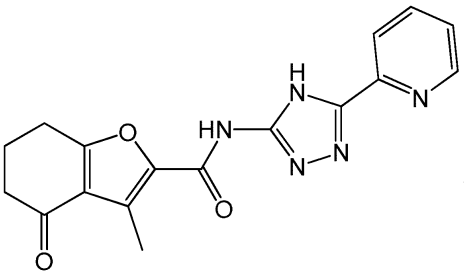


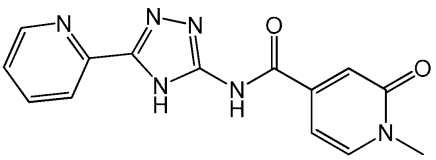


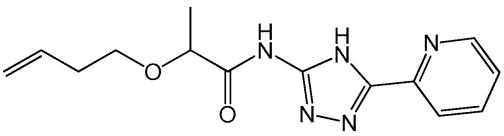


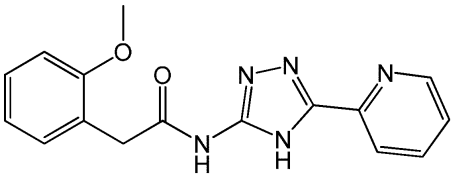


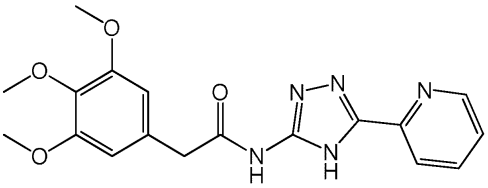


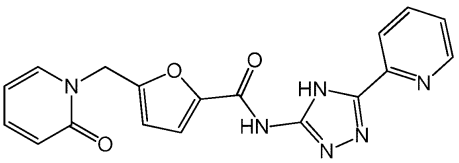


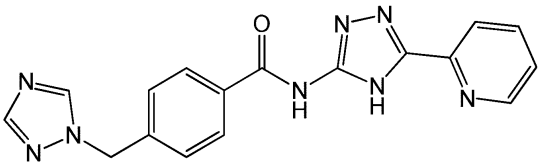


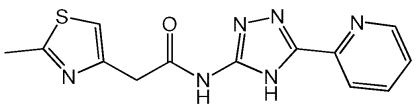


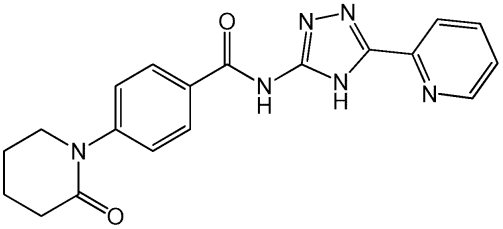


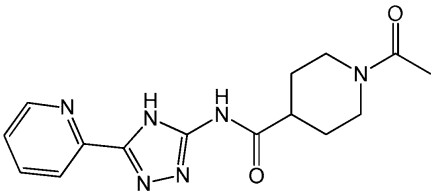


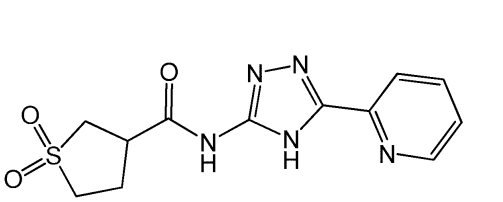


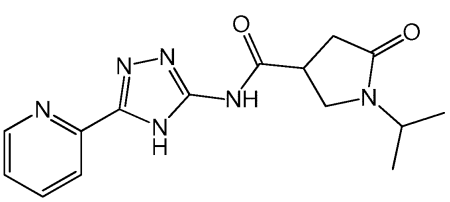


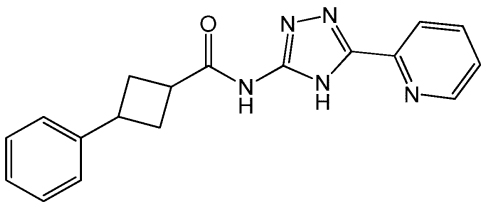


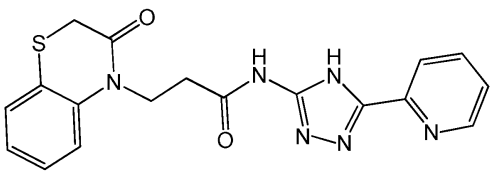


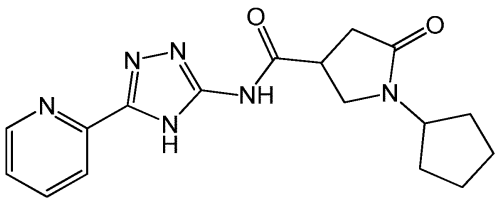


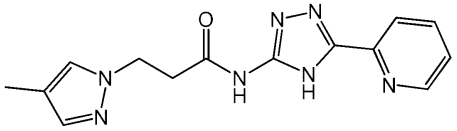


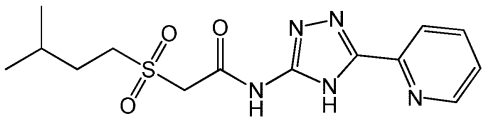


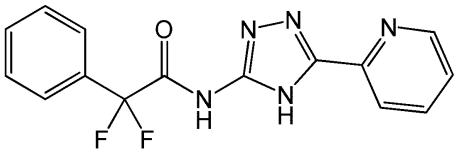


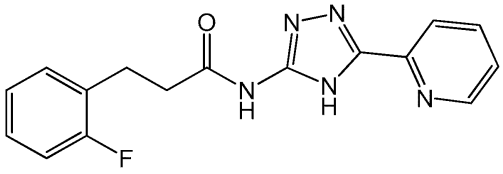


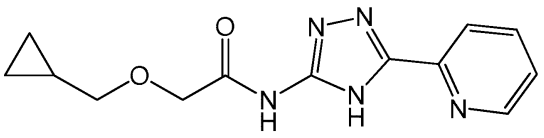


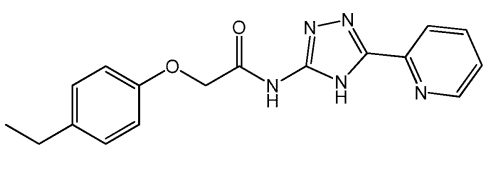


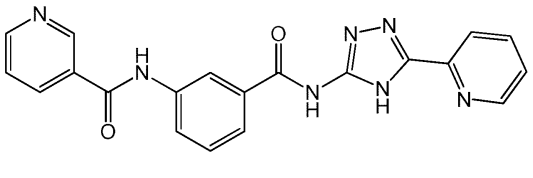


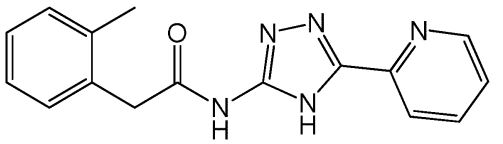


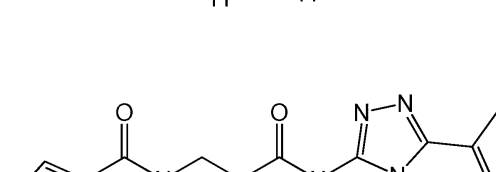


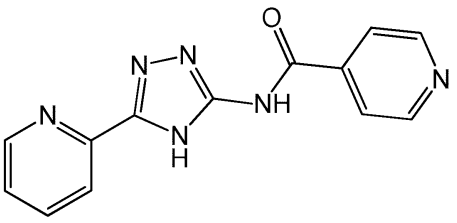


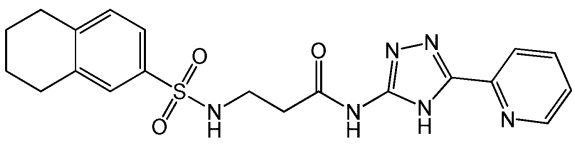


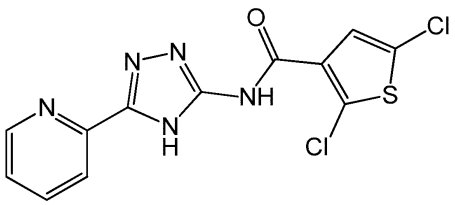


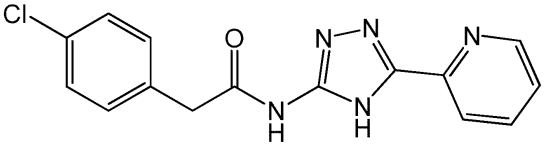


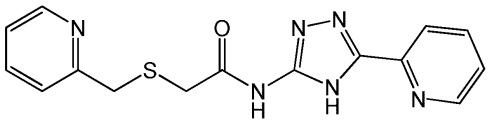


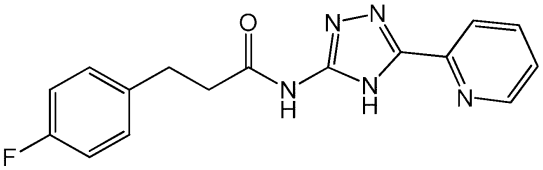


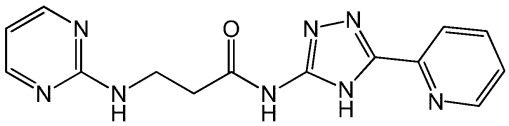


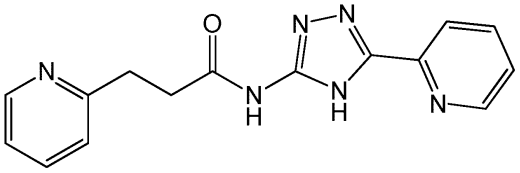


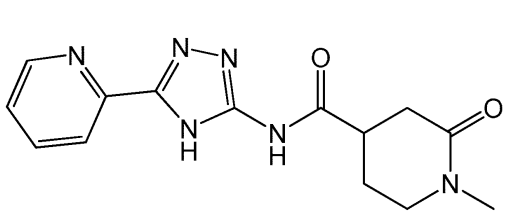


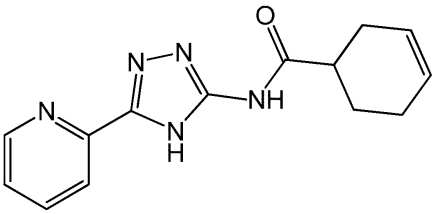


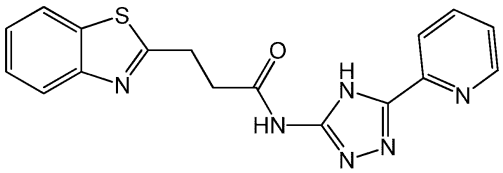


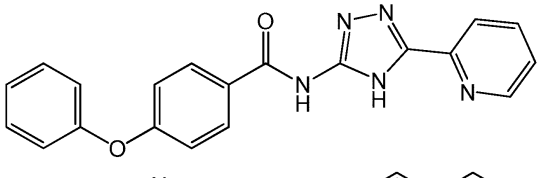


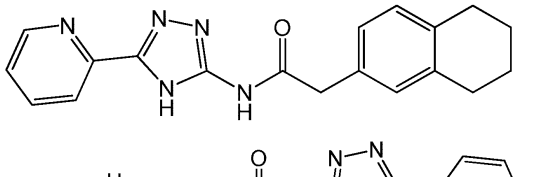


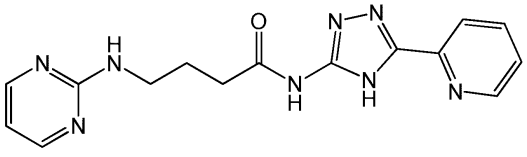


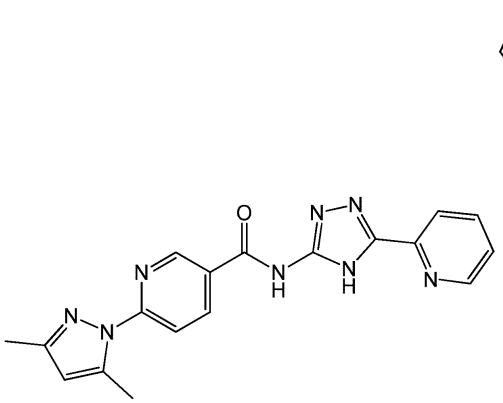


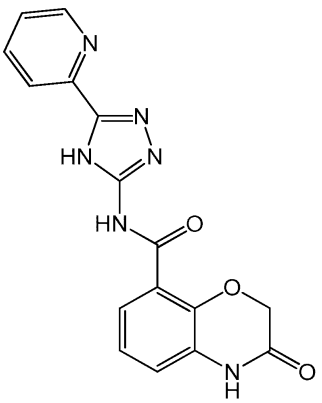


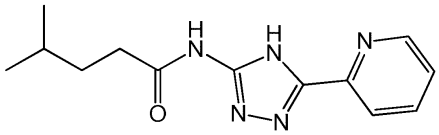


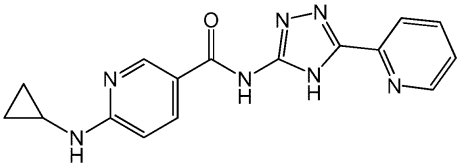


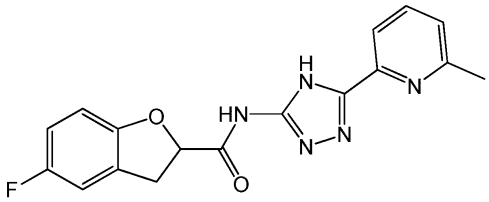


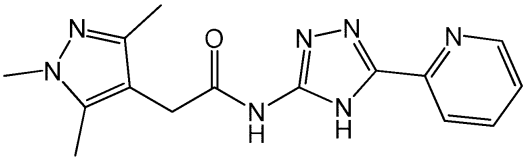


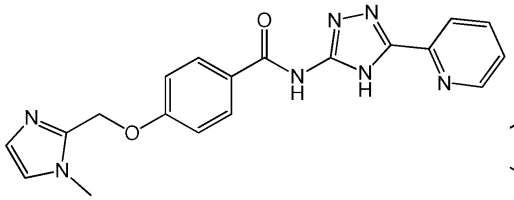


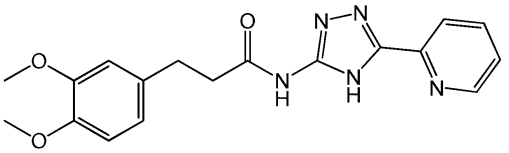


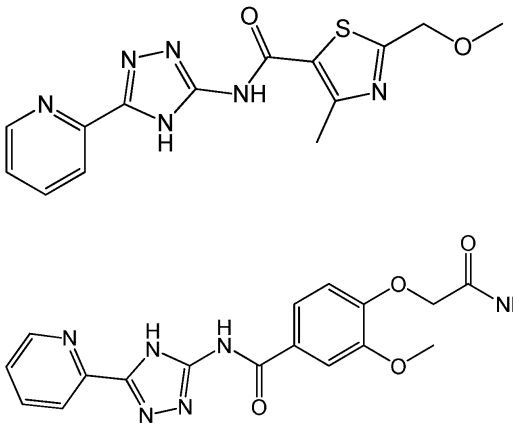


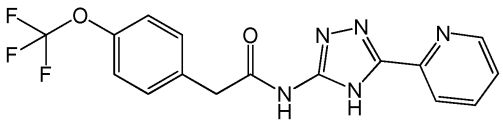


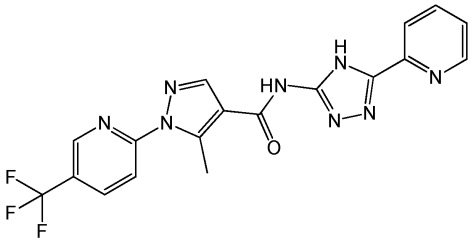


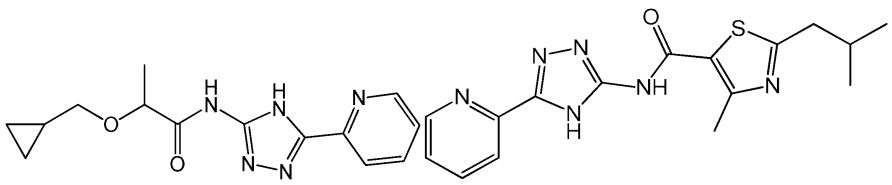


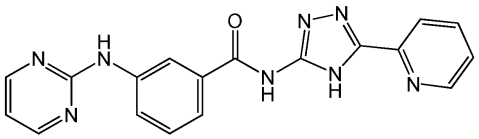


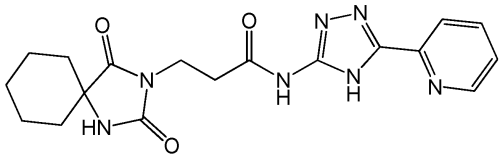


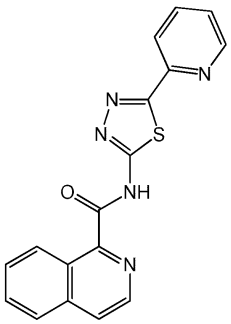


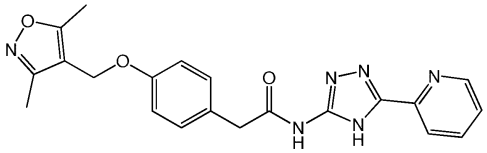


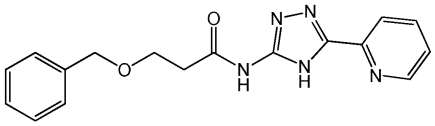


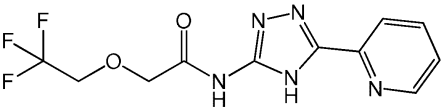


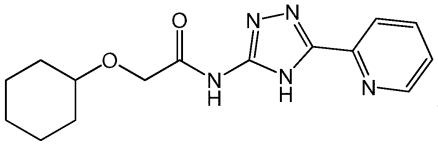


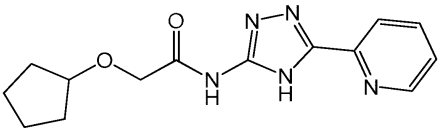


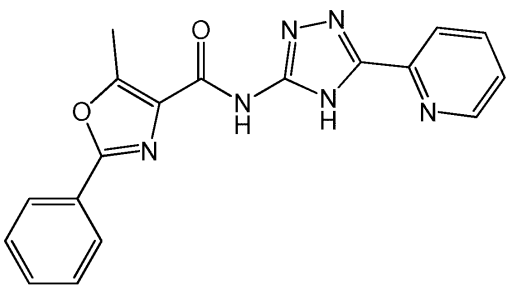












または

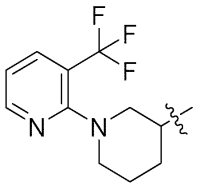
である。

【０３６６】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：

Ｒ^{1a}は：

【化６】



であり、

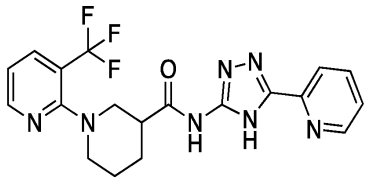
Ｒ^{2a}は、ヘテロアリールであり；Ｘは、ＮＨまたはＳである）

である。

【０３６７】

一実施形態では、式Ｉａの化合物は：

【化７】

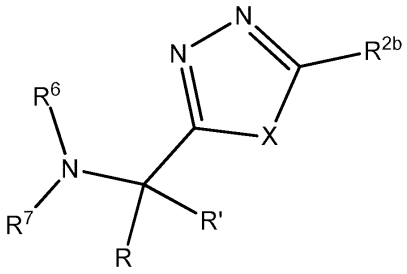


である。

【０３６８】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｂの化合物：

【化８】



式Ｉｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

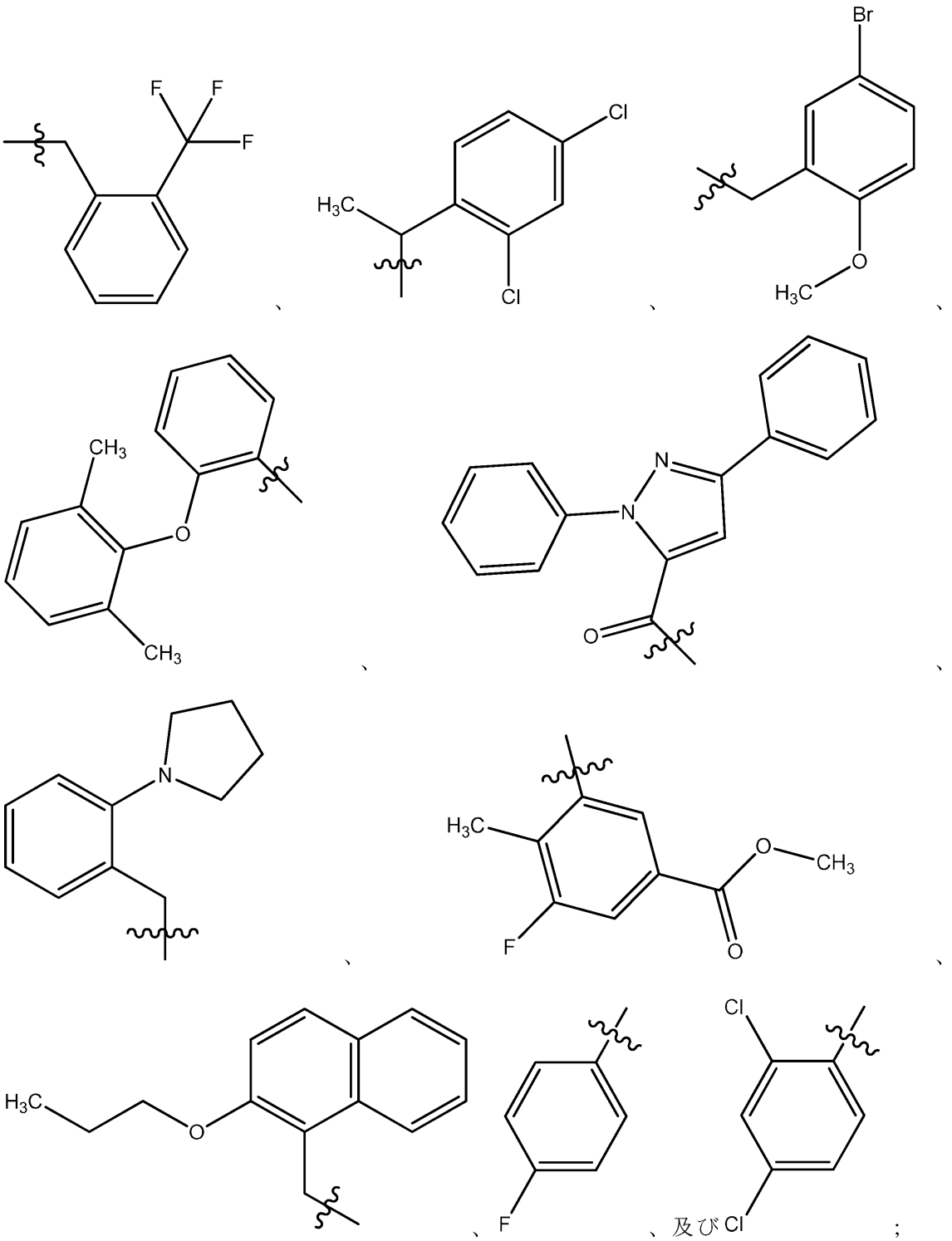
（式中、Ｒ^{2b}は、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールからなる群から選択され；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

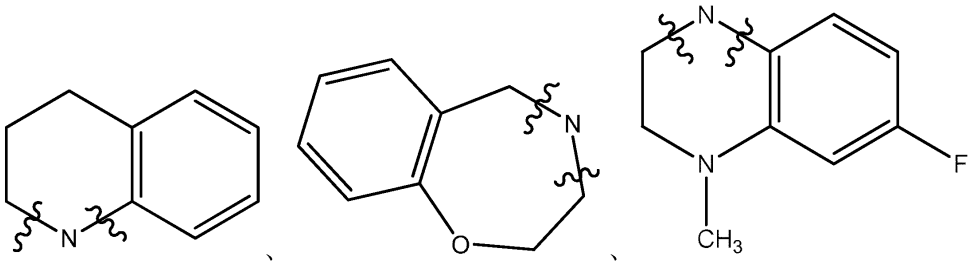
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、Ｒ及びＲ’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}である）
である。
【０３６９】
別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｂの化合物またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、メチル、イソプロピル、フェニル、シクロプロピル、アダマンチルから選択されるか、または以下のうちの１つから選択され：

【化９】



フェニルは、ハロゲンからそれぞれ選択される１、２、または３個の置換基で任意に置換されており、R^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し、その環状構造は、以下のうちの１つから選択され：

【化１０】

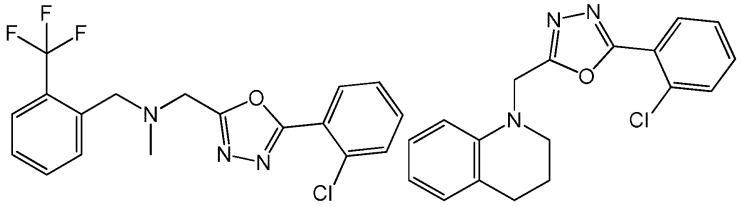


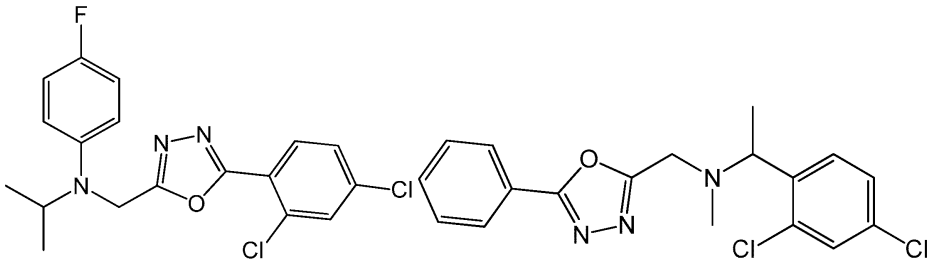
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びメチルから選択され；
Ｘは、ＯまたはＮＨである）
である。

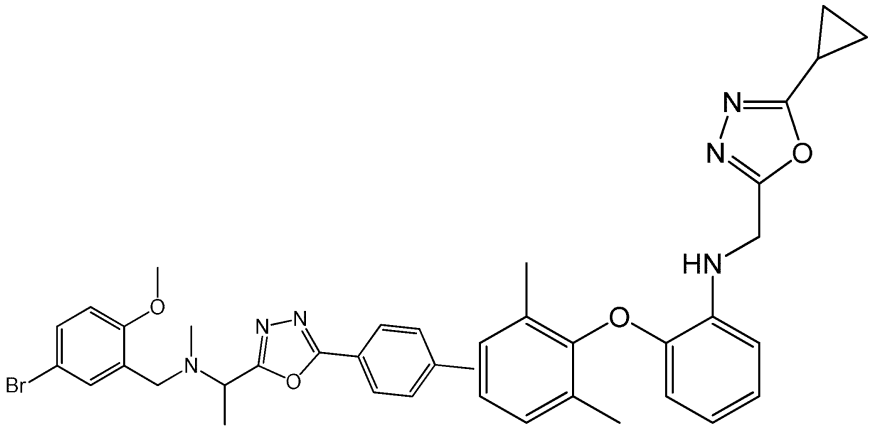
【０３７０】

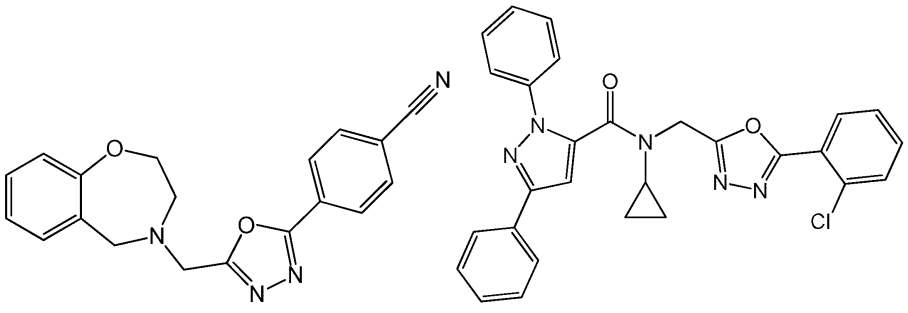
一実施形態では、式Ｉｂの化合物は：

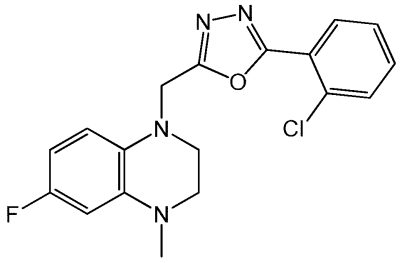
【化１１】

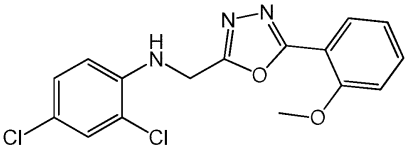


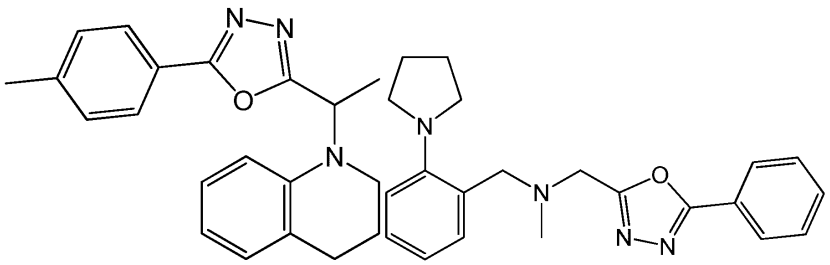


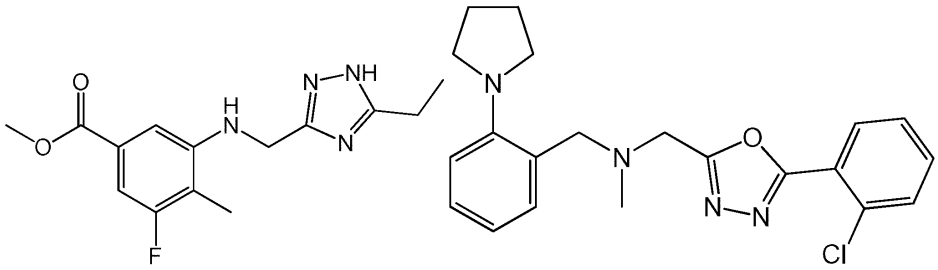


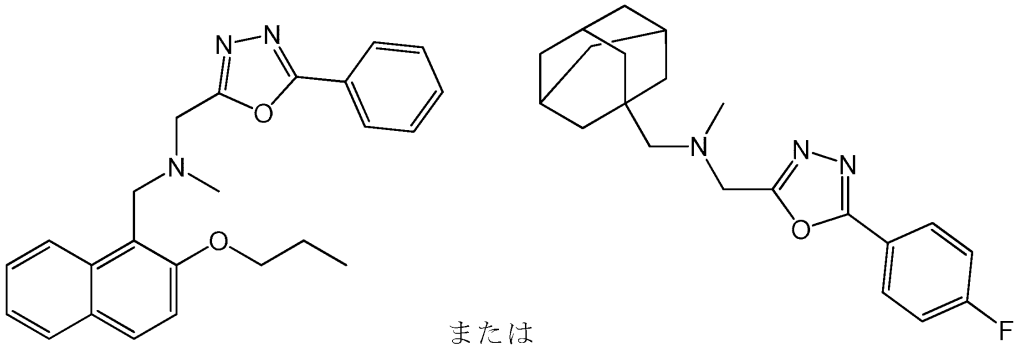












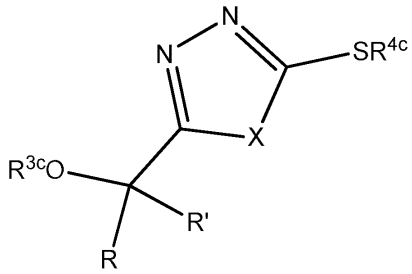
または

である。

【０３７１】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｃの化合物：

【化１２】



式Ｉｃ

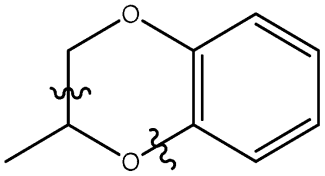
またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（Ｒ^{3c}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4c}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

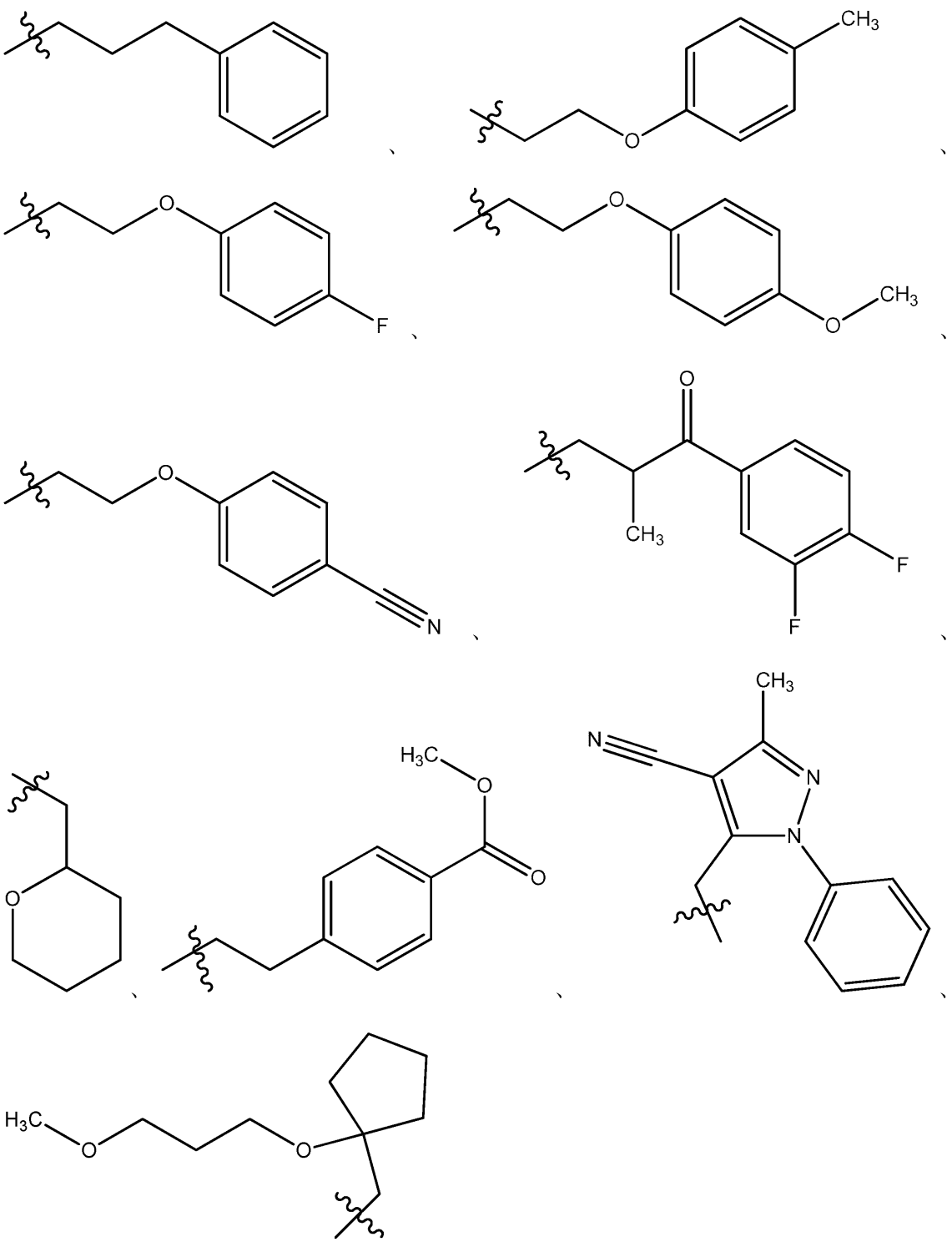
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、または

アリールカルボニルであり；
　R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　R及びR’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、R及びR’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
　pは、０～２であり；
　Xは、ＯまたはＮR^5である）
である。
【０３７２】
　別の実施形態では、式Ｉｃの化合物は、化合物（式中：
　R^{3c}は、フェニルであるか、またはR^{3c}、R及びR’は、以下に示されるように、組み合わさって環状構造を形成し
【化１３】



　フェニルは、ハロゲン、シアノ、及びメチルからそれぞれ選択される１、２、または３個の置換基で任意に置換されており；
　R^{4c}は、以下のうちの１つから選択され；

【化１４】



Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びメチルから選択されるか、またはＲ及びＲ’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；

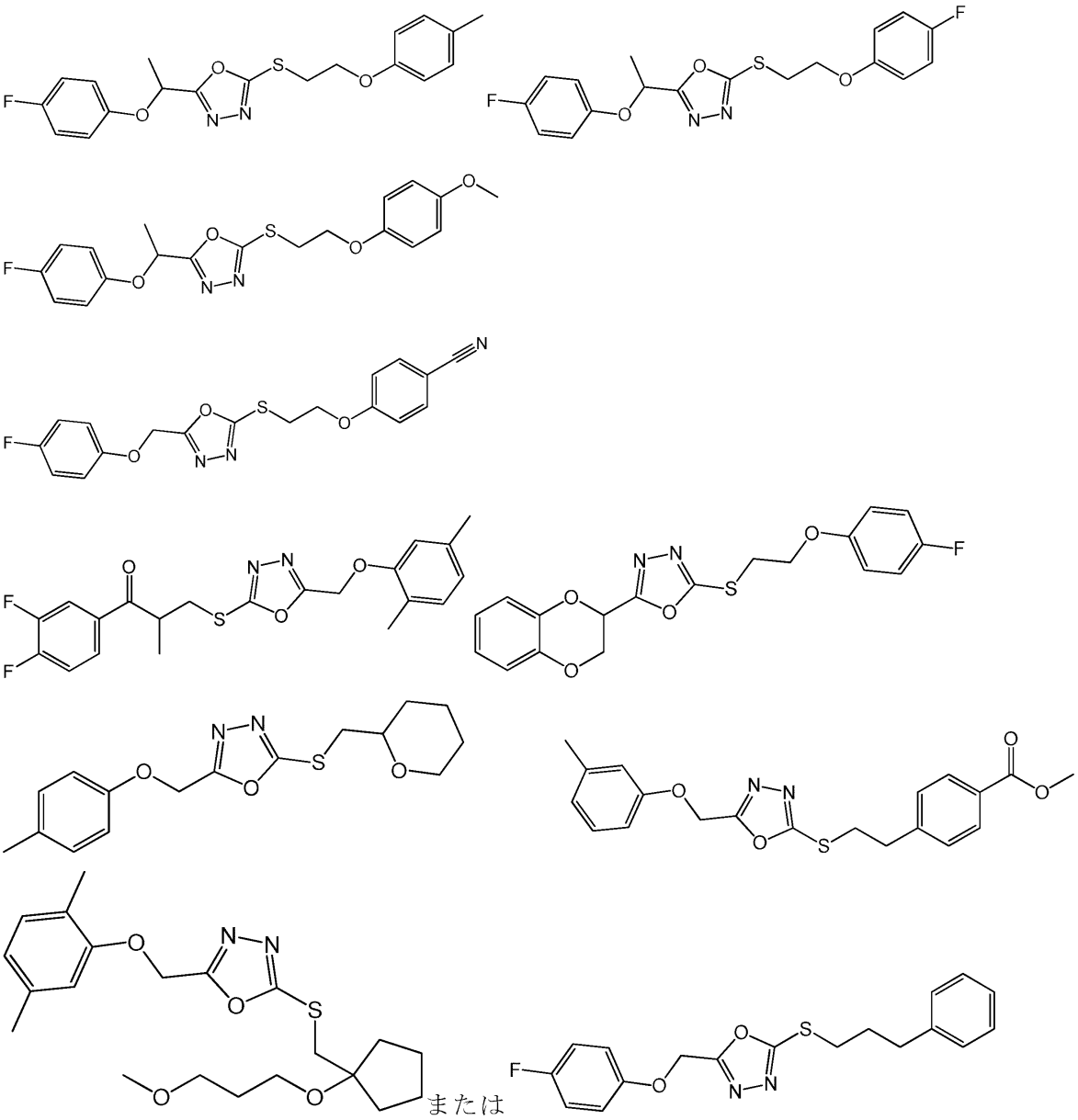
Ｘは、ＯまたはＮ－フェニルである）

である。

【０３７３】

一実施形態では、式Ｉｃの化合物は：

【化１５】



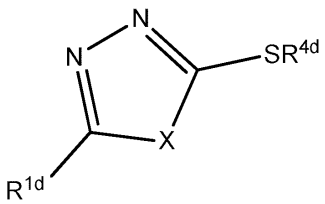
または

である。

【０３７４】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｄの化合物：

【化１６】



式Ｉｄ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1d}は、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びSR^4からなる群から選択され；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

ール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{4d}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮＲ^{5}である）

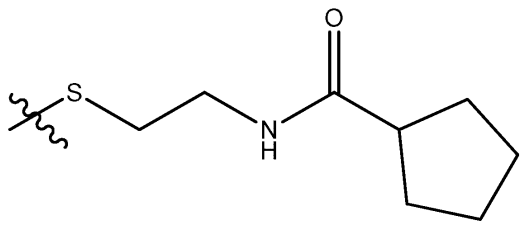
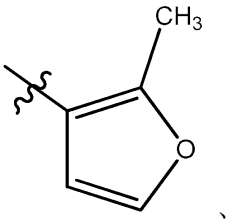
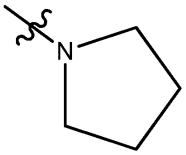
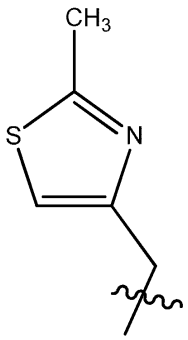
である。

【０３７５】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｄの化合物（式中：

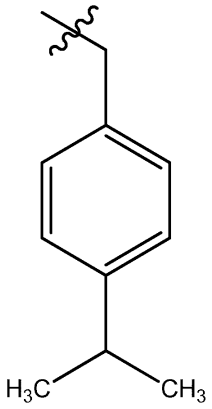
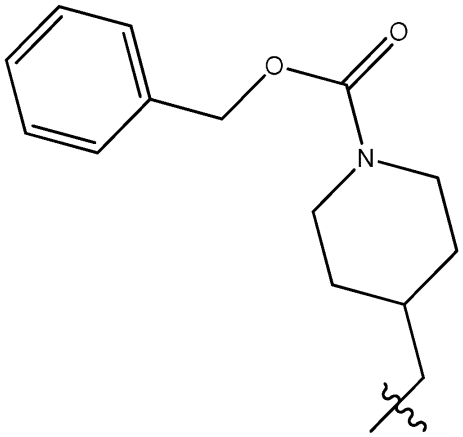
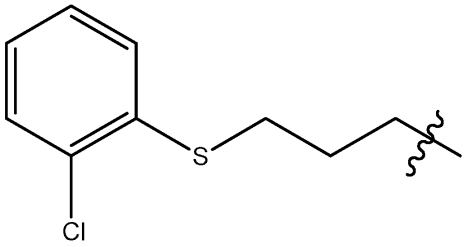
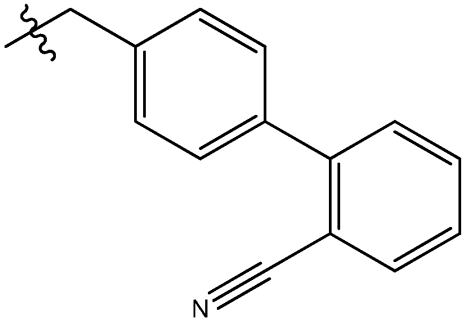
Ｒ^{1d}は、以下のうちの１つから選択され：

【化１７】


、

、

、または


Ｒ^{4d}は、以下のうちの１つから選択され：

【化１８】

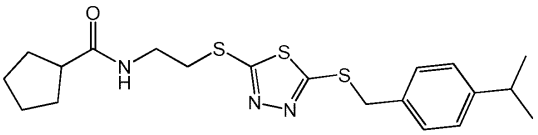
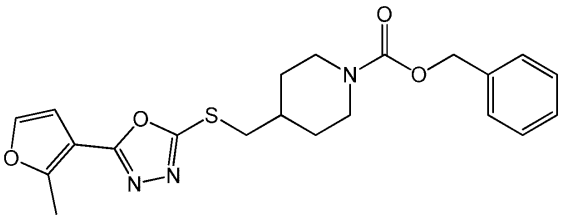
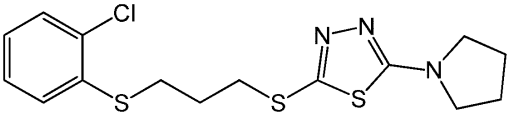
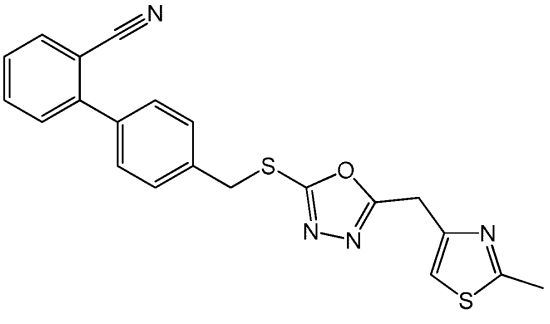

、

、

、

、または
;

Ｘは、ＯまたはＳである）
である。

【０３７６】

一実施形態では、式Ｉｄの化合物は：

【化１９】

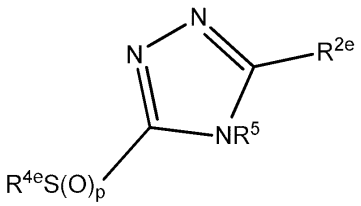



または


である。

【０３７７】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｅの化合物：

【化２０】



式Ｉｅ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：

R^{2e}は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－$NR^{6}R^{7}$であり；

R^{4e}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－$NR^{6}R^{7}$であり；

R^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^{6}及びR^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6}及びR^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２である）

である。

【０３７８】

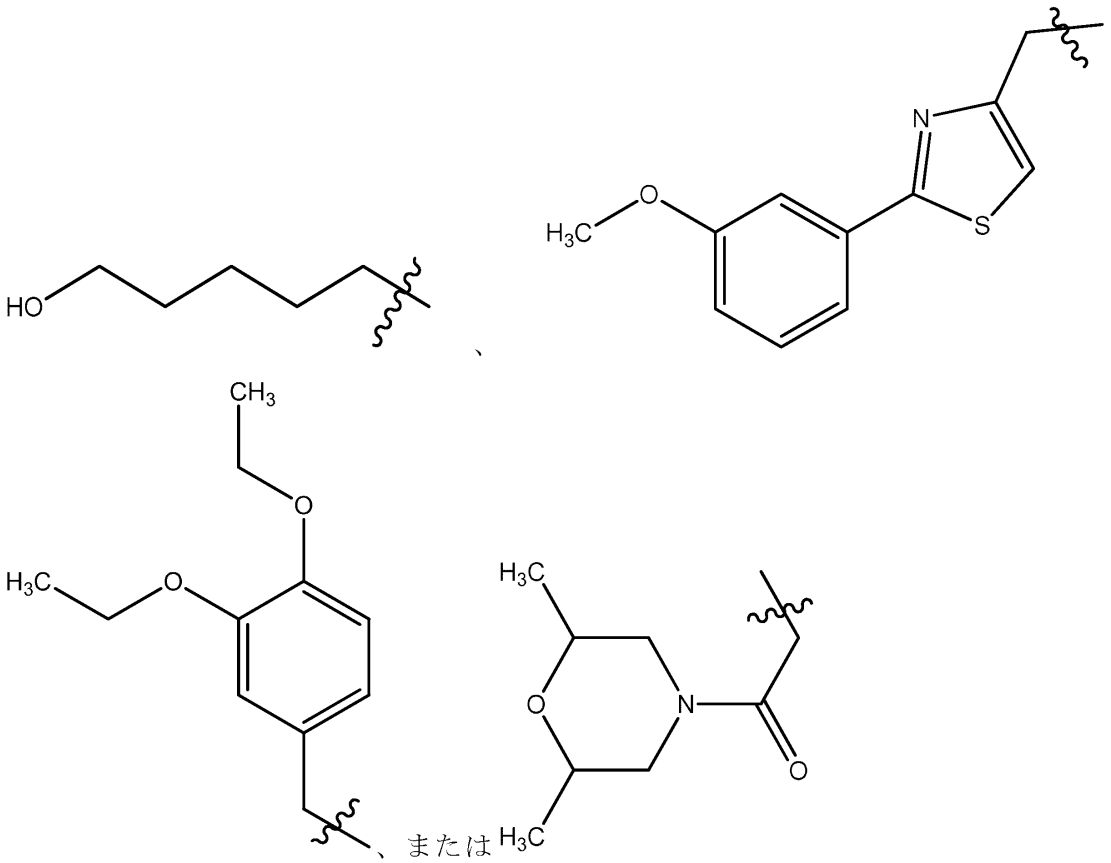
式Ｉｅの別の実施形態では、式Ｉｅの化合物は、化合物（式中：

R^{2e}は、フリル、ピリジニル、フェニル、及びナフチルメチルからなる群から選択され、

フェニルは、メチルで置換されており；

R^{4e}は、以下のうちの１つから選択され：

【化２１】

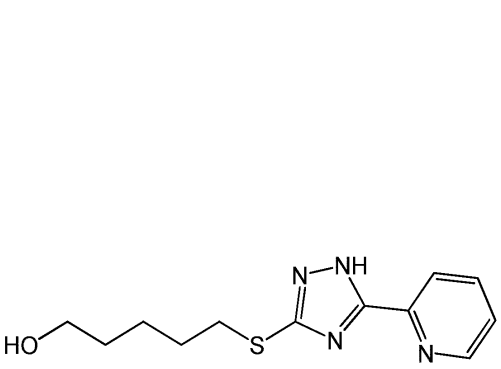


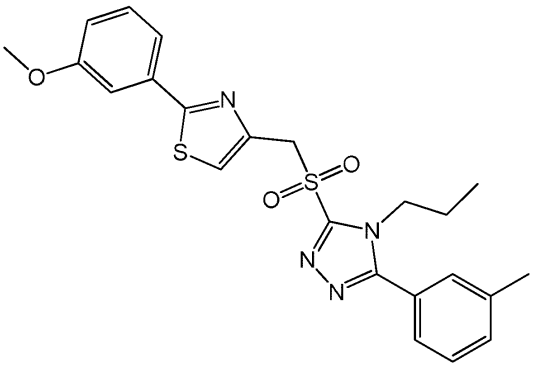
Ｒ^{5}は、水素、プロピル、シクロヘキシルまたはフェニルであり；
ｐは、０～２である）
である。

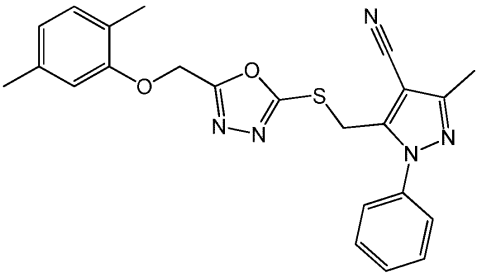
【０３７９】

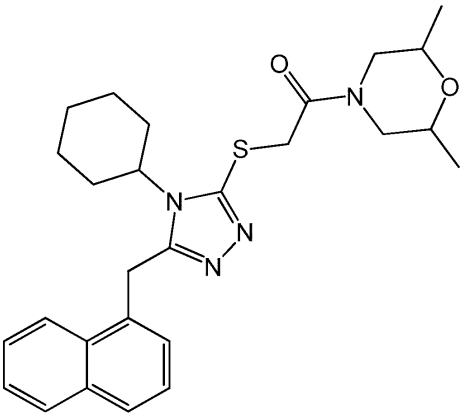
一実施形態では、式Ｉｅの化合物は：

【化２２】

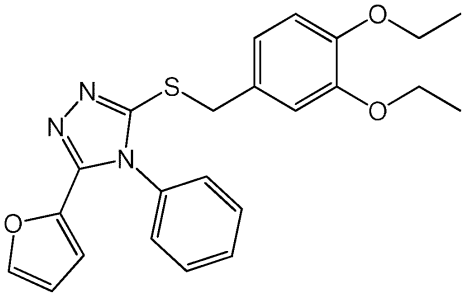








ま　た　は

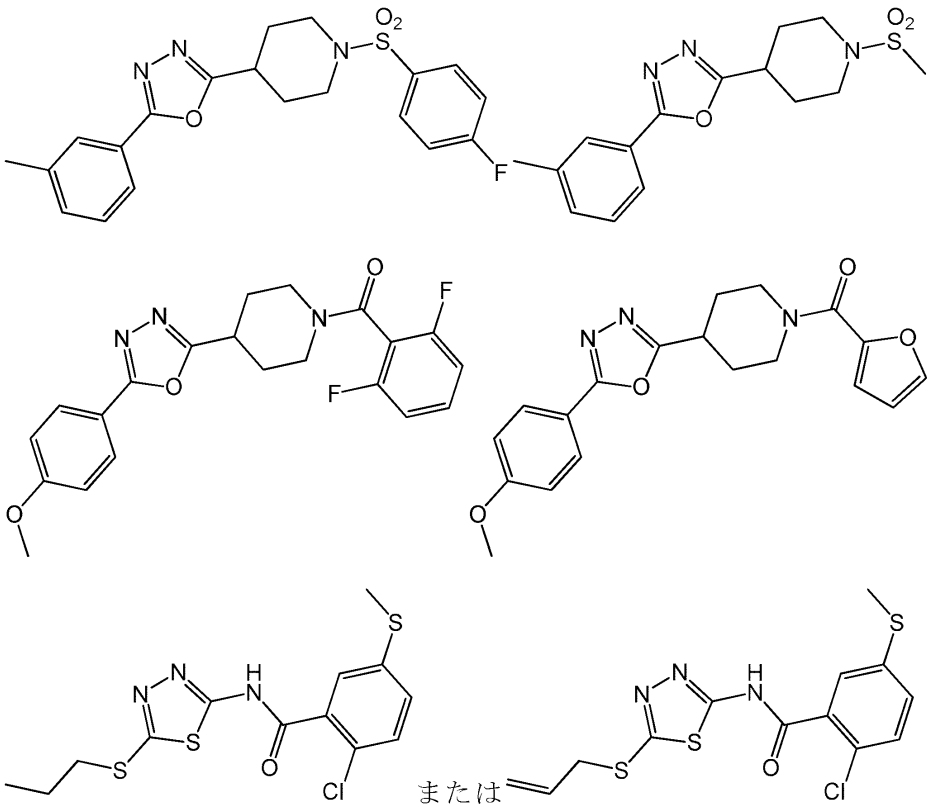


である。

【０３８０】

一実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物が

【化２３】

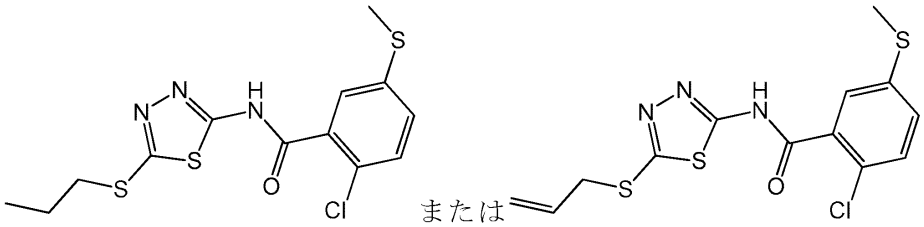


ではないという条件で選択される。

【０３８１】

一実施形態では、式Ｉａの化合物は、化合物が

【化２４】



ではないという条件で選択される。

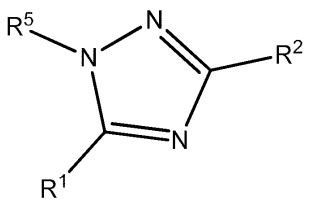
【０３８２】

一実施形態では、式Ｉの化合物は、ＸがＮＨであり、R^1がフェニルである場合、そのときはR^2はピリジルではないという条件で選択される。

【０３８３】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＩＩ：

【化２５】



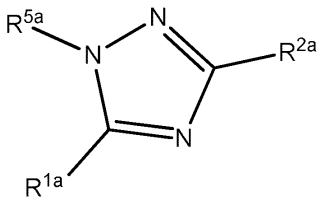
式ＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、C（O）R^4、S（O）$_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
pは、０～２である）
のものである。

【０３８４】

別の実施形態では、式ＩＩの化合物は、式ＩＩａの化合物：

【化２６】



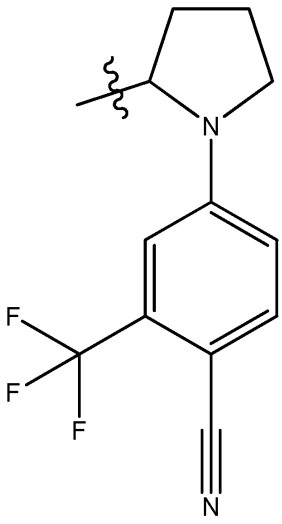
式ＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1a}は、ヘテロシクリルまたはNR^6R^7であり；
R^{2a}は、H、アリール、またはヘテロアリールであり；
R^{5a}は、アルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。

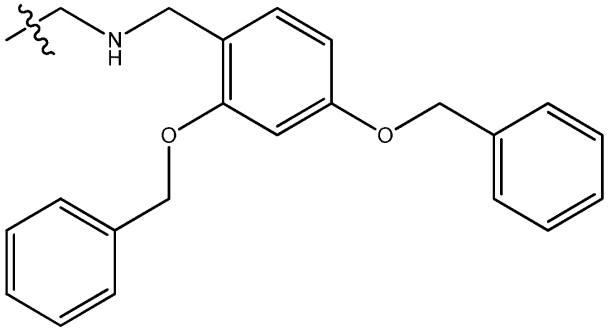
【０３８５】

式ＩＩａの別の実施形態では、式ＩＩの化合物は、化合物（式中：
R^{1a}は、アミノであるか、または以下に図示されるとおりであり：

【化２７】



または

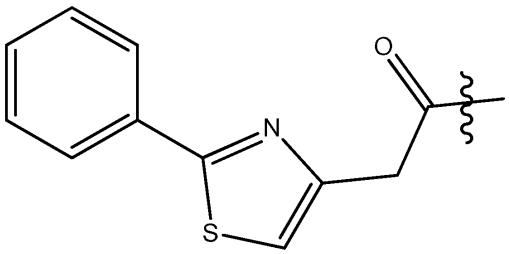


；

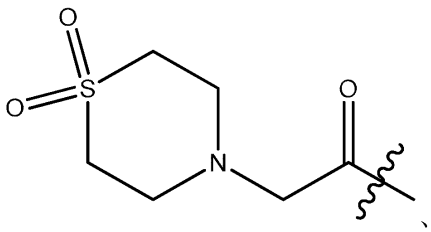
Ｒ^{2a}は、Ｈまたはピリジニルであり；

Ｒ^{5a}は、イソプロピルであるか、または以下に図示されるとおりである：

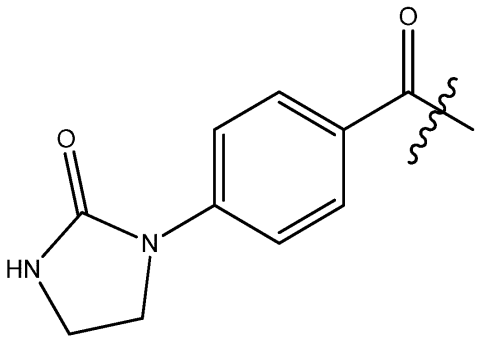
【化２８】

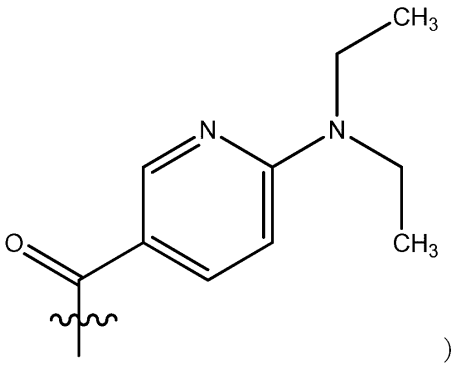


、



、





または

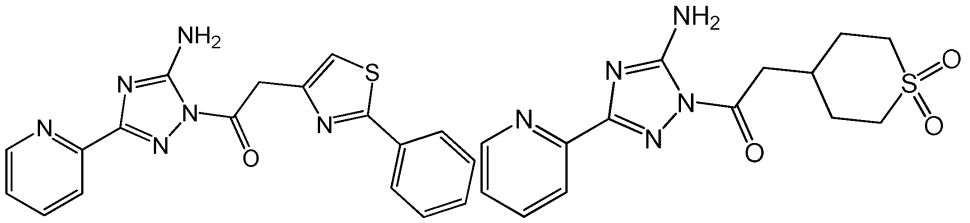
）

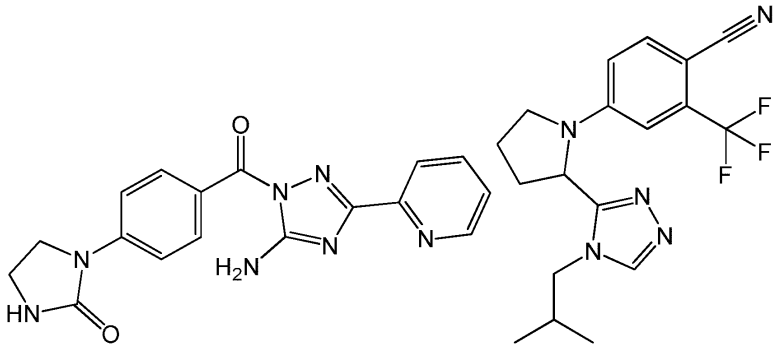
である。

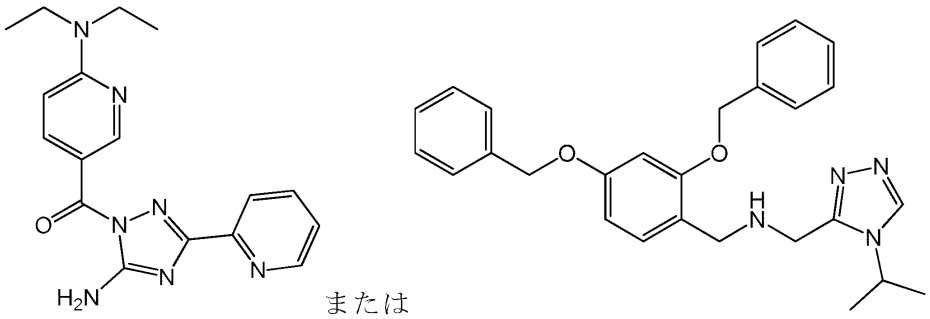
【０３８６】

一実施形態では、式ＩＩａの化合物は：

【化２９】







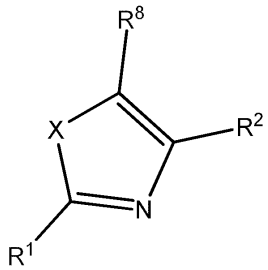
または

である。

【０３８７】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＩＩＩ：

【化３０】



式ＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

ール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

Ｘは、Ｏもしくは Ｓであり；またはＸは、ＮＲ（式中、Ｒは、それが結合している５員環上の窒素に隣接する炭素原子のうちの１つと非芳香族環を形成する）である）

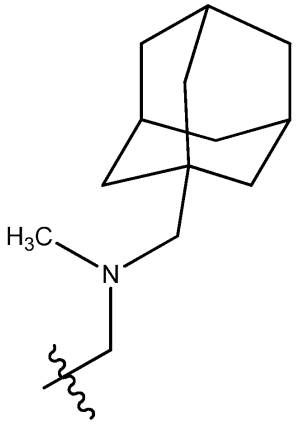
のものである。

【０３８８】

式ＩＩＩの別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、化合物（式中

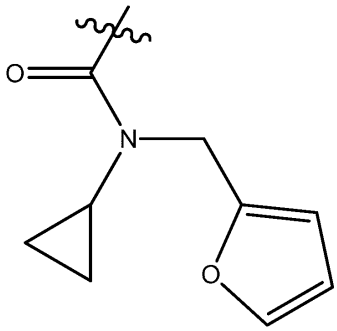
Ｒ^{1}は、フェニルであるか、または以下に図示されるとおりであり：

【化３１】



Ｒ^{2}は、メチルであるか、または以下に図示されるとおりであり：

【化３２】



ｐは、０～２であり；

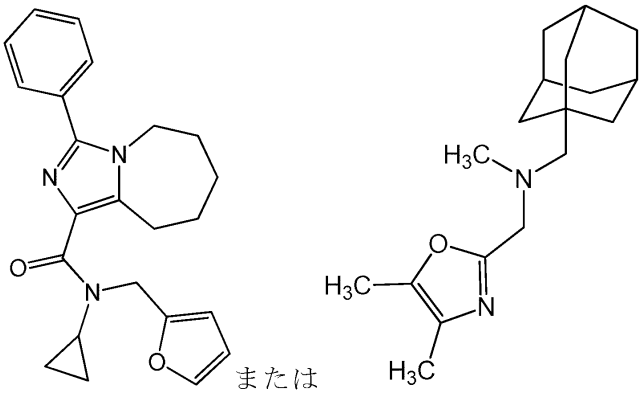
Ｘは、Ｏであり；またはＸは、ＮＲ（式中、Ｒは、それが結合している５員環上の窒素に隣接する炭素原子のうちの１つと７員環を形成する）である）

である。

【０３８９】

一実施形態では、式ＩＩＩの化合物は：

【化３３】

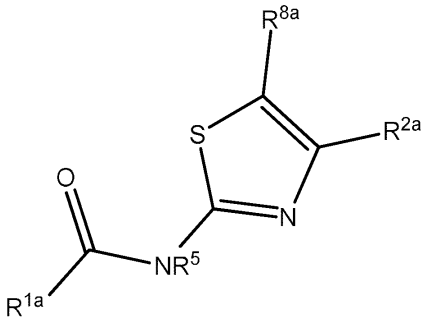


である。

【０３９０】

別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩａの化合物：

【化３４】



式ＩＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、OR^3、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^{2a}は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{8a}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）

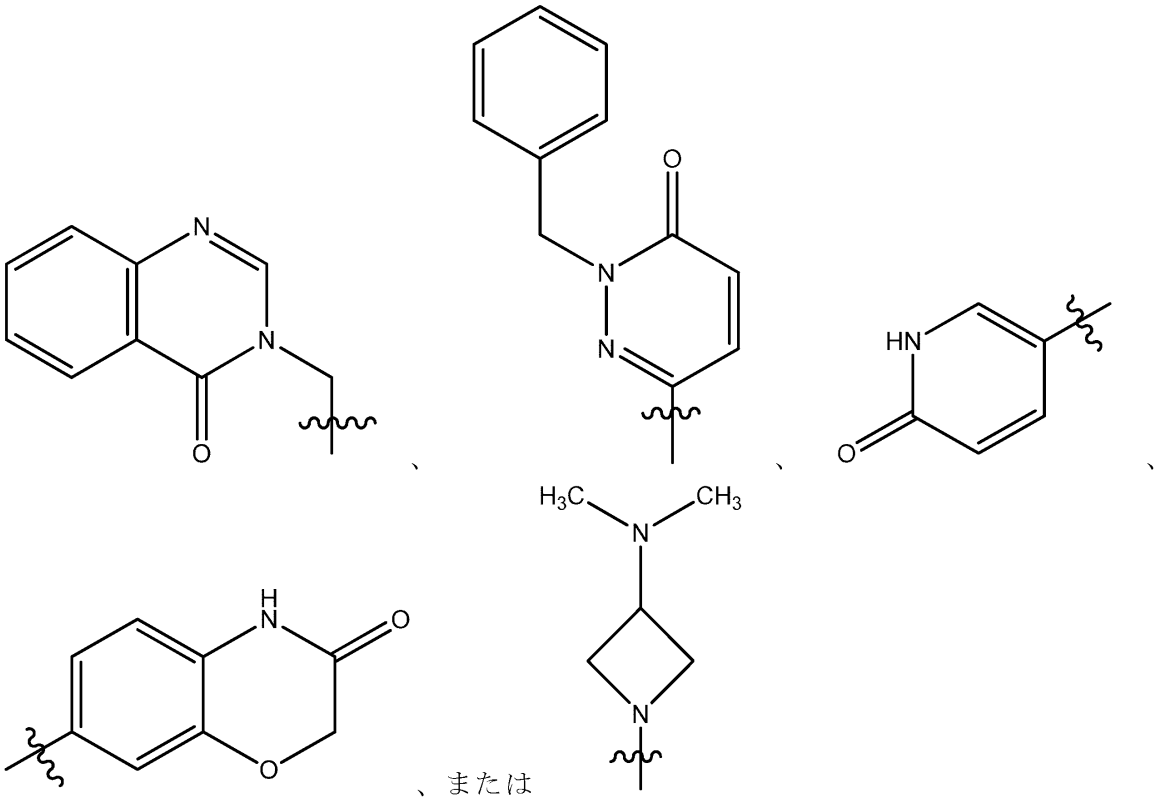
である。

【０３９１】

式ＩＩＩａの別の実施形態では、式ＩＩＩａの化合物は、化合物（式中：

R^{1a}は、ピリジニル、イソキサゾリル、フェニル、ベンゾジオキサリル、キノキサリニル、ピロリジノイル、アミノアルキル、ベンズイミダゾリル、ベンジル、ベンゾフラニル、及び以下のうちの１つからなる群から選択され：

【化３５】



、または

ピリジニル、イソキサゾリル、フェニル、フラニル及びベンジルは、メチル、ハロゲン、メトキシ、ベンゾジオキサリル、ピリジニル、テトラゾリルからそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；

R^{2a}は、ピリジニルであり；

R^{8a}は、水素であり；

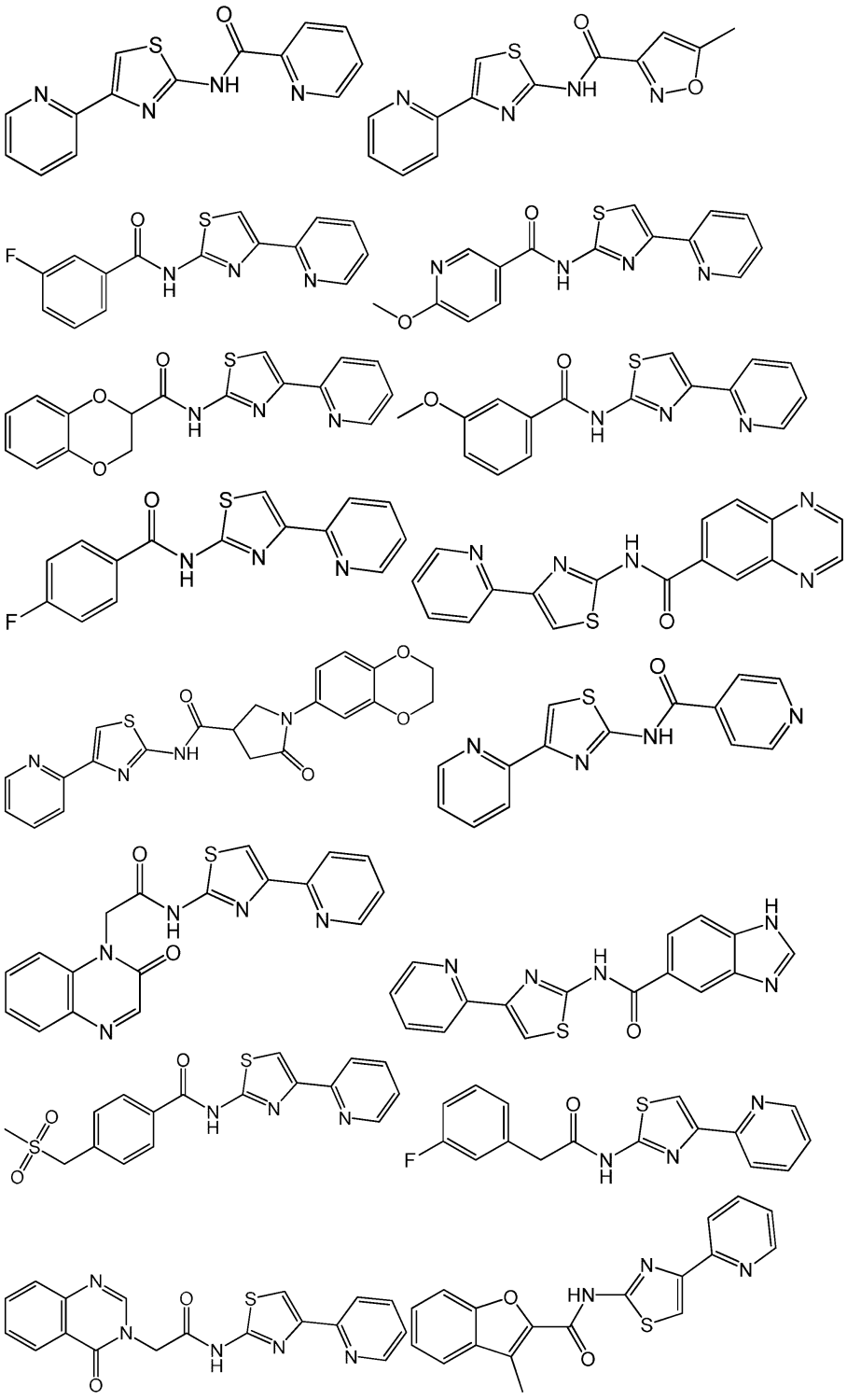
R^{5}は、水素である）

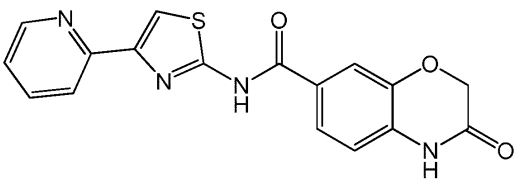
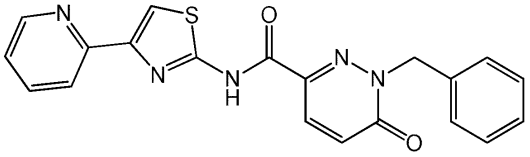
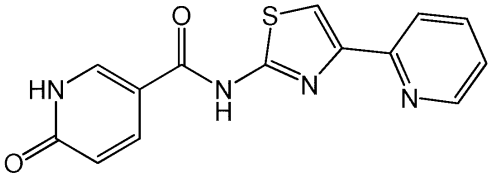
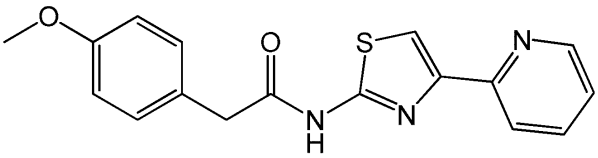
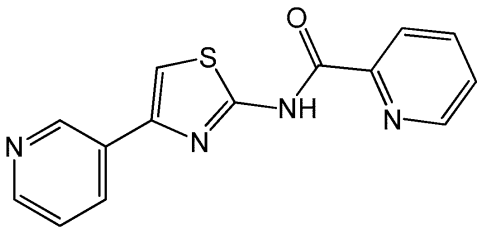
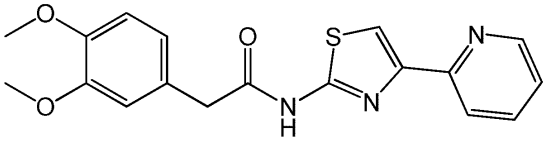
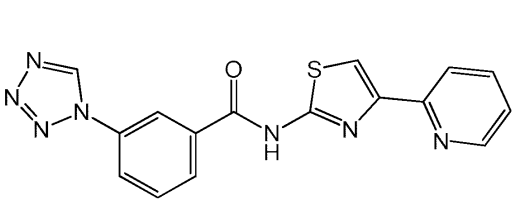
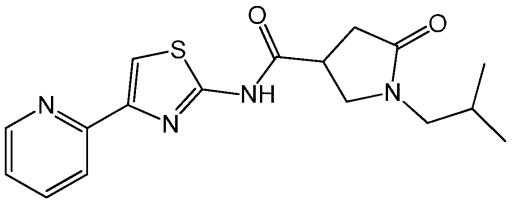
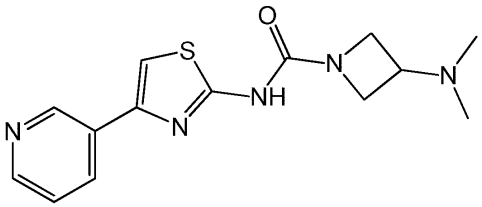
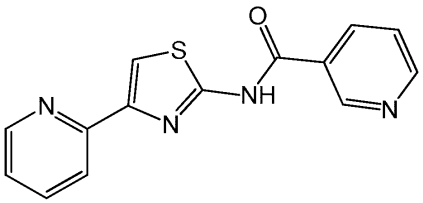
である。

【０３９２】

一実施形態では、式ＩＩＩａの化合物は：

【化３６】












または


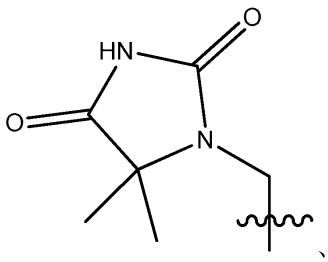
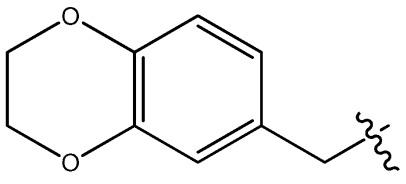
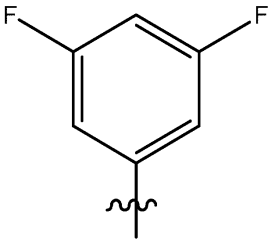
である。

【０３９３】

式ＩＩＩａの別の実施形態では、式ＩＩＩａの化合物は、化合物（式中：

R^{1a}は：

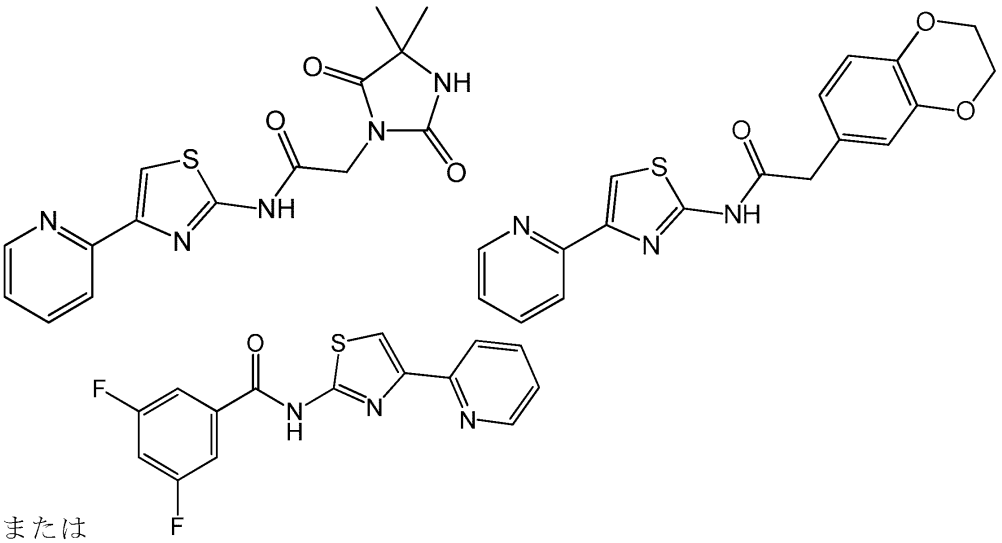
【化３７】


、

、及び


からなる群から選択され；

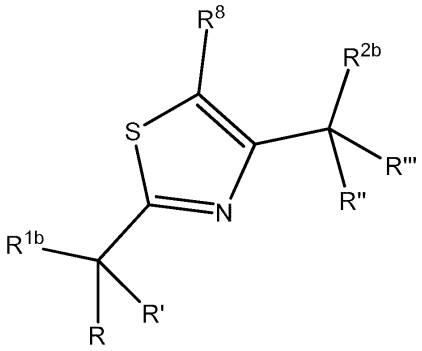
R^{2a}は、ピリジニルであり；

Ｒ^{8a}は、水素であり；
Ｒ^{5}は、水素である）
である。
【０３９４】
一実施形態では、式ＩＩＩａの化合物は：
【化３８】



または

である。
【０３９５】
別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩｂの化合物：
【化３９】



式ＩＩＩｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1b}は、ＯＲ^{3}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{2b}は、ＯＲ^{3}、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘ

テロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

R及びR’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、R及びR’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；

R’’及びR’’’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、R’’及びR’’’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成する）

である。

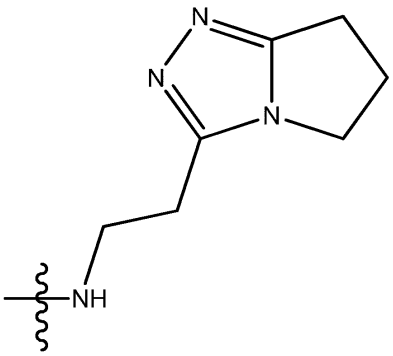
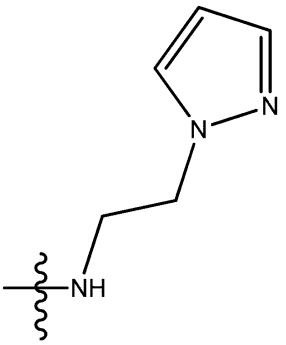
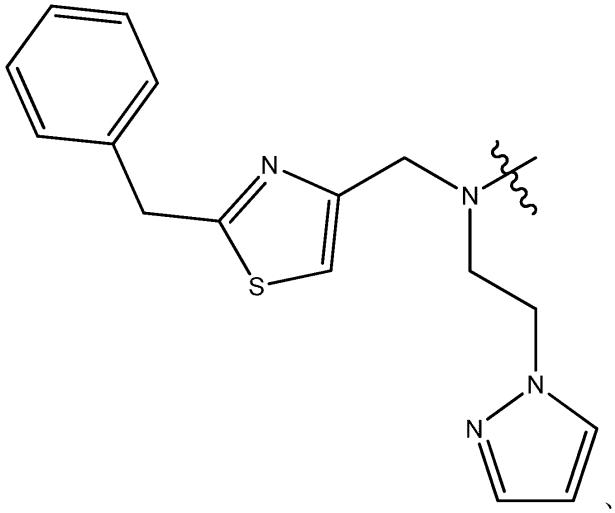
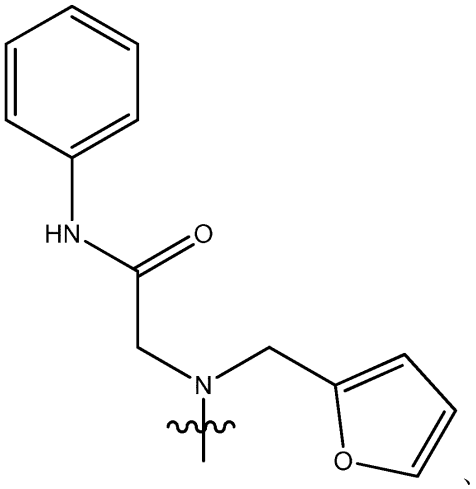
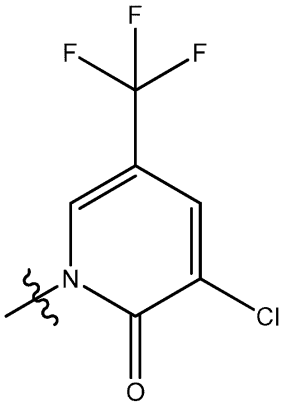
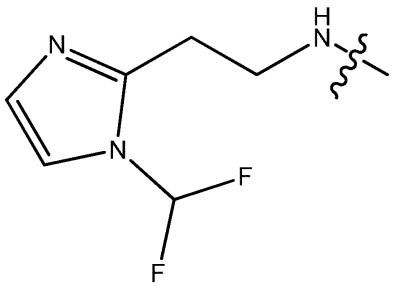
【０３９６】

式ＩＩＩｂの別の実施形態では、式ＩＩＩｂの化合物は、化合物（式中：

R^{1b}は、ＯＲ^3、またはフェニルであり；

R^{2b}は、ＯＲ^{3}であるか、または以下のとおりであり：

【化４０】

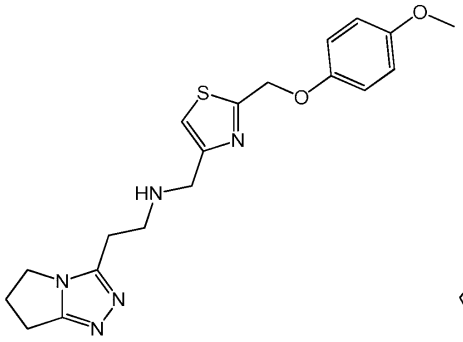

、

、

、

、

または


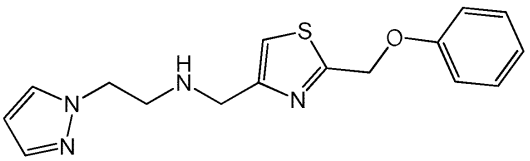
Ｒ^{3}は、フェニルであり、
フェニルは、メトキシ、１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール、及びハロゲンからそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{8}は、水素であり；
Ｒ及びＲ’は、水素である）
である。

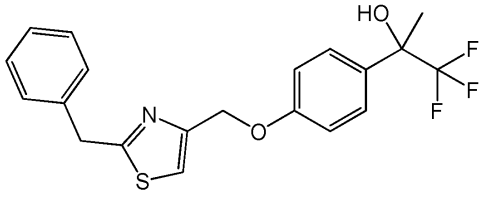
【０３９７】

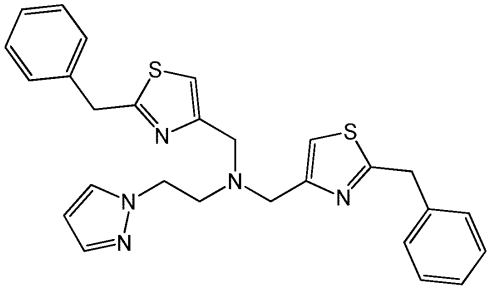
一実施形態では、式ＩＩＩｂの化合物は：

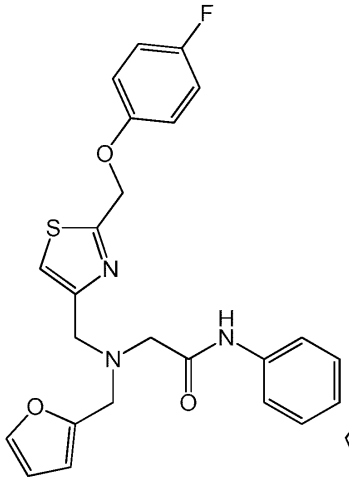
【化４１】

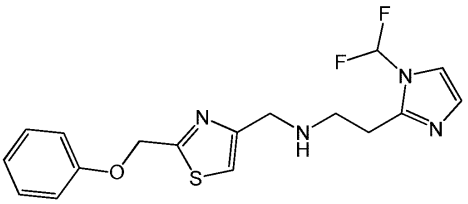


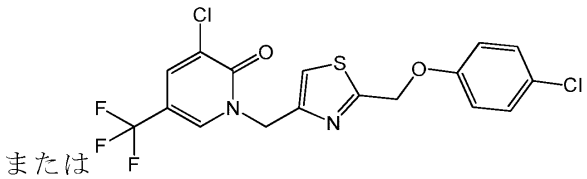












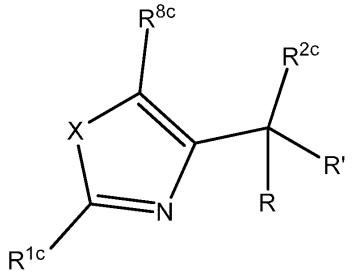
または

である。

【０３９８】

別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩｃの化合物：

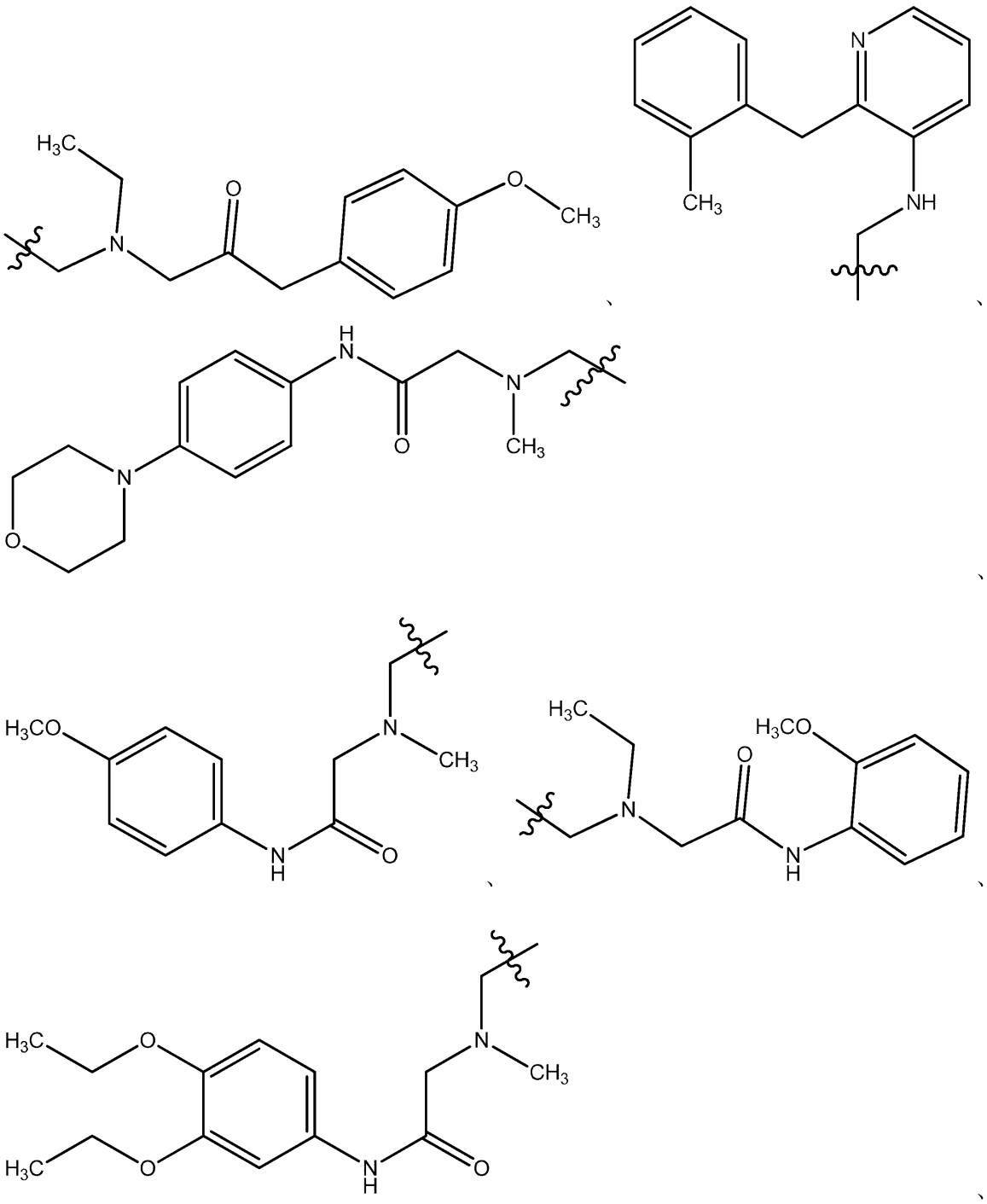
【化４２】

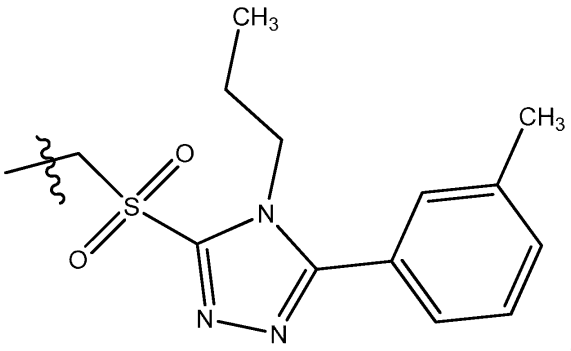


式ＩＩＩｃ

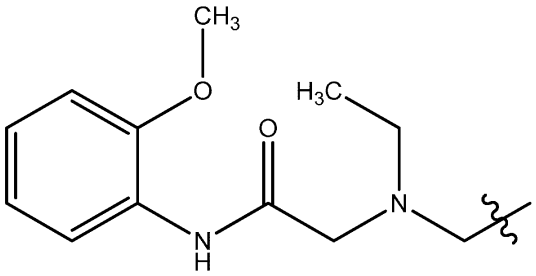
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1c}は、アリール、またはヘテロアリールであり；
R^{2c}は、SR^4、$NR^5C(O)R^4$またはNR^6R^7であり；
R^{8c}は、Hまたはアルキルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R及びR’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、R及びR’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
Xは、OまたはSである）
である。
【０３９９】
式ＩＩＩの別の実施形態では、式ＩＩＩｃの化合物は、化合物（式中
R^{1c}は、SR^4、フェニル、またはピリジニル、またはチエニルであり；
フェニルは、メチル、メトキシ、エトキシ、ハロゲンから選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；
R^{2c}は、SR^4、CH_2SR^4であるか、または以下から選択され：

【化４３】





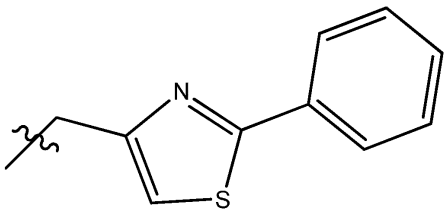
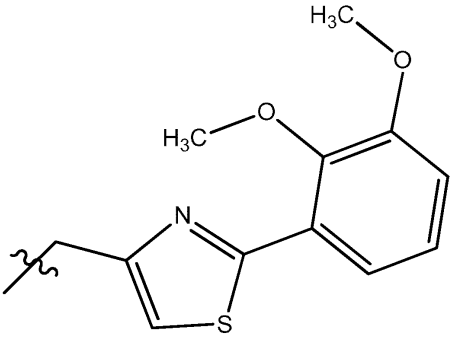
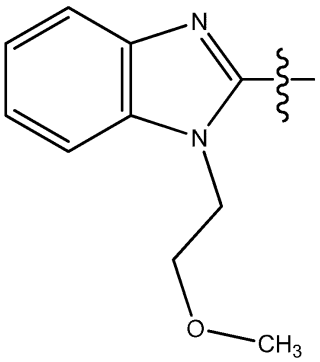
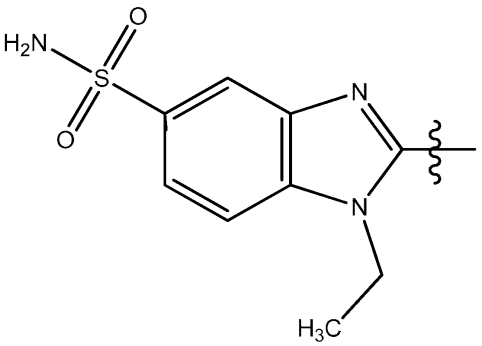
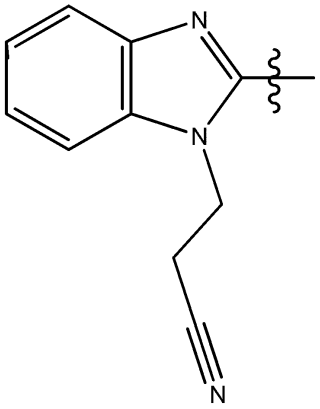
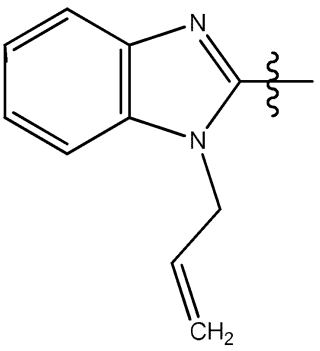
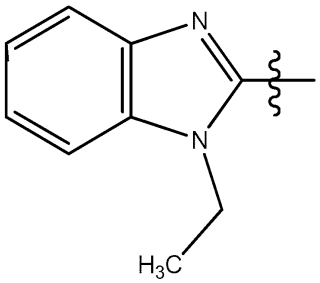
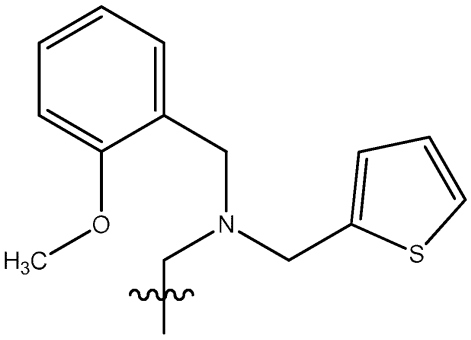
及び

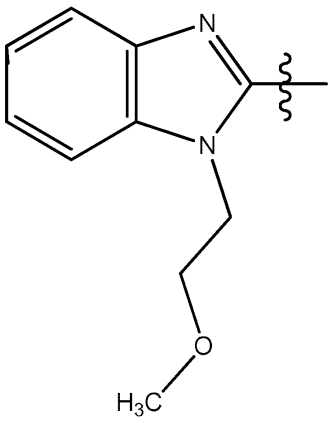


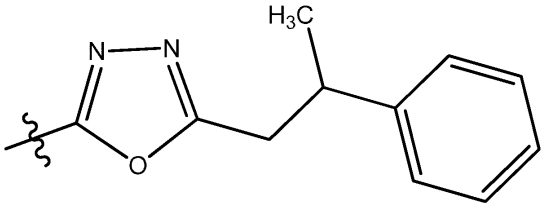
;

R^{8c}は、Hまたはメチルであり；
R^{4}は、以下から選択され：

【化４４】


、

、

、

、

、

、

、




、及び


；

Ｒ及びＲ’は、水素であり；

Ｘは、ＯまたはＳである）

である。

【０４００】

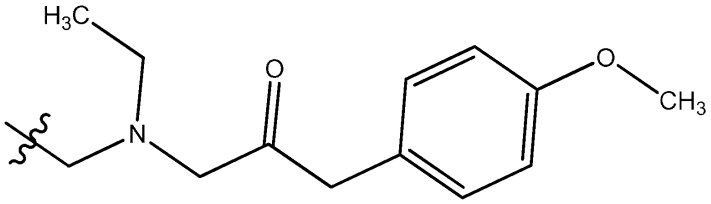
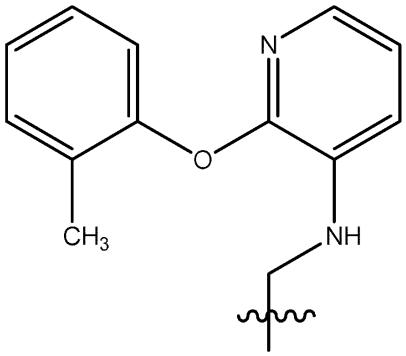
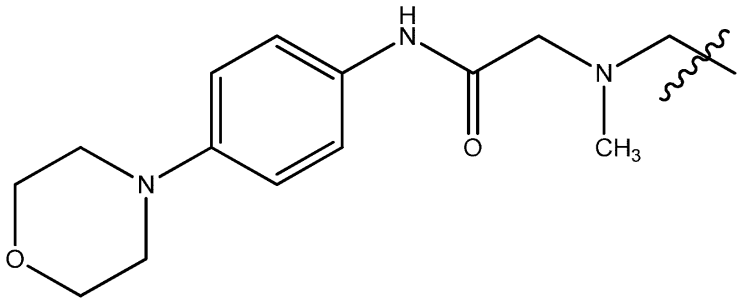
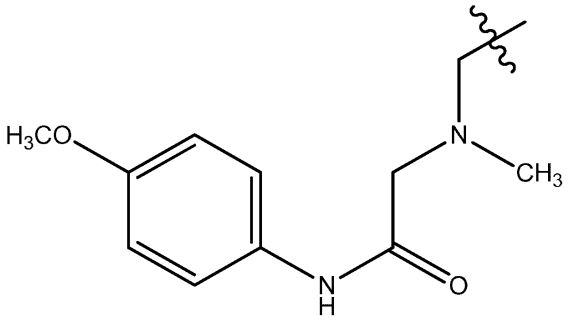
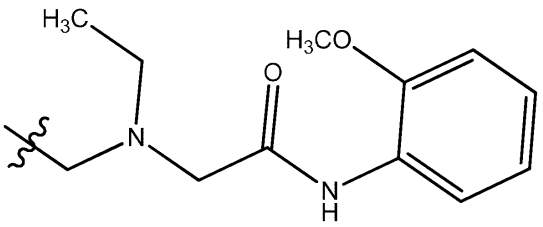
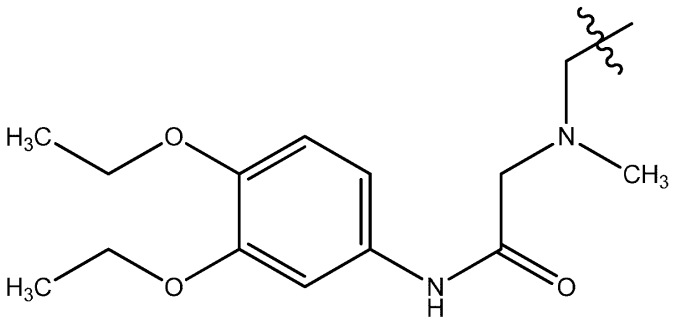
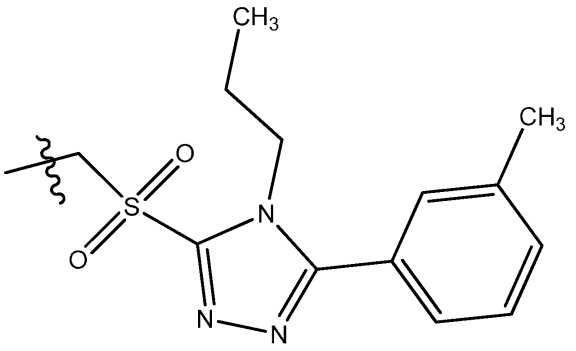
式ＩＩＩの別の実施形態では、式ＩＩＩｃの化合物は、化合物（式中

R^{1c}は、SR^4、フェニル、またはピリジニル、またはチエニルであり；

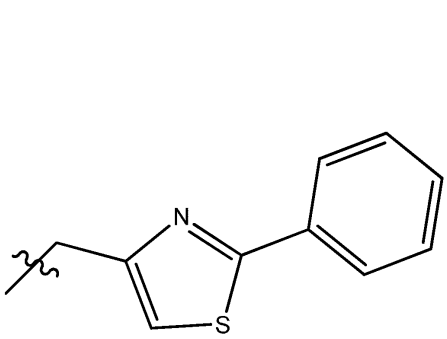
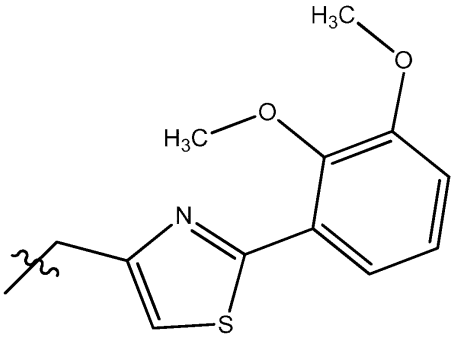
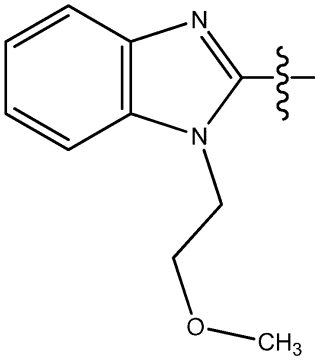
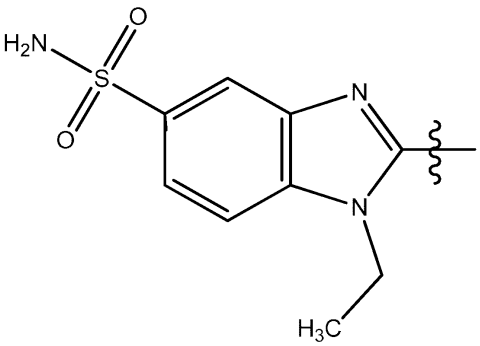
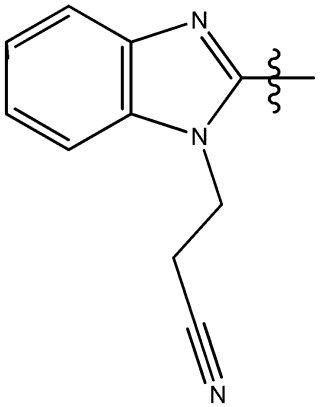
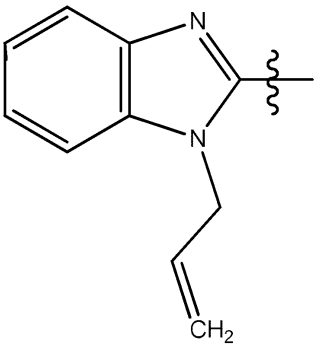
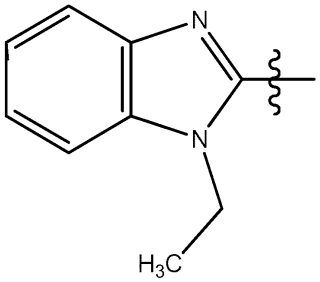
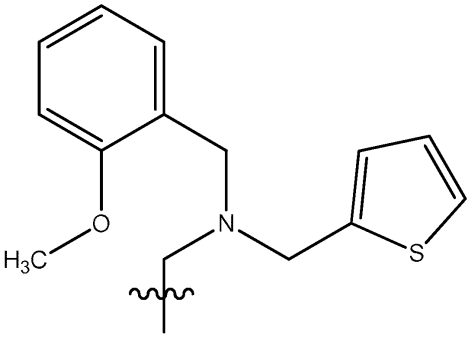
フェニルは、メチル、メトキシ、エトキシ、ハロゲンから選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；

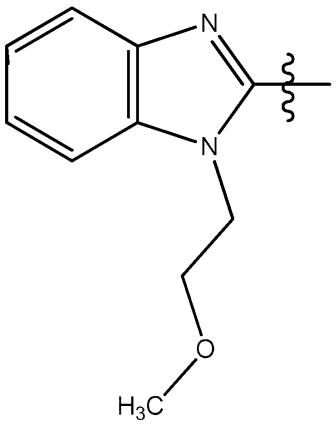
R^{2c}は、SR^4、CH_2SR^4であるか、または以下から選択され：

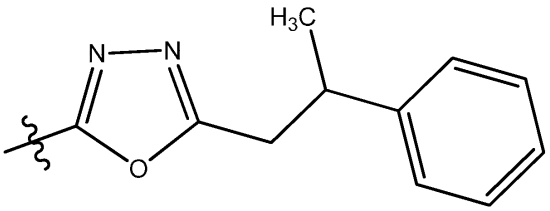
【化４５】


、

、

、

、

、

、ま　た　は

;

R^{8c}は、Ｈまたはメチルであり；
R^{4}は、以下から選択され：
【化４６】


、

、

、

、

、

、

、

、



、及び


;

Ｒ及びＲ’は、水素であり；

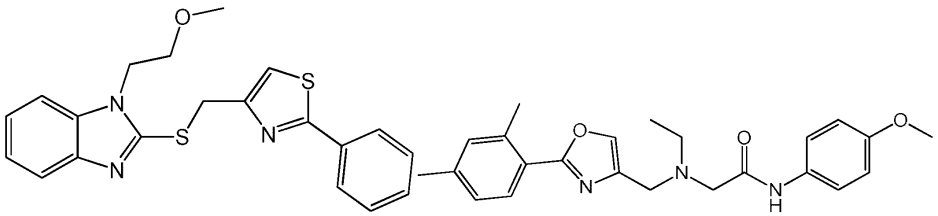
Ｘは、ＯまたはＳである）

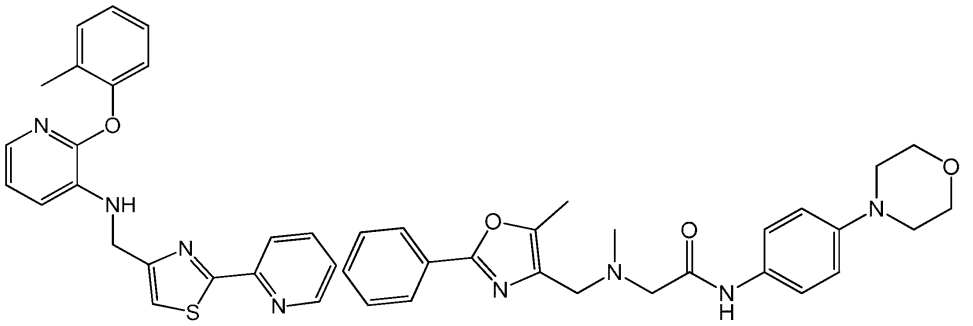
である。

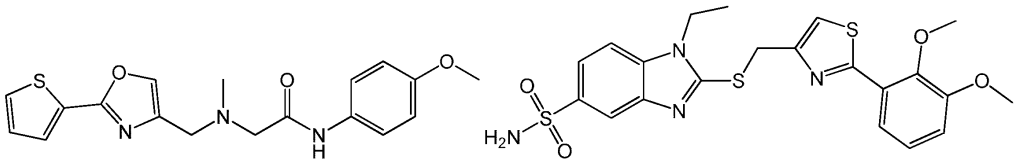
【０４０１】

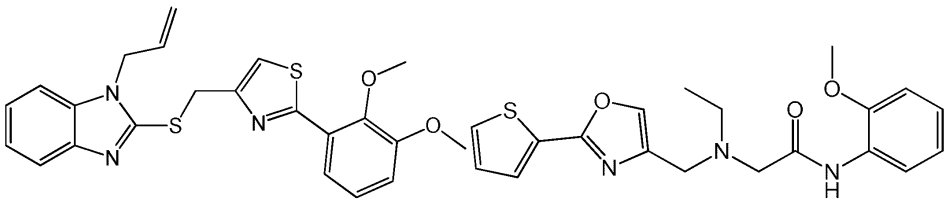
一実施形態では、式ＩＩＩｃの化合物は：

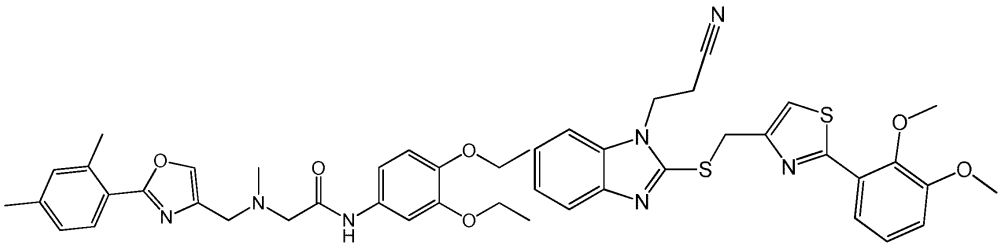
【化４７】

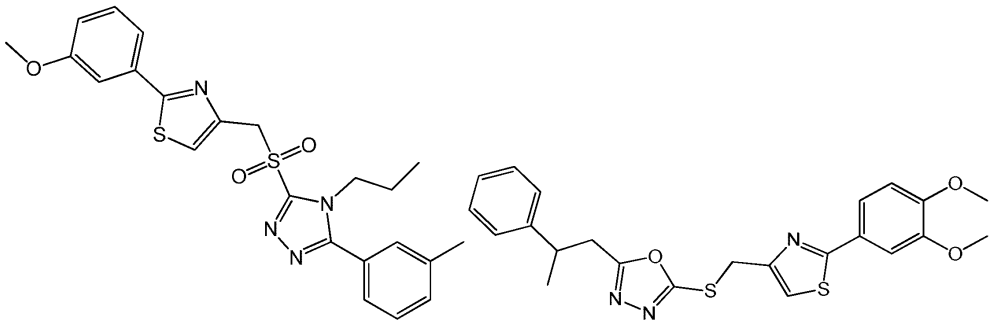


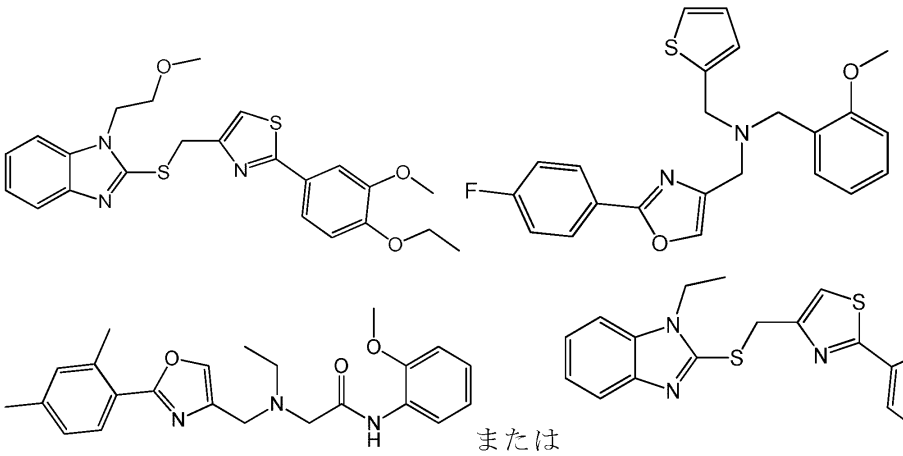












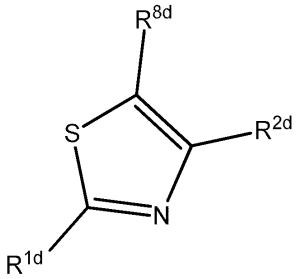
または

である。

【０４０２】

別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩｄの化合物：

【化４８】



式ＩＩＩｄ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1d}は、アルキル、シクロアルキル、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、$NR^5C(O)R^4$、または$NR^6R^7$であり；

R^{2d}は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{8d}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）

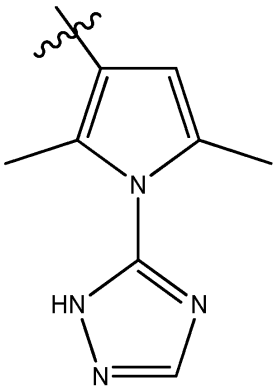
である。

【０４０３】

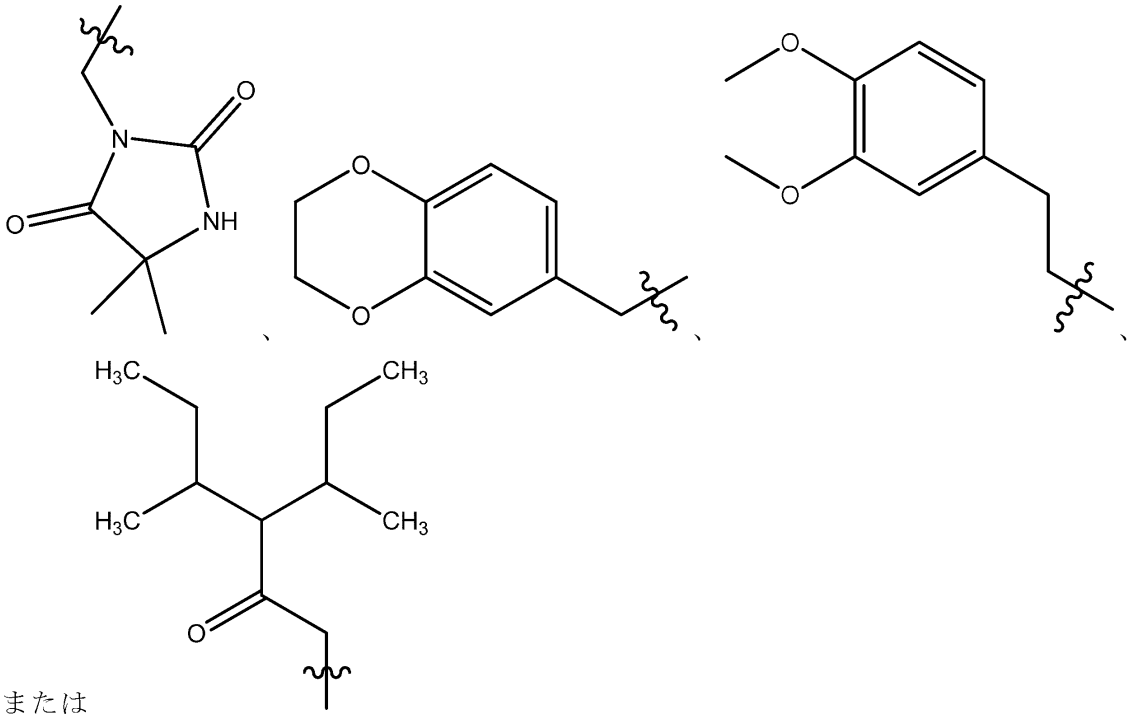
式ＩＩＩｄの別の実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は、化合物（式中：

R^{1d}は、シクロプロピル、フェニル、Ｓ（Ｏ）$_2$$R^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはＮ

R^6R^7であり、
フェニルは、ヒドロキシル及び$CONH_2$からそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；
R^{2d}は、フェニルであるか、または以下に図示されるとおりであり：
【化４９】



フェニルは、メトキシ、ハロゲン、メチル、及びヒドロキシルからそれぞれ選択される１～３個の置換基で任意に置換されており；
R^{8d}は、水素、メチル、または$CH_2CH_2CO_2CH_3$であり；
R^4は、フェニルであるか、または以下のうちの１つから選択され：
【化５０】



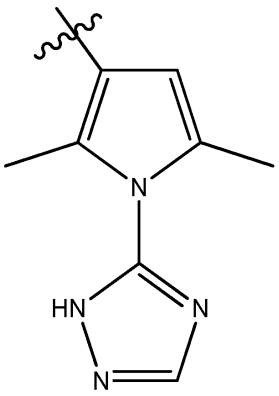
または

フェニルは、２個のハロゲンで任意に置換されており；
R^5は、水素であり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、シクロヘキシルから選択され、R^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む６員環状構造を形成する）
である。
【０４０４】
式ＩＩＩｄの別の実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は、化合物（式中：
R^{1d}は、シクロプロピル、フェニル、$S(O)_2R^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはNR^6R^7であり、

フェニルは、ヒドロキシル及び$CONH_2$からそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；

R^{2d}は、フェニルであるか、または以下に図示されるとおりであり：

【化５１】

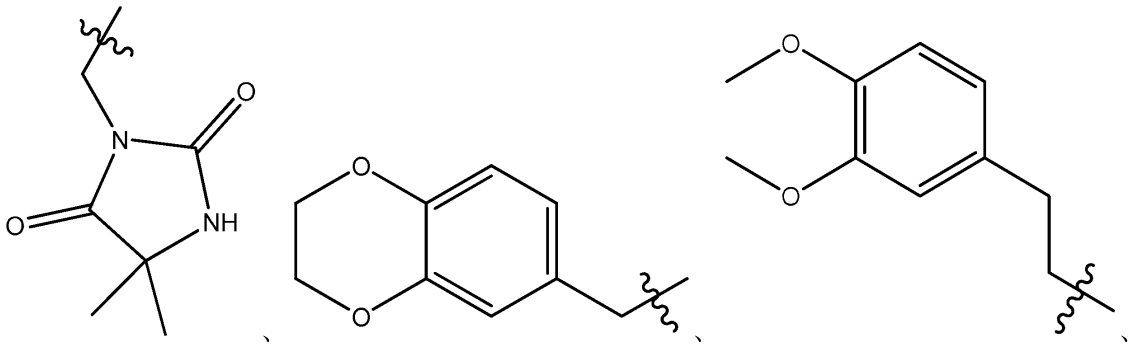


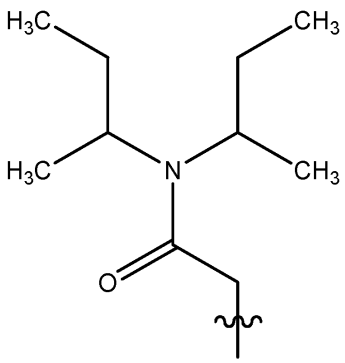
フェニルは、メトキシ、ハロゲン、メチル、及びヒドロキシルからそれぞれ選択される１～３個の置換基で任意に置換されており；

R^{8d}は、水素、メチル、または$CH_2CH_2CO_2CH_3$であり；

R^4は、フェニルであるか、または以下のうちの１つから選択され：

【化５２】





または

フェニルは、２個のハロゲンで任意に置換されており；

R^5は、水素であり；

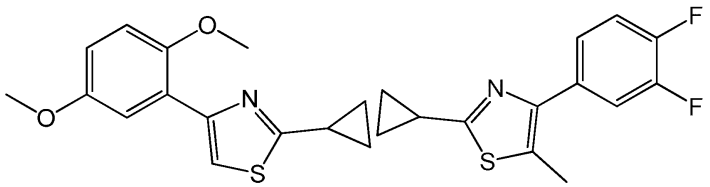
R^6及びR^7は、独立して、水素、シクロヘキシルから選択され、R^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む６員環状構造を形成する）

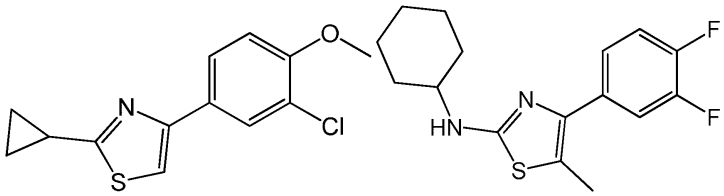
である。

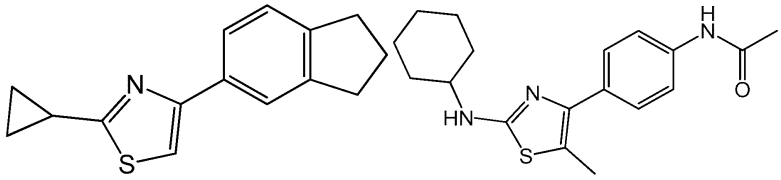
【０４０５】

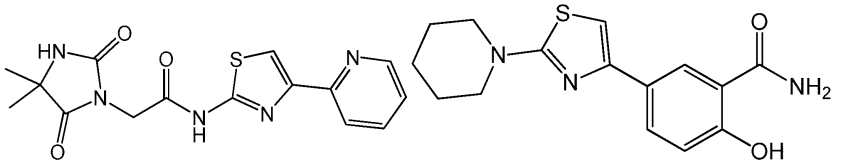
一実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は：

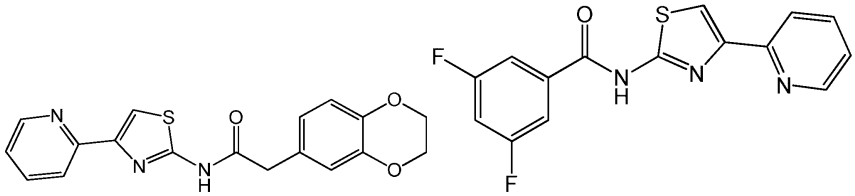
【化５３】

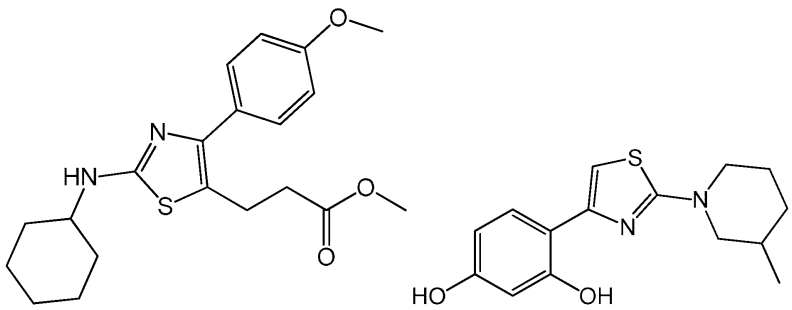


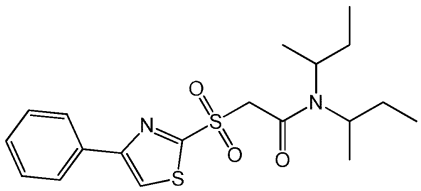




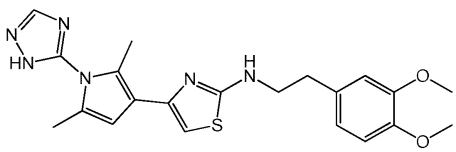








または

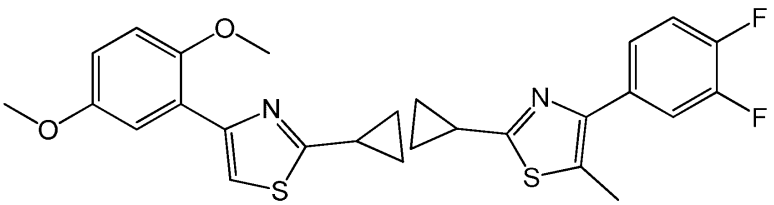


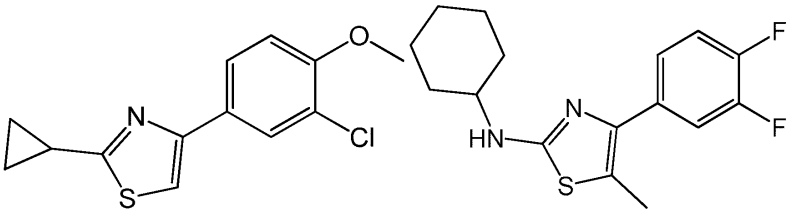
である。

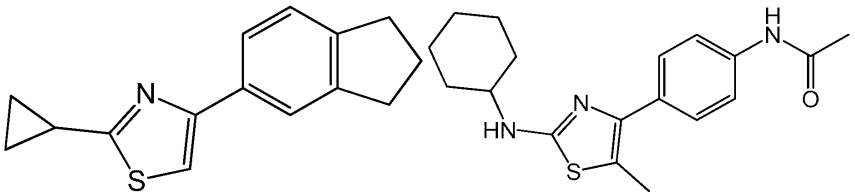
【０４０６】

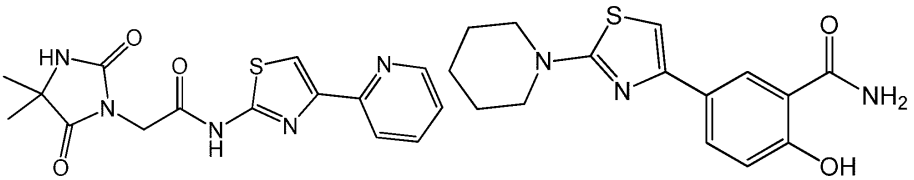
一実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は：

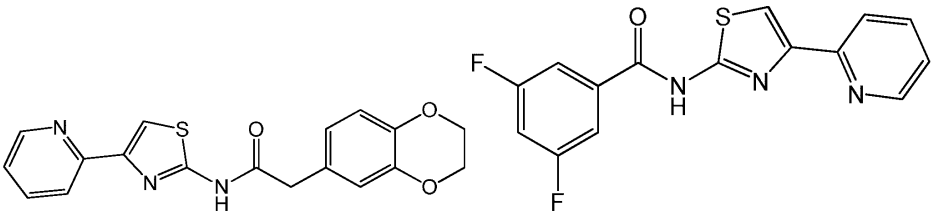
【化５４】

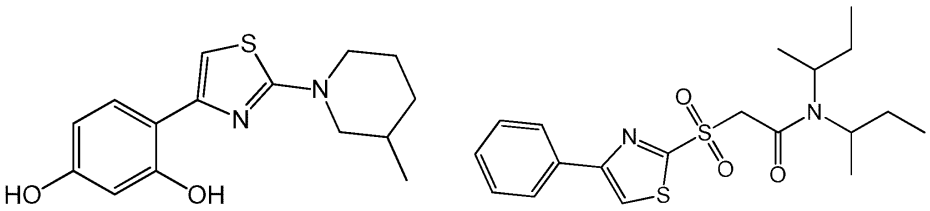










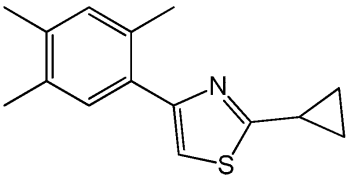


である。

【０４０７】

別の実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は：

【化５５】

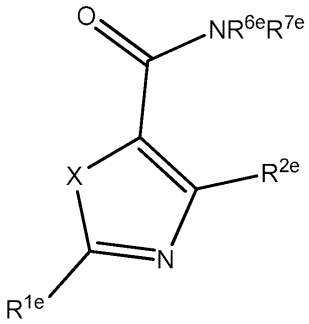


である。

【０４０８】

別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩｅの化合物：

【化５６】



式ＩＩＩｅ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1e}は、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{2e}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{6e}及びＲ^{7e}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｘは、ＯまたはＳである）

である。

【０４０９】

式ＩＩＩｅの別の実施形態では、式ＩＩＩｅの化合物は、化合物（式中：

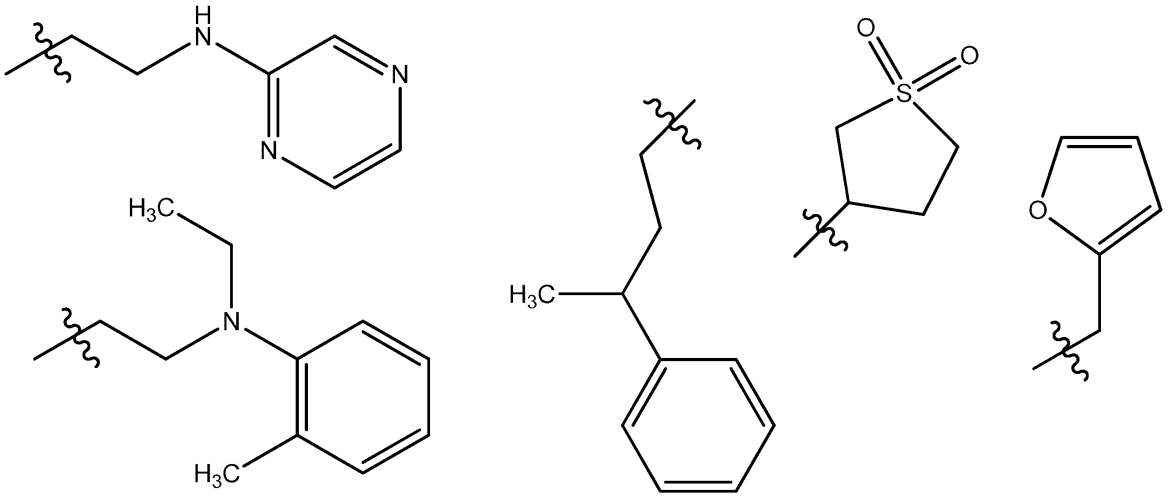
Ｒ^{1e}は、ピリジニル、フェニルであり；

フェニルは、ハロゲン、及びエチルから選択される１個の置換基で任意に置換されており；

Ｒ^{2e}は、メチルまたは水素であり；

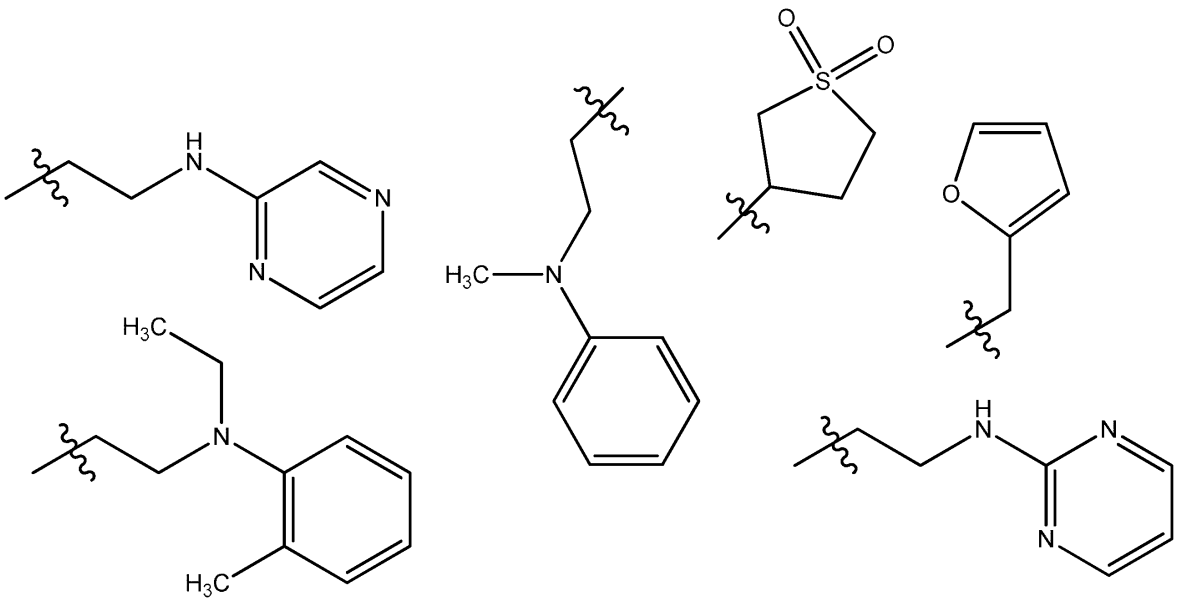
Ｒ^{6e}及びＲ^{7e}は、独立して、水素または以下のうちの１つから選択され

【化５７】



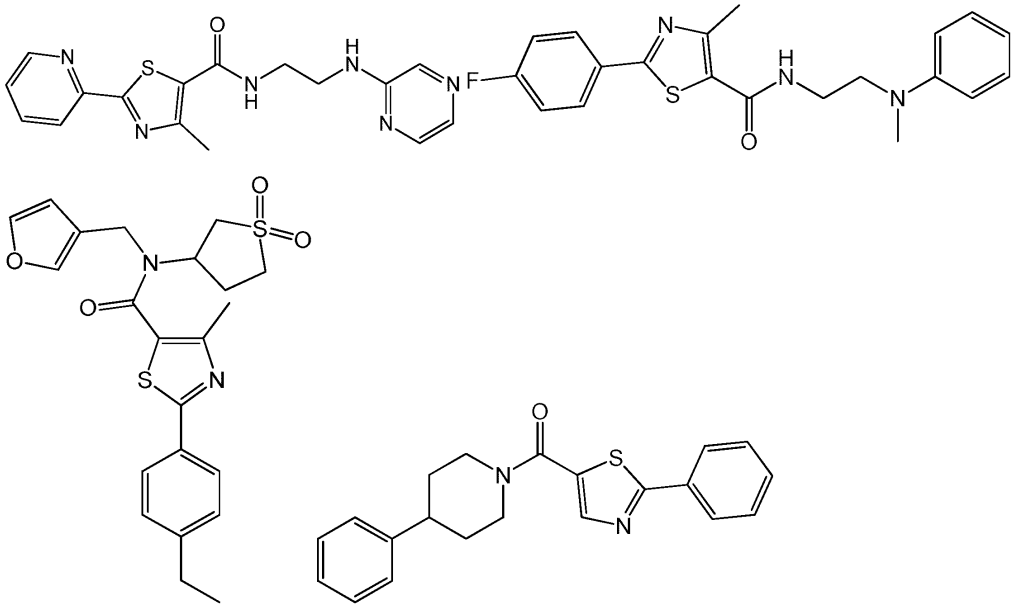
Ｒ^{6e}及びＲ^{7e}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含むピペリジンを形成し、このピペリジン環は、フェニルで置換されており；

Ｘは、ＯまたはＳである）
である。
【０４１０】
式ＩＩＩｅの別の実施形態では、式ＩＩＩｅの化合物は、化合物（式中：
R^{1e}は、ピリジニル、フェニルであり；
フェニルは、ハロゲン、及びエチルから選択される１個の置換基で任意に置換されており；
R^{2e}は、メチルまたは水素であり；
R^{6e}及びR^{7e}は、独立して、水素または以下のうちの１つから選択され
【化５８】

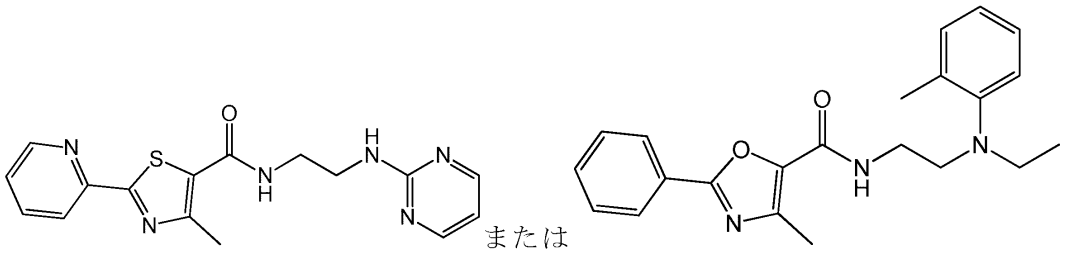


R^{6e}及びR^{7e}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含むピペリジンを形成し、このピペリジン環は、フェニルで置換されており；
Ｘは、ＯまたはＳである）
である。
【０４１１】
一実施形態では、式ＩＩＩｅの化合物は：

【化５９】



または

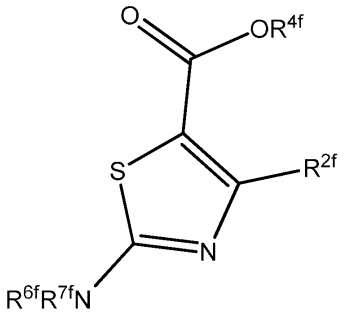


である。

【０４１２】

別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩｆの化合物：

【化６０】



式ＩＩＩｆ

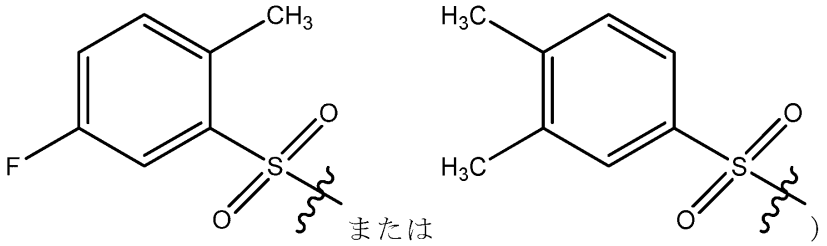
またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{2f}は、Ｈまたはアルキルであり；

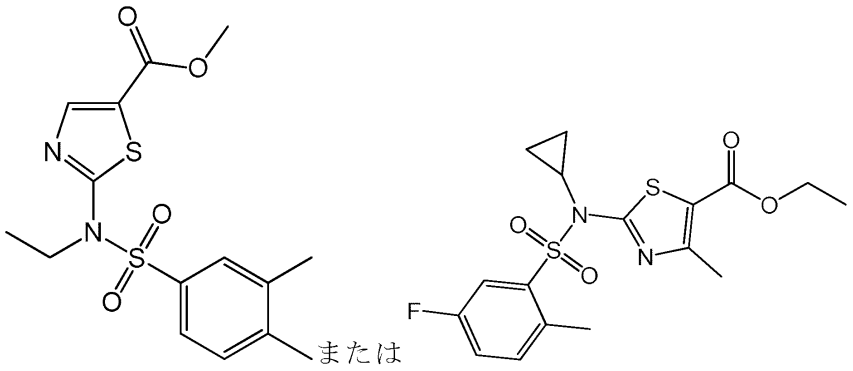
R^{4f}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子

を含む環状構造を形成し；
　R^{6f}及びR^{7f}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6}及びR^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０４１３】
　式ＩＩＩｆの別の実施形態では、式ＩＩＩｆの化合物は、化合物（式中
　R^{2f}は、Ｈまたはメチルであり；
　R^{4f}は、メチルまたはエチルであり；
　R^{6f}及びR^{7f}は、独立して、シクロプロピル、エチル、または以下のうちの１つから選択される
【化６１】

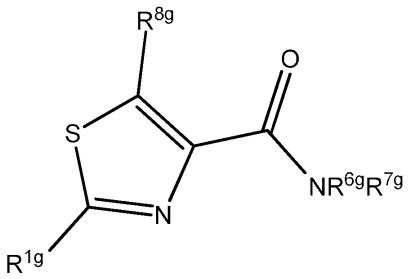


である。
【０４１４】
　一実施形態では、式ＩＩＩｆの化合物は：
【化６２】



である。
【０４１５】
　別の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩｇの化合物：

【化６３】



式ＩＩＩｇ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ１ｇは、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ６ｇ及びＲ７ｇは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ６及びＲ７は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｒ８ｇは、Ｈまたはアルキルである）

である。

【０４１６】

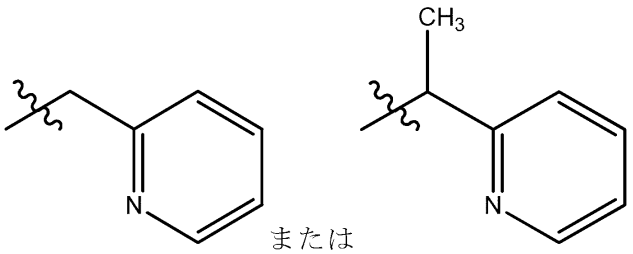
式ＩＩＩｇの別の実施形態では、式ＩＩＩｇの化合物は、化合物（式中：

Ｒ１ｇは、フェニル、またはピリミジニルであり；

フェニルは、メトキシ、ハロゲン、またはプロピルからそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；

Ｒ６ｇ及びＲ７ｇは、独立して、水素または以下のうちの１つから選択され：

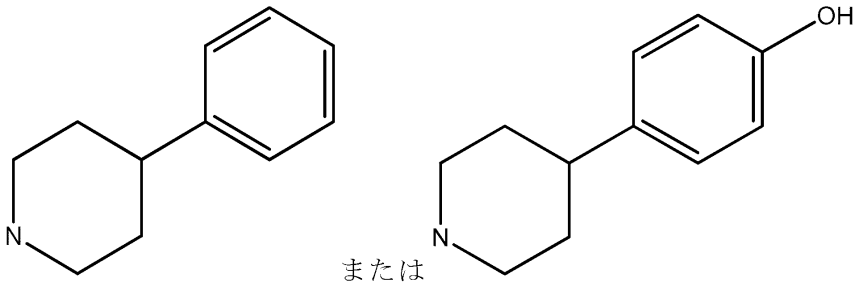
【化６４】



または

Ｒ６及びＲ７は、以下に図示されるように、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し：

【化６５】

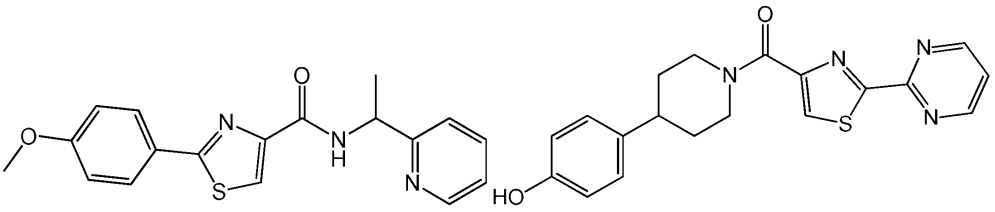
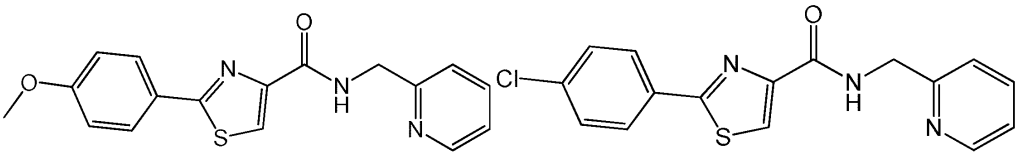
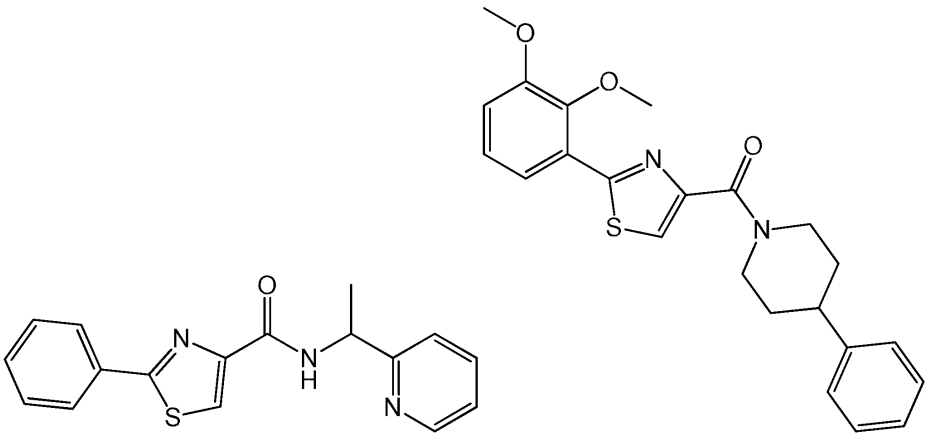


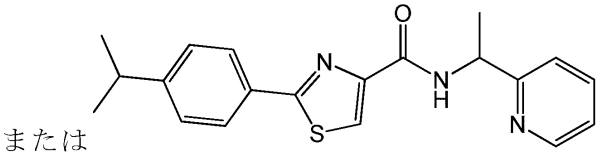
または ；

Ｒ８ｇは、Ｈである）

である。

【０４１７】
一実施形態では、式ＩＩＩｇの化合物は：
【化６６】

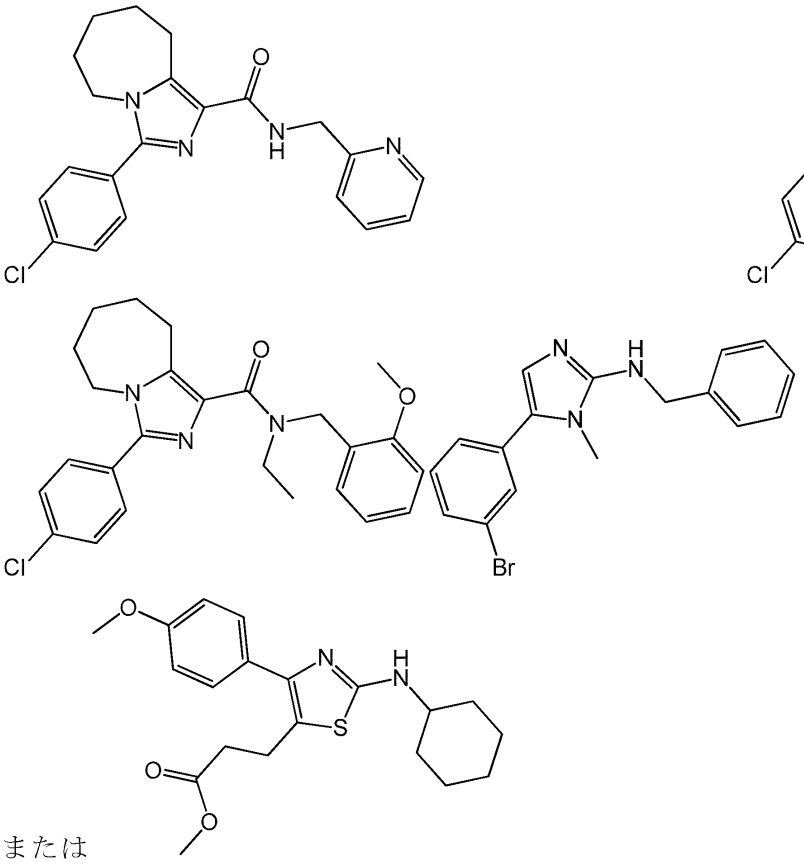






または

である。
【０４１８】
一実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、化合物が

【化６７】



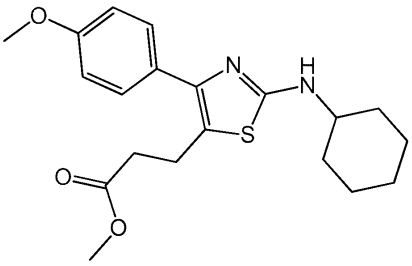
または

ではないという条件で選択される。

【０４１９】

一実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は、化合物が

【化６８】



ではないという条件で選択される。

【０４２０】

一実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、ＸがＳである場合、そのときはR^1は任意に置換されたモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリニル、インドリル、ピリジル、チエニル、アミノフェニル、フェニル、メトキシフェニル、クロロメチル、アミド、イミダゾチアゾリル、ピペリジニル、ピロリジノ、チアゾリル、イミダゾリル、またはピラゾリルではないという条件で選択される。

【０４２１】

一実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は、R^{1d}が任意に置換されたモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリニル、インドリル、アミノフェニル、クロロメチル、アミド、イミダゾチアゾリル、ピペリジニル、ピロリジノ、イミダゾリルまたはピラゾリルではないという条件で選択される。

【０４２２】

一実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、ＸがＳである場合、そのときはR^2はナフチルまたはテトラヒドロナフチルではないという条件で選択される。

【０４２３】

一実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、ＸがＯであり、R^1がフェニルまたはチエニルである場合、そのときはR^8はモルホリノではないという条件で選択される。

【０４２４】

一実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、ＸがＮＨであり、R^1がヘテロアリールである場合、そのときはR^8はモルホリノではないという条件で選択される。

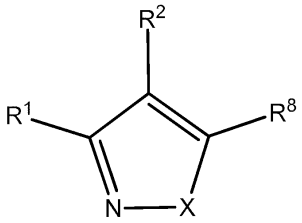
【０４２５】

一実施形態では、式ＩＩＩｄの化合物は、R^{2d}がナフチルまたはテトラヒドロナフチルではないという条件で選択される。

【０４２６】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＩＶ：

【化６９】



式ＩＶ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

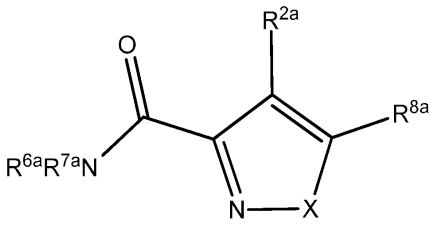
Ｘは、ＯまたはＮR^5である）

のものである。

【０４２７】

別の実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶａの化合物：

【化７０】



式ＩＶａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{2a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{8a}は、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6a}及びＲ^{7a}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}である）

である。

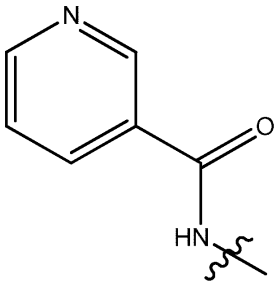
【０４２８】

別の実施形態では、式ＩＶａの化合物は、化合物（式中

Ｒ^{2a}は、Ｈであり；

Ｒ^{8a}は、フェニル、ピリジニルであるか、または以下に示されたとおりであり

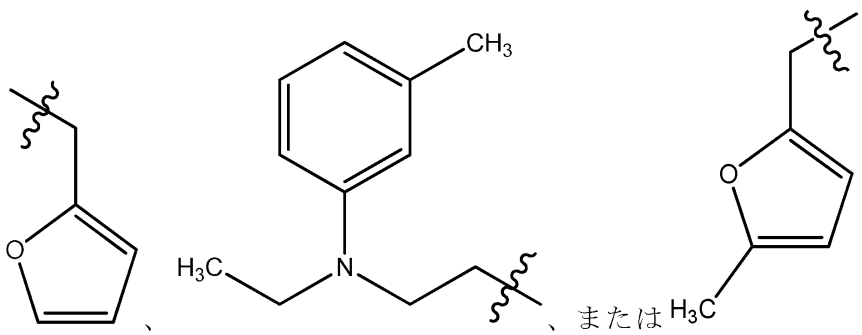
【化７１】



フェニルは、ハロゲンで任意に置換されており；

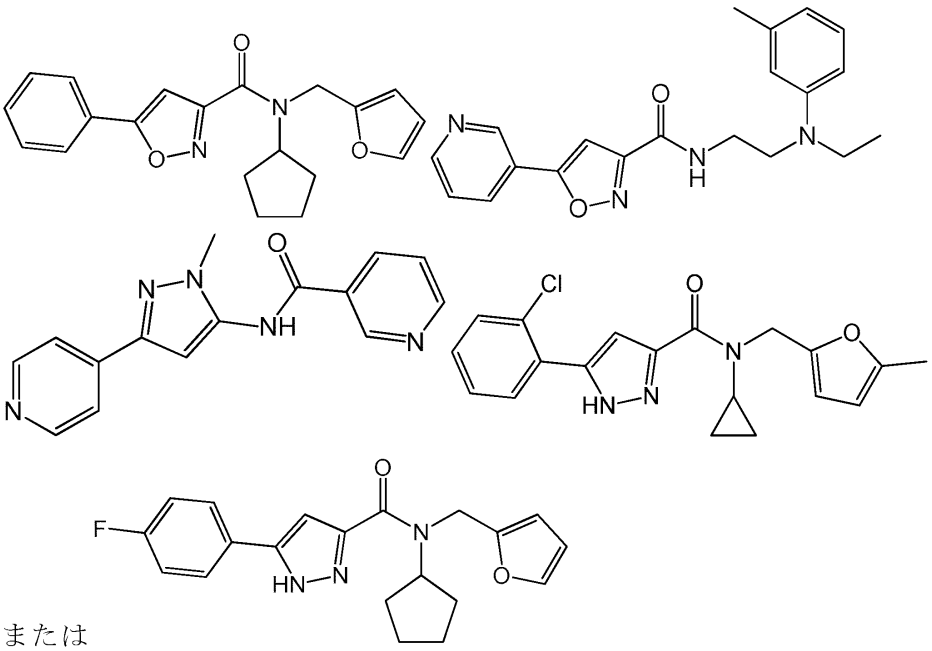
Ｒ^{6a}及びＲ^{7a}は、独立して、Ｈ、ピリジニル、シクロプロピル、シクロペンチル、または以下のうちの１つから選択され：

【化７２】



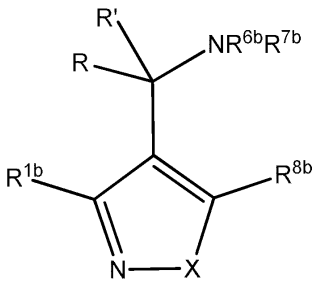
、、または；

Ｘは、ＯまたはＮＨ、またはＮＣＨ$_3$である）
である。
【０４２９】
一実施形態では、式ＩＶａの化合物は：
【化７３】



または

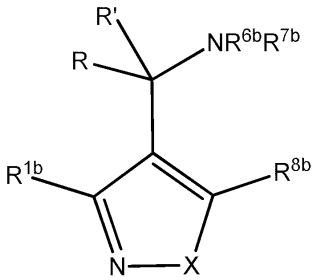
である。
【０４３０】
別の実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｂの化合物：
【化７４】



式ＩＶｂ

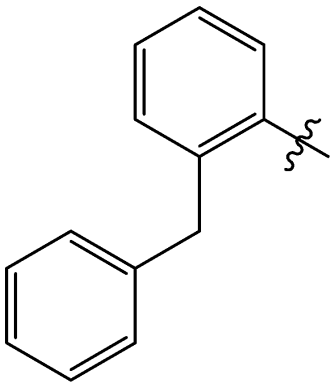
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1b}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{8b}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6b}及びＲ^{7b}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6b}及びＲ^{7b}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、Ｒ及びＲ’は、組み合わさっ

てそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}である）
である。
【０４３１】
別の実施形態では、式ＩＶｂは：
【化７５】

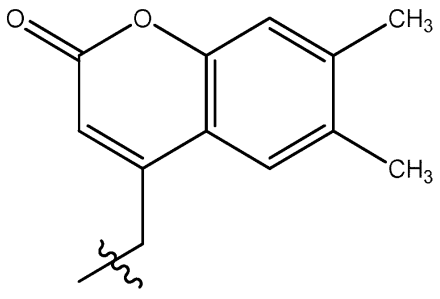


式ＩＶｂ

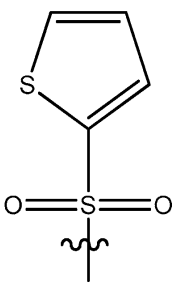
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1ｂ}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{8ｂ}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6ｂ}及びＲ^{7ｂ}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6ｂ}及びＲ^{7ｂ}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、Ｒ及びＲ’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}である）
である。
【０４３２】
式ＩＶｂの別の実施形態では、式ＩＶｂの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1ｂ}は、メチルであり；
Ｒ^{8ｂ}は、メチルであり；
Ｒ^{6ｂ}及びＲ^{7ｂ}は、独立して、水素、メチル、または以下のうちの１つから選択され：
【化７６】



、



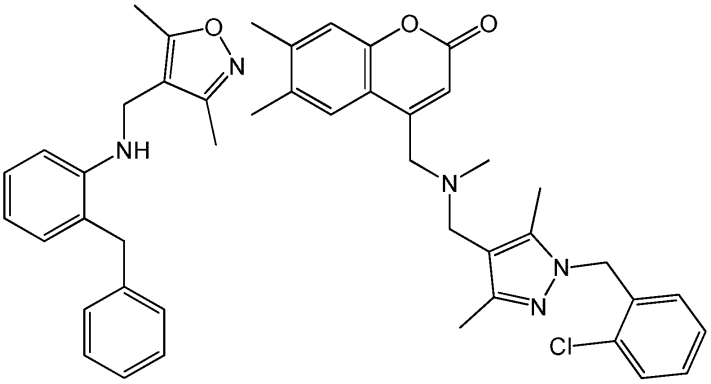
、



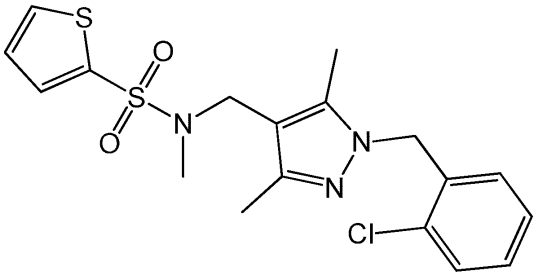
、または

Ｒ及びＲ’は、水素であり、

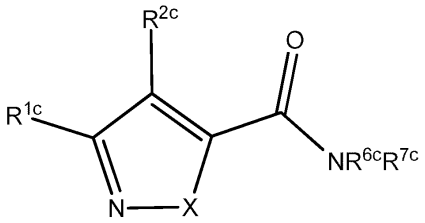
Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}であり；
Ｒ^{5}は、ベンジルであり
ベンジルは、ハロゲンで置換されている）
である。
【０４３３】
一実施形態では、式ＩＶｂの化合物は：
【化７７】



または



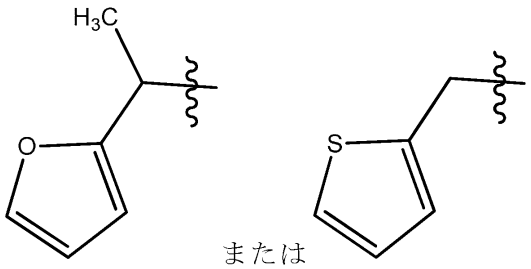
である。
【０４３４】
別の実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｃの化合物：
【化７８】



式ＩＶｃ

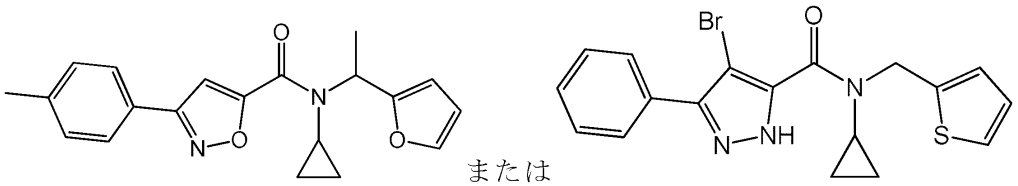
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1c}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{2c}は、Ｈ、ハロまたはアルキルであり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6c}及びＲ^{7c}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6c}及びＲ^{7c}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}である）
である。
【０４３５】
式ＩＶｃの別の実施形態では、式ＩＶｃの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1c}は、フェニルであり
フェニルは、メチルで任意に置換されており；
Ｒ^{2c}は、Ｈまたはハロゲンであり；
Ｒ^{6c}及びＲ^{7c}は、独立して、シクロプロピルまたは以下のうちの１つから選択され：
【化７９】



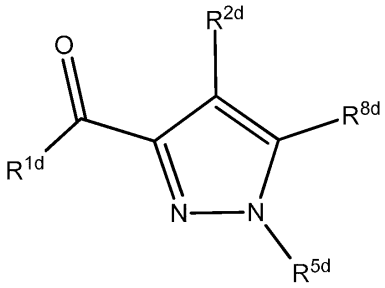
または ；

Ｘは、ＯまたはＮＨである）
である。
【０４３６】
一実施形態では、式ＩＶｃの化合物は：
【化８０】



または

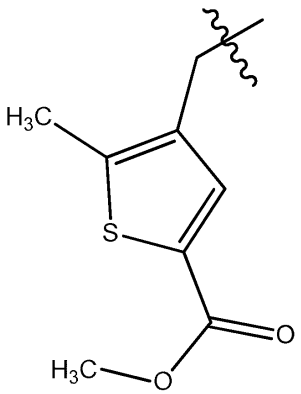
である。
【０４３７】
別の実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｄの化合物：
【化８１】



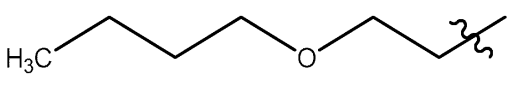
式ＩＶｄ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1d}は、ＯＲ^{3a}またはＮＲ^{6d}Ｒ^{7d}であり；
Ｒ^{2d}は、Ｈ、アルキルまたはハロであり；
Ｒ^{3d}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルであり；
Ｒ^{5d}は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；
Ｒ^{6d}及びＲ^{7d}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6d}及びR^{7d}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R^{8d}は、Ｈまたはアルキルである）
である。
【０４３８】
式ＩＶｄの別の実施形態では、式ＩＶｄの化合物は、化合物（式中
R^{1d}は、OR^{3d}または$NR^{6d}R^{7d}$であり；
R^{2d}は、Ｈ、アルキルまたはハロであり；
R^{3d}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルであり；
R^{5d}は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；
R^{6d}及びR^{7d}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6d}及びR^{7d}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R^{8d}は、Ｈまたはアルキルである）
である。
【０４３９】
式ＩＶｄの別の実施形態では、式ＩＶｄの化合物は、化合物（式中
R^{1d}は、OR^{3d}または$NR^{6d}R^{7d}$であり；
R^{2d}は、ＨまたはＢｒであり；
R^{3d}は、メチルであり；
R^{5d}は、フェニルであるか、または以下に図示されるとおりであり
【化８２】

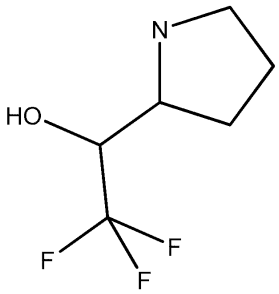


フェニルは、ハロゲン、メチル、またはメトキシからそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；
R^{6d}及びR^{7d}は、独立して、水素、ピリジニルメチル、ブロモフェニルから選択されるか、または以下に図示されるとおりであり：
【化８３】



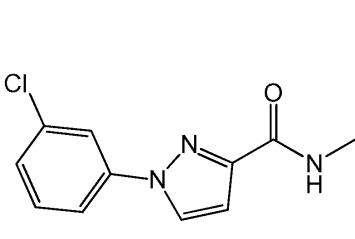
またはR^{6d}及びR^{7d}は、以下に示されるように、組み合わさってそれらが両方結合して

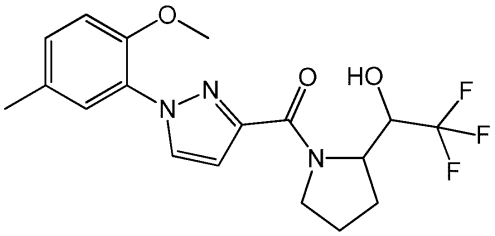
いる窒素原子を含む環状構造を形成し
【化８４】

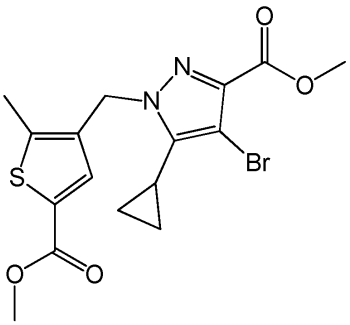


；

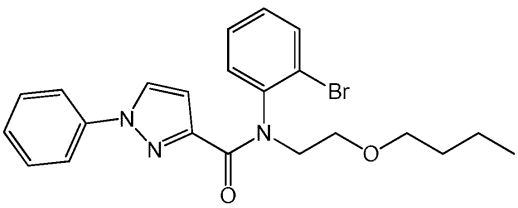
Ｒ^{8d}は、Ｈまたはシクロプロピルである）
である。
【０４４０】
一実施形態では、式ＩＶｄの化合物は：
【化８５】



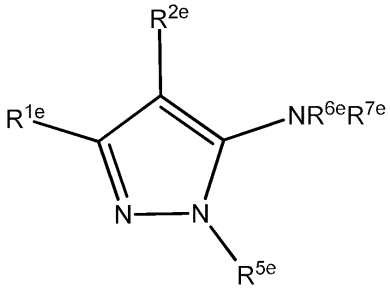




または



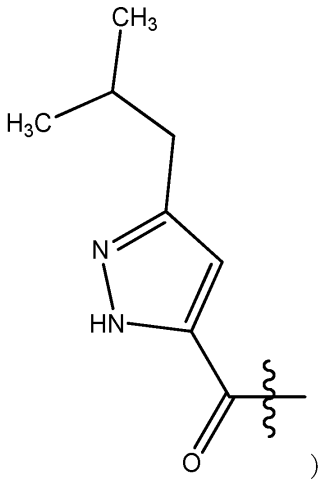
である。
【０４４１】
別の実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｅの化合物：
【化８６】



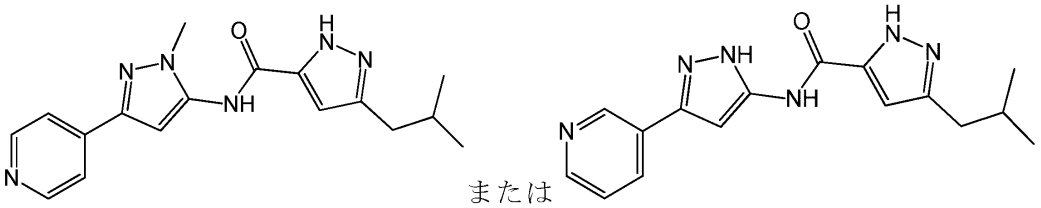
式ＩＶｅ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1e}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{2e}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{5e}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{6e}及びＲ^{7e}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6e}及びＲ^{7e}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０４４２】
式ＩＶの別の実施形態では、式ＩＶｅの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1e}は、ピリジニルであり；
Ｒ^{2e}は、Ｈであり；
Ｒ^{5e}は、Ｈまたはメチルであり；
Ｒ^{6e}及びＲ^{7e}は、独立して、水素または以下に図示される置換基から選択される：
【化８７】



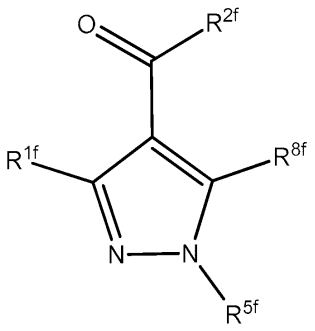
）
である。
【０４４３】
一実施形態では、式ＩＶｅの化合物は：
【化８８】



または

である。
【０４４４】
別の実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｆの化合物：

【化８９】



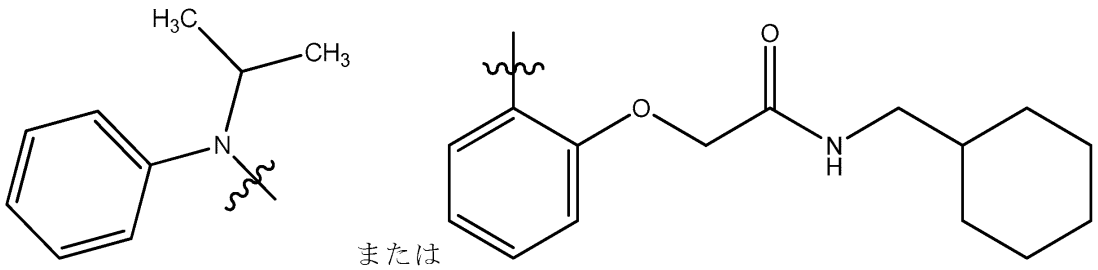
式ＩＶｆ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1f}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{2f}は、アリール、ヘテロアリールまたはＮＲ^{6f}Ｒ^{7f}であり；
Ｒ^{5f}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{8f}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{6f}及びＲ^{7f}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6f}及びＲ^{7f}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。

【０４４５】

式ＩＶｆの別の実施形態では、式ＩＶｆの化合物は、化合物（式中：
Ｒ^{1f}は、Ｈであり；
Ｒ^{2f}は、以下のうちの１つから選択され：

【化９０】



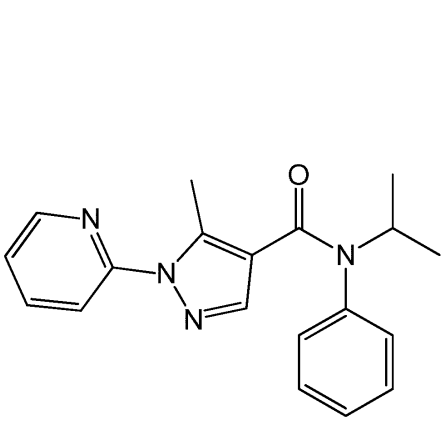
または

Ｒ^{5f}は、フェニルまたはピリジニルであり；
Ｒ^{8f}は、Ｈまたはメチルである）
である。

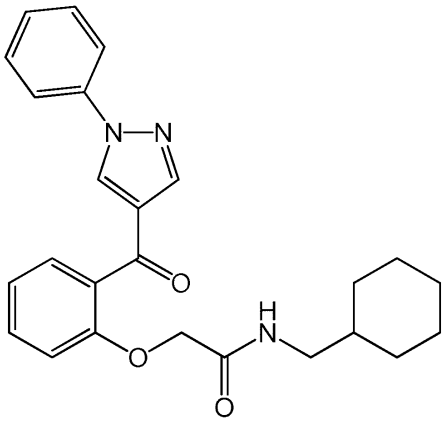
【０４４６】

一実施形態では、式ＩＶｆの化合物は：

【化９１】



または

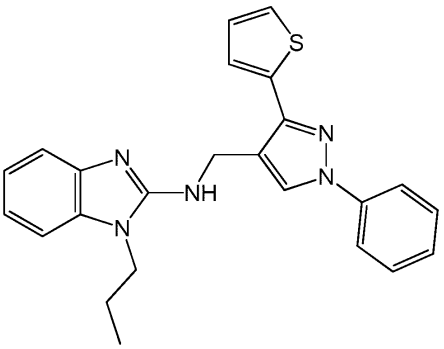


である。

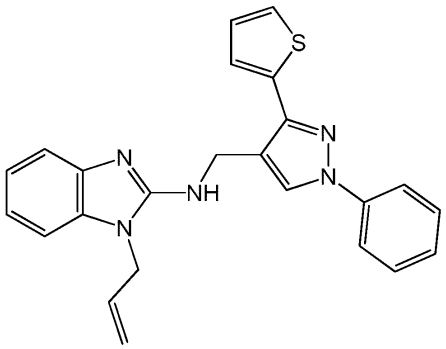
【０４４７】

一実施形態では、式ＩＶの化合物は、化合物が

【化９２】



または

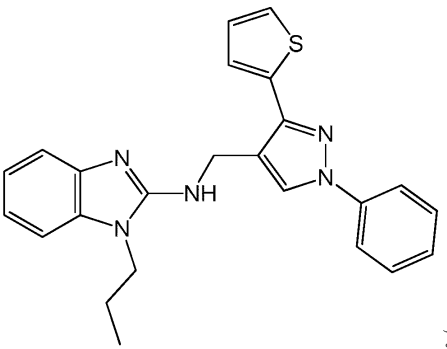


ではないという条件で選択される。

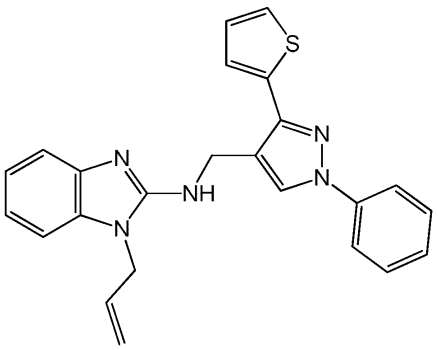
【０４４８】

一実施形態では、式ＩＶａの化合物は、化合物が

【化９３】



または



ではないという条件で選択される。

【０４４９】

一実施形態では、式ＩＶの化合物は、ＸがＯである場合、そのときはR^8は任意に置換されたモルホリノではないという条件で選択される。

【０４５０】

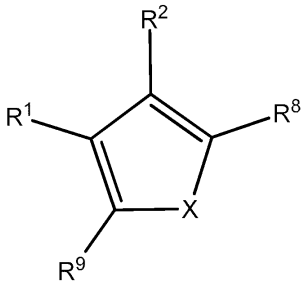
一実施形態では、式ＩＶの化合物は、ＸがＮ－アリールである場合、そのときはR^2はヘテロアリールではないという条件で選択される。

【０４５１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式

Ｖ：

【化９４】



式Ｖ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

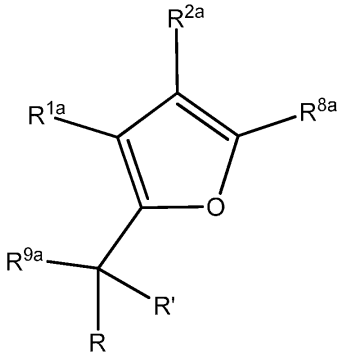
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮＲ^{5}である）

のものである。

【０４５２】

別の実施形態では、式Ｖの化合物は、式Ｖａの化合物：

【化９５】



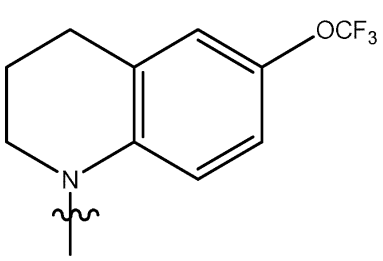
式Ｖａ

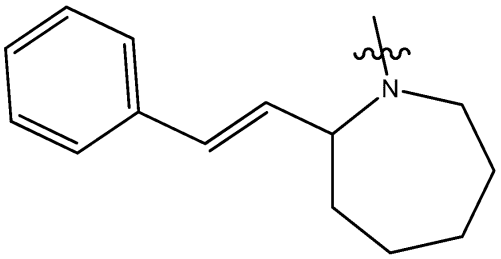
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1a}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{2a}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{8a}は、アリール、ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）R^4またはＳ（Ｏ）$_pR^4$であり；
R^{9a}は、ＯR^3、ＮR^5Ｃ（Ｏ）R^4またはＮR^6R^7であり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、Ｒ及びＲ’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。

【０４５３】

式Ｖの別の実施形態では、式Ｖａの化合物は、化合物（式中
R^{1a}は、Ｈであり；
R^{2a}は、Ｈであり；
R^{8a}は、フェニル、Ｃ（Ｏ）R^4またはＳ（Ｏ）$_pR^4$であり；
フェニルは、ハロゲンで置換されており；
R^{9a}は、ＯR^3、ＮR^6R^7であるか、または以下のうちの１つから選択され

【化９６】



または 

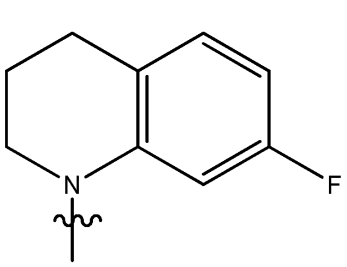
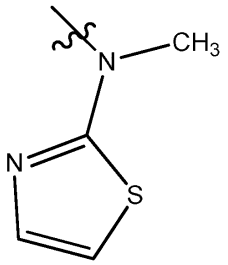
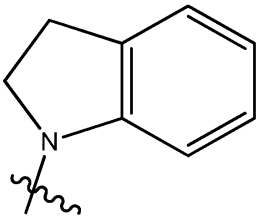
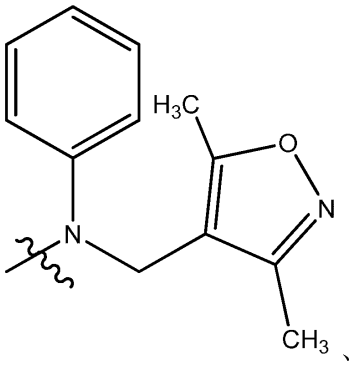
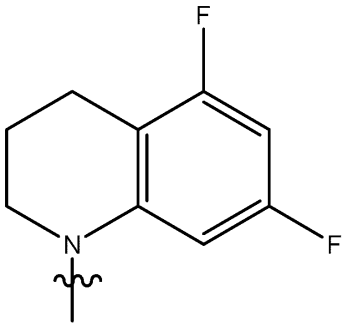
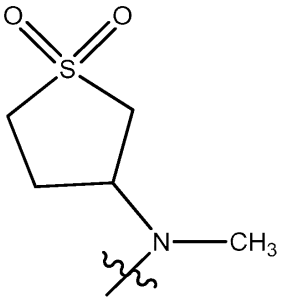
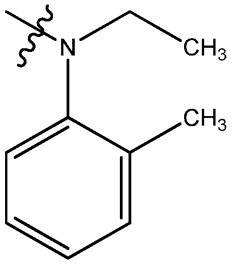
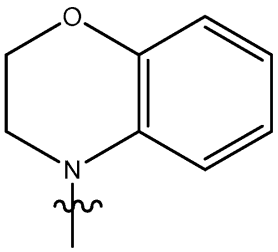
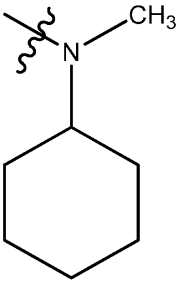
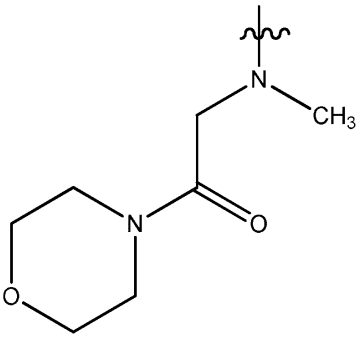
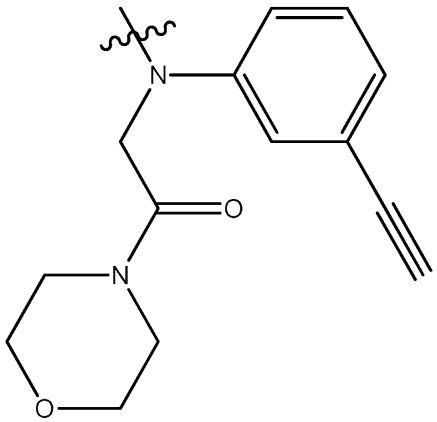
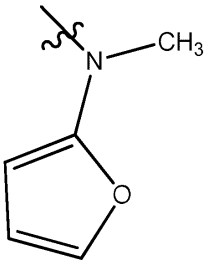
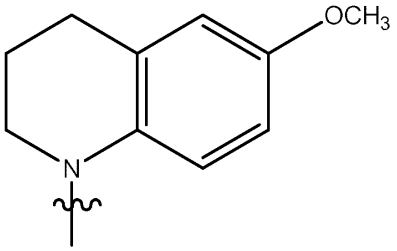
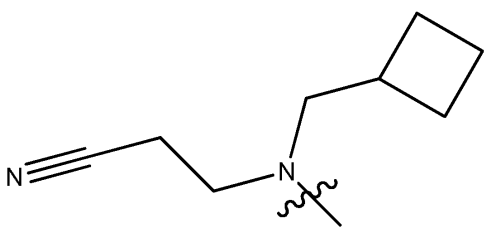
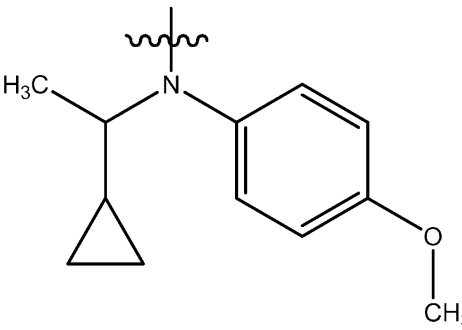
;

Ｒ^{3}は、フェニルであり、

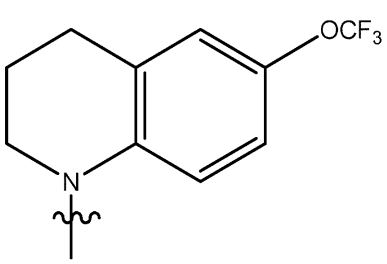
フェニルは、ハロゲン、メトキシ及びメチルからそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；

Ｒ^{4}は、以下から選択され：

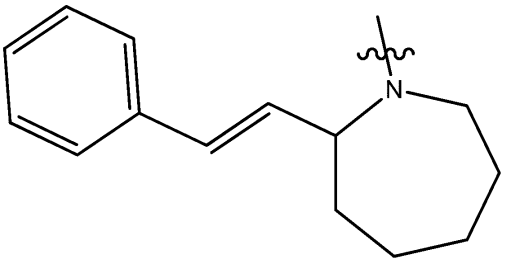
【化９７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、及び

；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、エチル、フェニル、またはビフェニルから選択され；
Ｒ及びＲ’は、Ｈであり；
ｐは、２である）
である。
【０４５４】
式Ｖの別の実施形態では、式Ｖａの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a}は、Ｈであり；
Ｒ^{2a}は、Ｈであり；
Ｒ^{8a}は、フェニル、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}またはＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}であり；
フェニルは、ハロゲンで置換されており；
Ｒ^{9a}は、ＯＲ^{3}、ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であるか、または以下のうちの１つから選択され
【化９８】



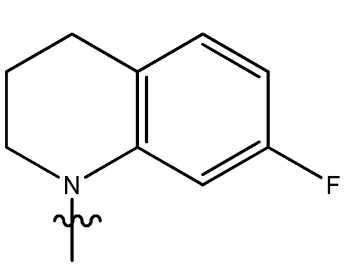
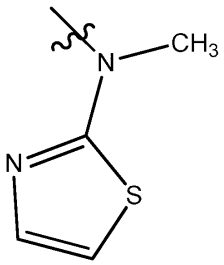
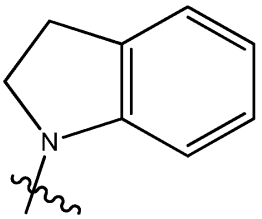
または

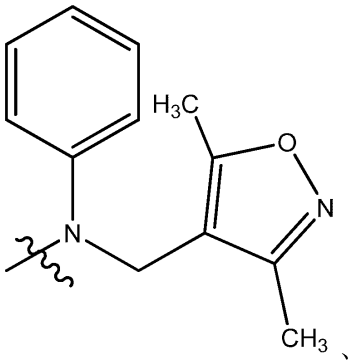
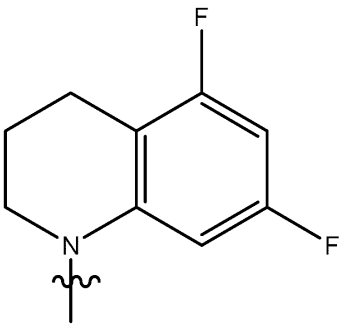
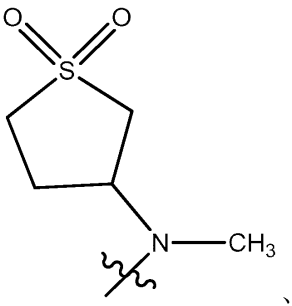


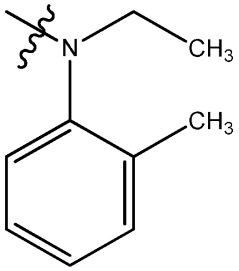
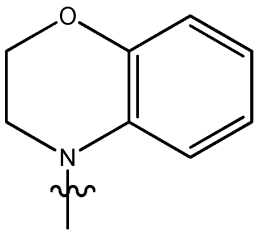
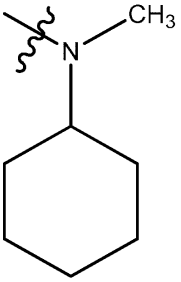
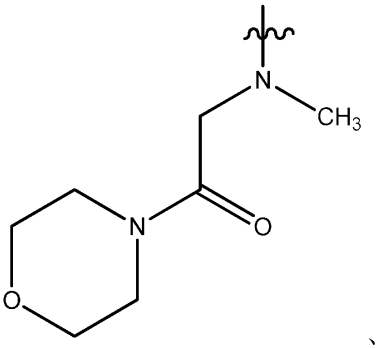
；

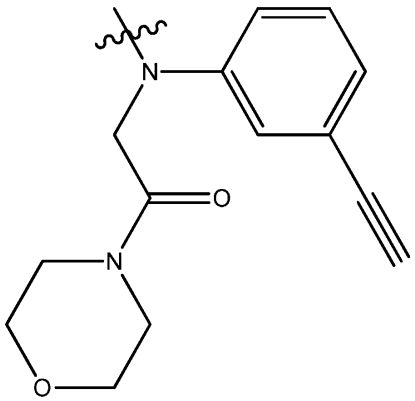
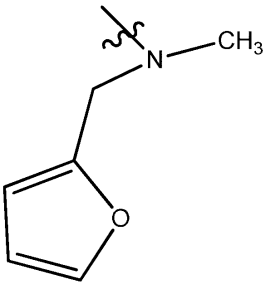
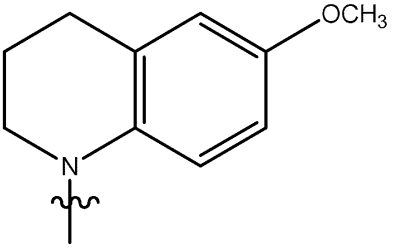
Ｒ^{3}は、フェニルであり、
フェニルは、ハロゲン、メトキシ及びメチルからそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；
Ｒ^{4}は、以下から選択され：

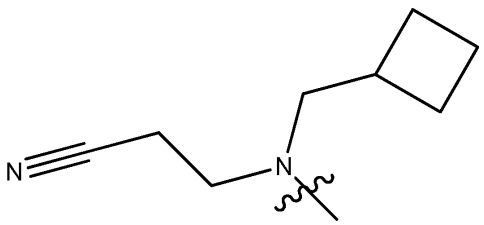
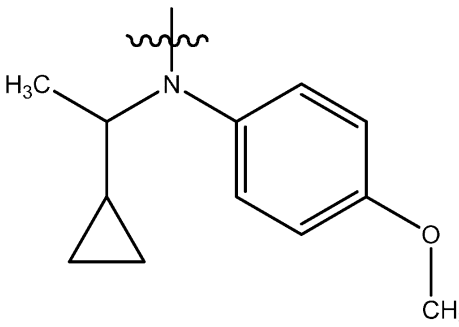
【化９９】


、

、

、

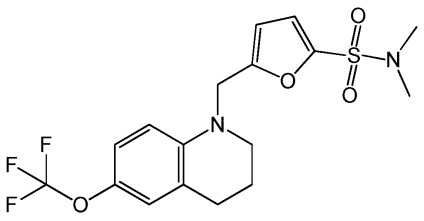
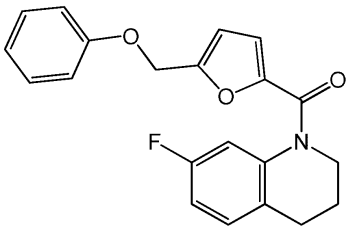
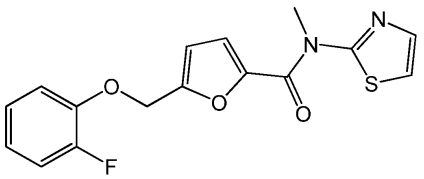
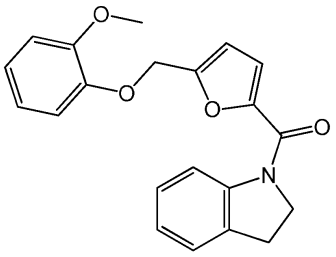
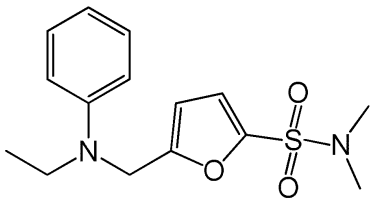
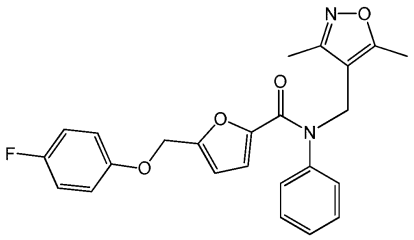
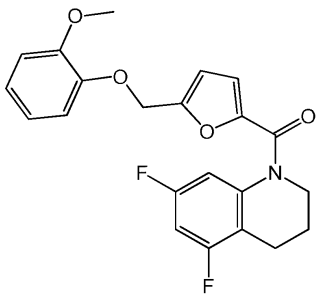
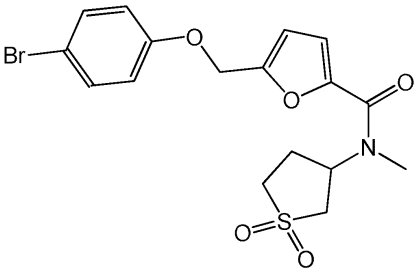
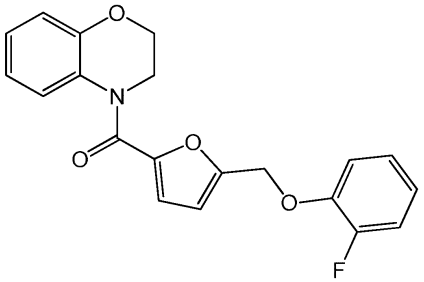
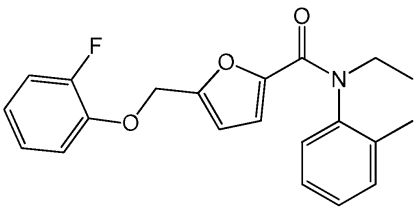
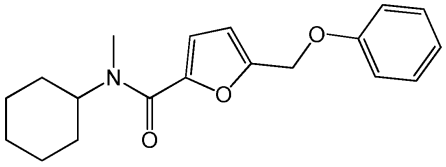

、

、

、

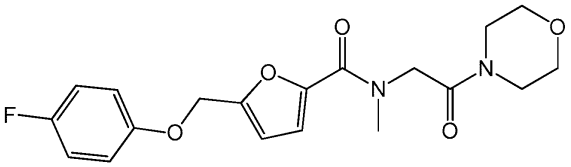

、

、

、

、

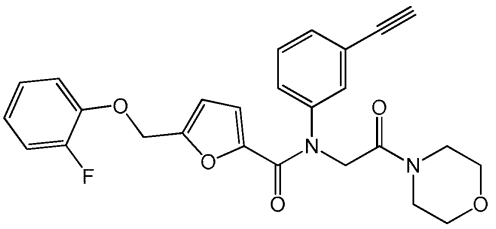

、

、

、

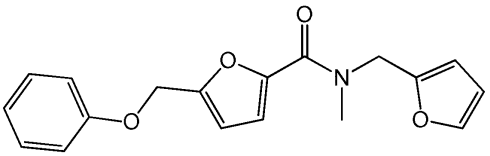

、及び

；

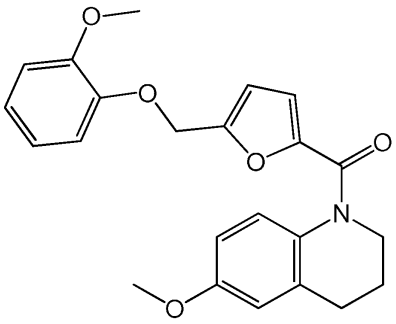
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、エチル、フェニル、またはビフェニルから選択され；
Ｒ及びＲ’は、Ｈであり；
ｐは、２である）
である。
【０４５５】
一実施形態では、式Ｖａの化合物は：
【化１００】

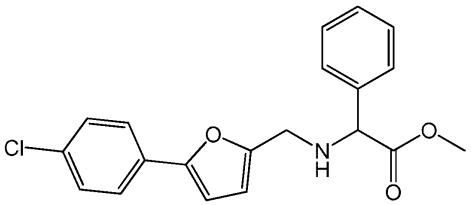












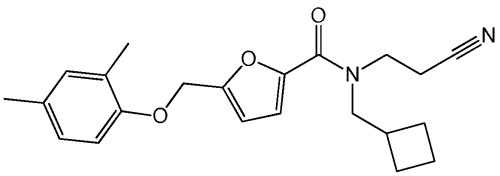


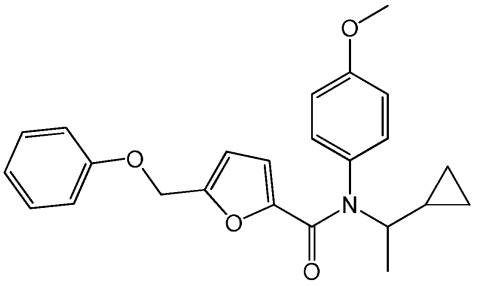


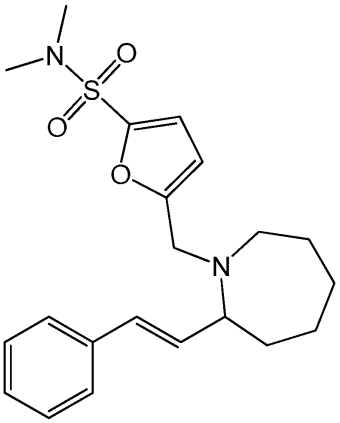


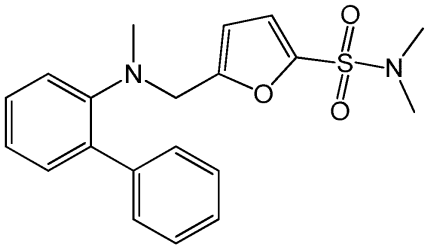












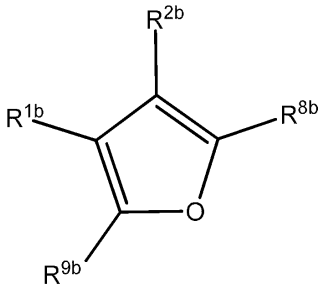
または

である。

【０４５６】

別の実施形態では、式Ｖの化合物は、式Ｖｂの化合物：

【化１０１】



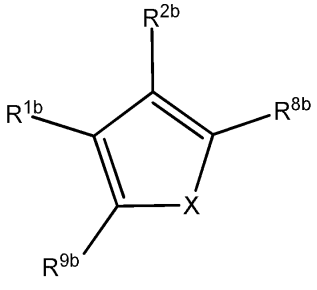
式Ｖｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1b}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{8b}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}またはＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{9b}は、アリール、ヘテロアリール、ハロまたはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｘは、ＯまたはＮＲ^{5}であり；
ｐは、０～２である）
である。

【０４５７】

別の実施形態では、式Ｖｂは：

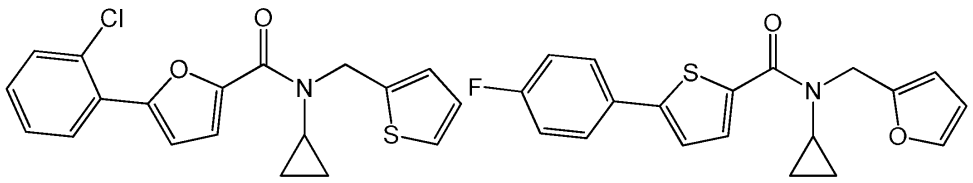
【化１０２】

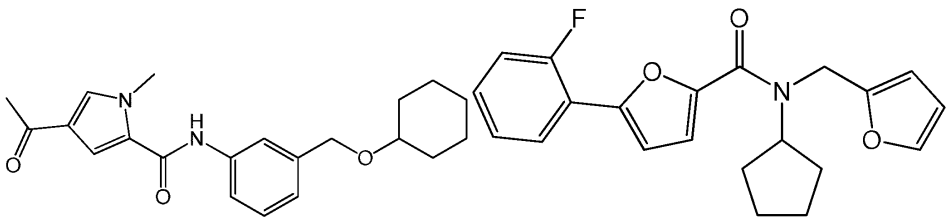


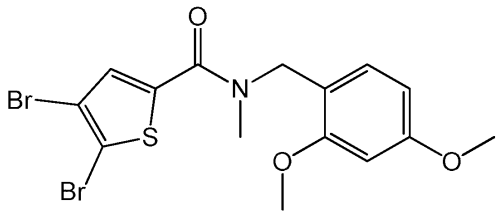
式Ｖｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1b}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{8b}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}またはＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{9b}は、アリール、ヘテロアリール、ハロまたはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

ール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮＲ^{5}であり；
ｐは、０～２である）
である。
【０４５８】
式Ｖｂの別の実施形態では、式Ｖｂの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1b}は、Ｈ、ハロゲン、またはＣＯＣＨ$_{3}$であり；
Ｒ^{2b}は、Ｈ、ハロゲン、またはＣＯＣＨ$_{3}$であり；
Ｒ^{8b}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{9b}は、Ｈ、ハロゲン、フェニル、またはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；
フェニルは、ハロゲンで任意に置換されており；
Ｒ^{4}は、ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、シクロプロピル、チエニルメチル、フラニルメチル、シクロペンチル、メチル、及びベンジルから選択され；
ベンジルは、２個のメトキシ置換基で置換されており；
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮＣＨ$_{3}$であり；
ｐは、２である）
である。
【０４５９】
一実施形態では、式Ｖｂの化合物は：
【化１０３】



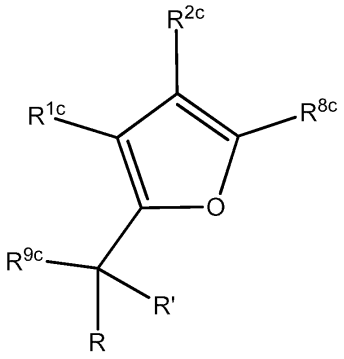




または

である。

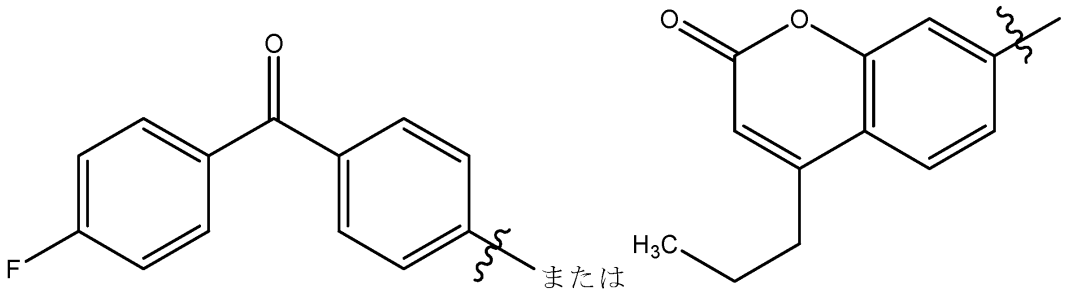
【０４６０】
別の実施形態では、式Ｖの化合物は、式Ｖｃの化合物：
【化１０４】



式Ｖｃ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1c}は、Ｈ、アルキルまたはＣ（Ｏ）R^4であり；
R^{2c}は、Ｈ、アルキルまたはＣ（Ｏ）R^4であり；
R^{8c}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{9c}は、OR^3、$NR^5C(O)R^4$またはNR^6R^7であり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びアルキルから選択され、Ｒ及びＲ’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０４６１】
式Ｖｃの別の実施形態では、式Ｖｃの化合物は、化合物（式中
R^{1c}は、ＨまたはＣ（Ｏ）R^4であり；
R^{2c}は、ＨまたはＣ（Ｏ）R^4であり；
R^{8c}は、Ｈまたはメチルであり；
R^{9c}は、OR^3であり；
R^3は、以下のうちの１つから選択され：

【化１０５】

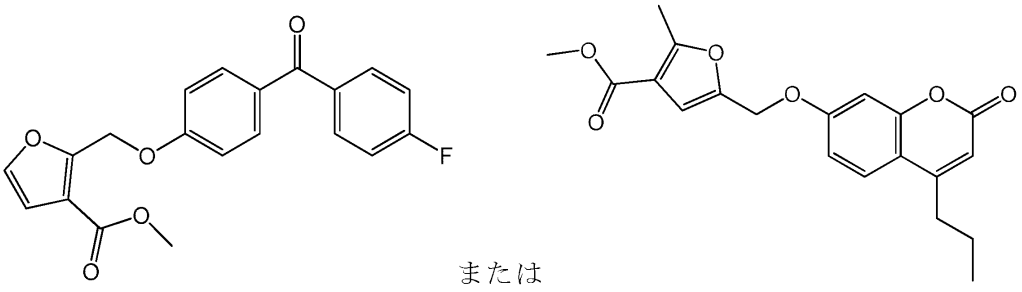


Ｒ４は、メチルであり；
Ｒ及びＲ’は、Ｈである）
である。

【０４６２】

一実施形態では、式Ｖｃの化合物は：

【化１０６】

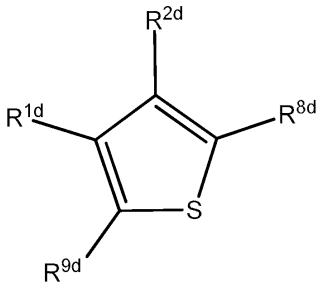


である。

【０４６３】

別の実施形態では、式Ｖの化合物は、式Ｖｄの化合物：

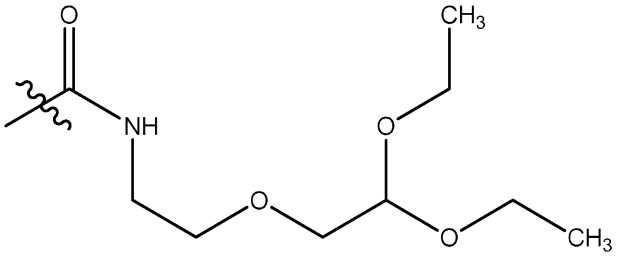
【化１０７】



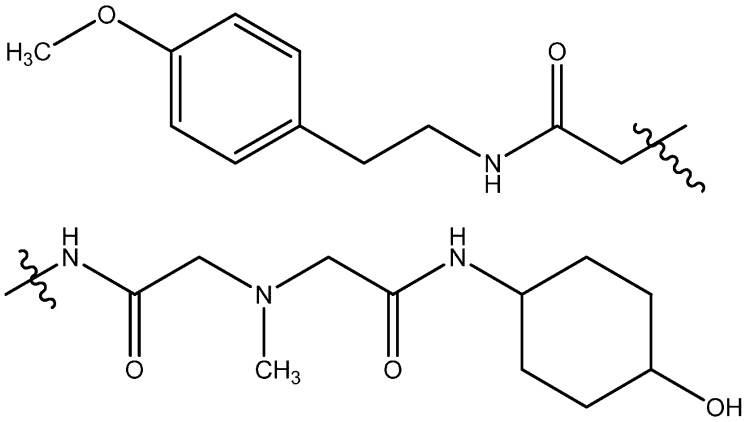
式Ｖｄ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ１ｄは、Ｈ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ２ｄは、Ｃ（Ｏ）Ｒ４であり；
Ｒ８ｄは、ＮＲ５Ｃ（Ｏ）Ｒ４またはＮ＝Ｃ（Ｒ）ＮＲ６Ｒ７であり；
Ｒ９ｄは、Ｈ、アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；Ｒ１ｄ及びＲ９ｄは、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ４は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ６Ｒ７であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びアルキルから選択されるか、またはＲ及びＲ’は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０４６４】
式Ｖｄの別の実施形態では、式Ｖｄの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1d}は、Ｈ、メチル、またはフェニルであり、
フェニルは、メチルまたはハロゲンで任意に置換されており；
Ｒ^{2d}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であるか、または以下に図示されるとおりであり
【化１０８】

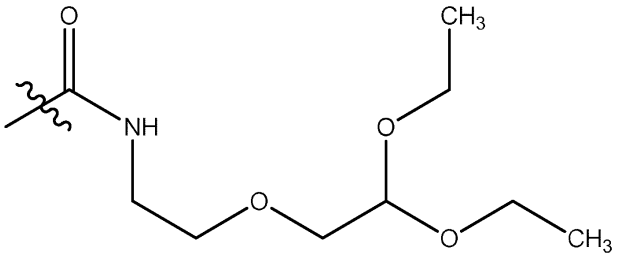


Ｒ^{8d}は、フェニルまたはＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり、
フェニルは、プロピルで置換されており；
Ｒ^{9d}は、Ｈ、メチル、ベンゾジオキシルフェニルメチルであり、Ｒ^{1d}及びＲ^{9d}は、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む７員環状構造を形成し；
Ｒ^{4}は、エチル、メチル、ｔ－ブチル、ベンジルであるか、または以下に図示されるとおりであり
【化１０９】

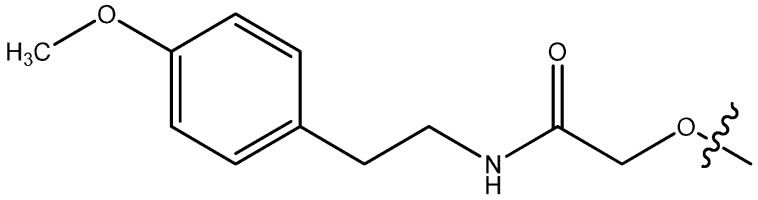


ベンジルは、メトキシからそれぞれ選択される１～３個の置換基で任意に置換されており
Ｒ^{5}は、Ｈであり；
Ｒ及びＲ’は、Ｈである）
である。
【０４６５】

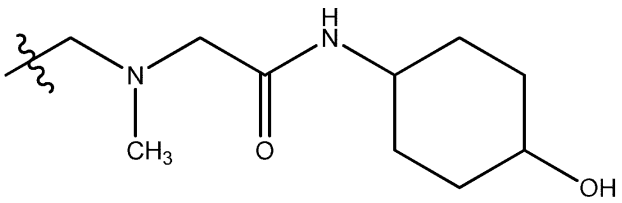
式Ｖｄの別の実施形態では、式Ｖｄの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1d}は、Ｈ、メチル、またはフェニルであり、
フェニルは、メチルまたはハロゲンで任意に置換されており；
Ｒ^{2d}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であるか、または以下に図示されるとおりであり
【化１１０】



Ｒ^{8d}は、フェニルまたはＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり、
フェニルは、プロピルで置換されており；
Ｒ^{9d}は、Ｈ、メチル、ベンゾジオキシルフェニルメチルであり、Ｒ^{1d}及びＲ^{9d}は、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む７員環状構造を形成し；
Ｒ^{4}は、エチル、メチル、ｔ－ブチル、ベンジル、ｐ－イソプロピルフェニルであるか、または以下に図示されるとおりであり
【化１１１】

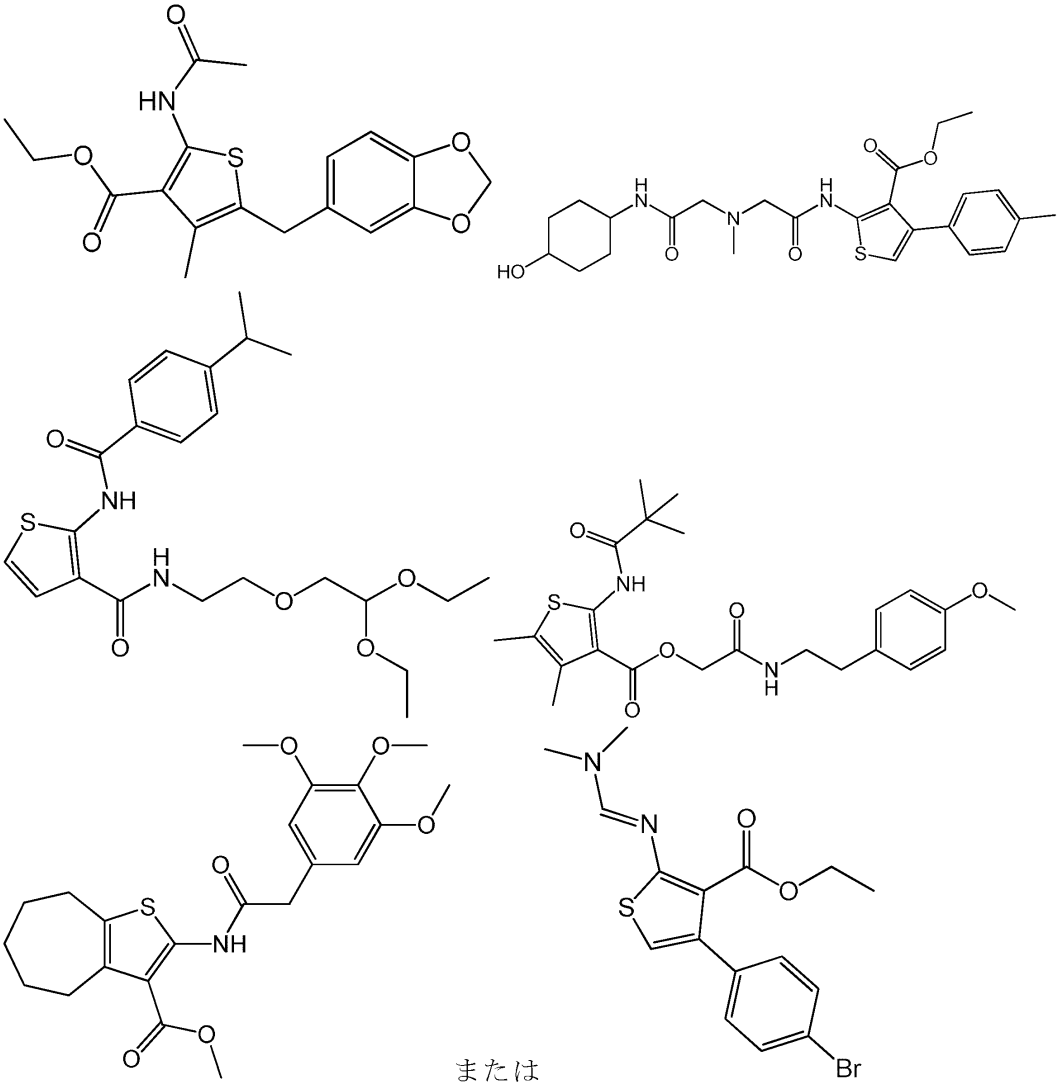


、



ベンジルは、メトキシからそれぞれ選択される１～３個の置換基で任意に置換されており
Ｒ^{5}は、Ｈであり；
Ｒ及びＲ’は、Ｈである）
である。
【０４６６】
一実施形態では、式Ｖｄの化合物は：

【化１１２】



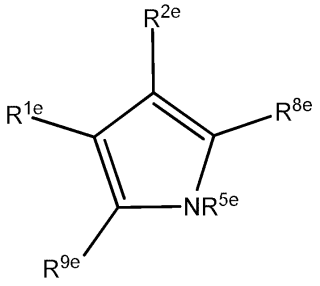
または

である。

【０４６７】

別の実施形態では、式Ｖの化合物は、式Ｖｅの化合物：

【化１１３】



式Ｖｅ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1e}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{2e}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；

Ｒ^{8e}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{9e}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

ール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5e}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）

である。

【０４６８】

式Ｖｅの別の実施形態では、式Ｖｅの化合物は、化合物（式中

Ｒ^{1e}は、Ｈであり；

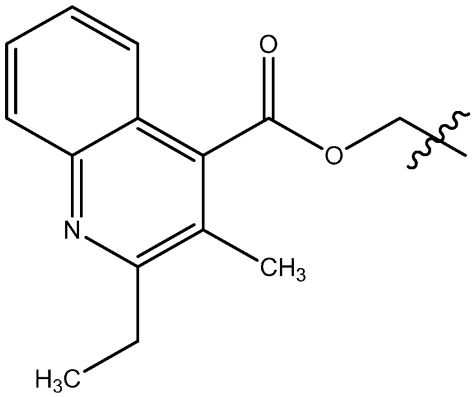
Ｒ^{2e}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；

Ｒ^{8e}は、Ｈまたはアルキルであり；

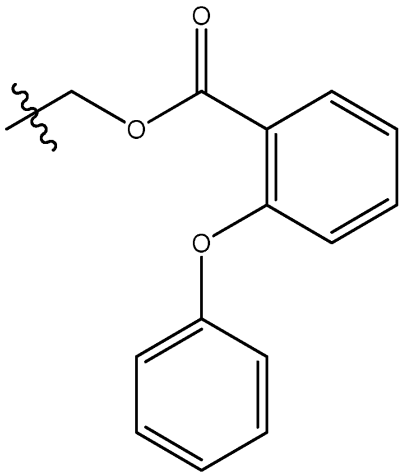
Ｒ^{9e}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{4}は、以下から選択され：

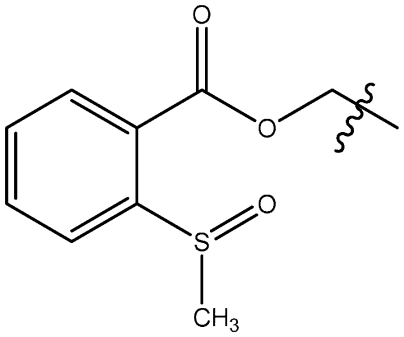
【化１１４】



、



、または



；

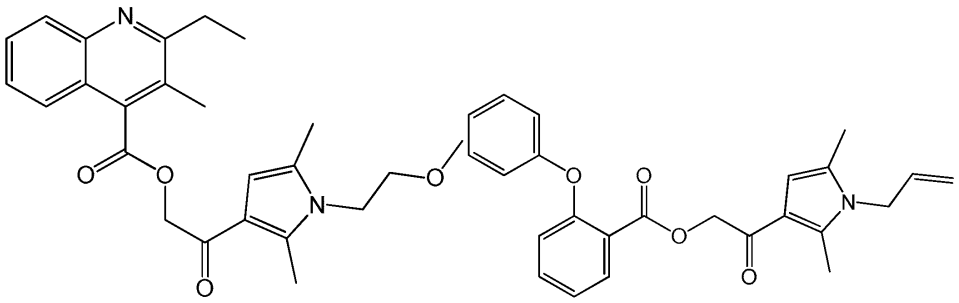
Ｒ^{5e}は、メトキシエチル、プロペニル、またはシクロヘキセニルプロピルである）

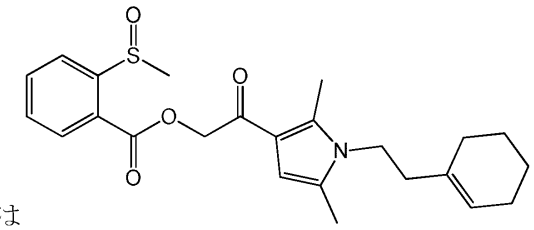
である。

【０４６９】

一実施形態では、式Ｖｅの化合物は：

【化１１５】





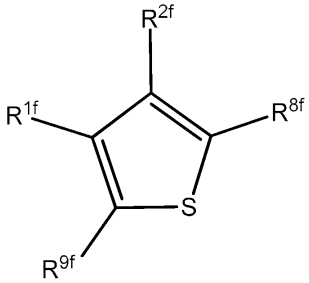
または

である。

【０４７０】

別の実施形態では、式Ｖの化合物は、式Ｖｆの化合物：

【化１１６】



式Ｖｆ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1f}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^{2f}は、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$であり；

R^{8f}は、Ｃ（Ｏ）R^4であり；

R^{9f}は、アリール、Ｈまたはアルキルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

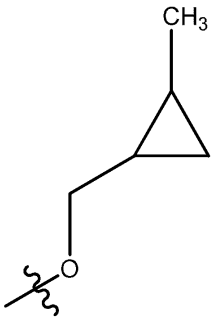
ｐは、０～２である）

である。

【０４７１】

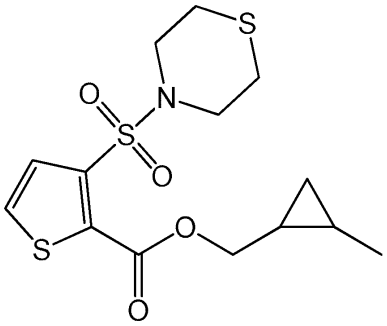
式Ｖｆの別の実施形態では、式Ｖｆの化合物は、化合物（式中

Ｒ^{1f}は、Ｈであり；
Ｒ^{2f}は、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{8f}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{9f}は、アリール、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{4}は、チオモルホリニルであるか、または以下に図示されるとおりであり
【化１１７】

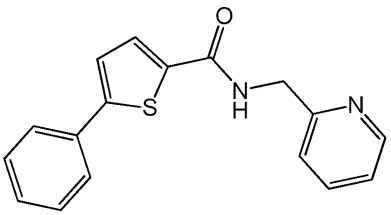


;

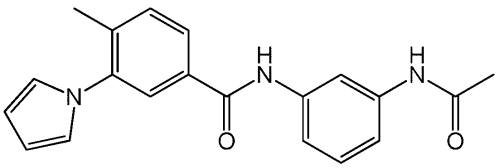
ｐは、２である）
である。
【０４７２】
一実施形態では、式Ｖｆの化合物は：
【化１１８】



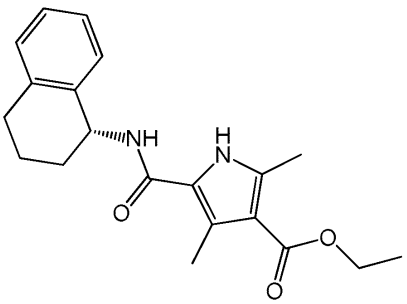
である。
【０４７３】
一実施形態では、式Ｖの化合物は、化合物が
【化１１９】



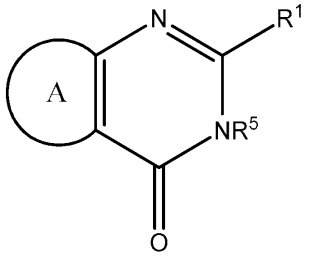
、



または



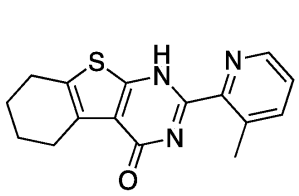
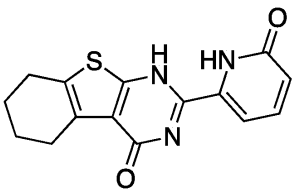
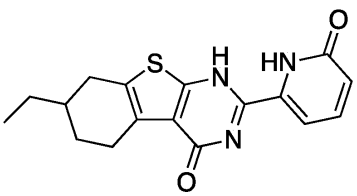
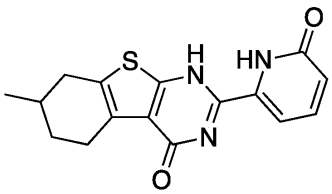
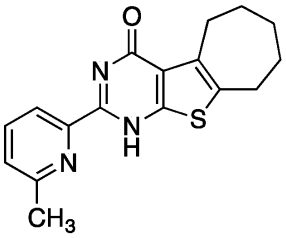
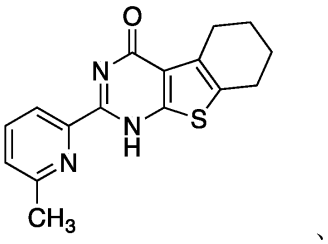
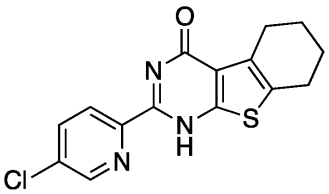
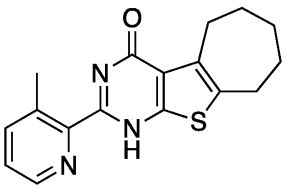
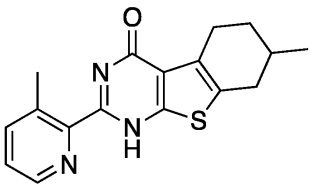
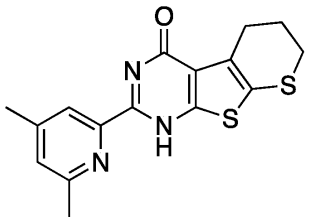
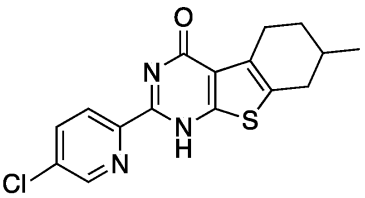
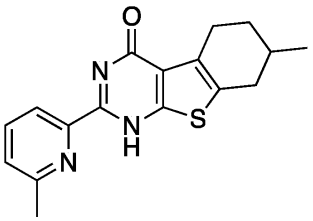
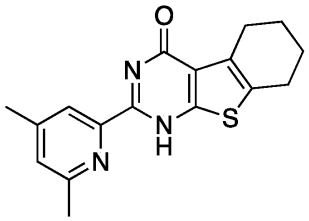
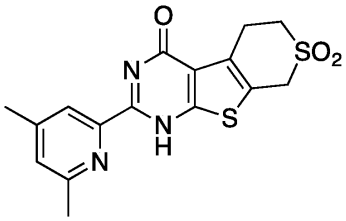
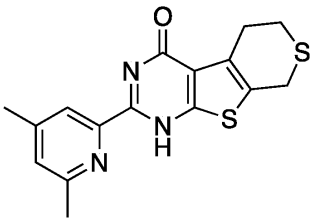
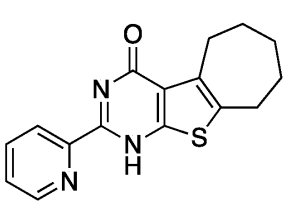
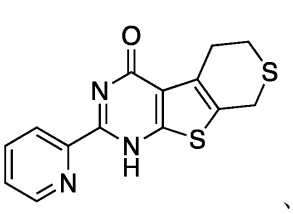
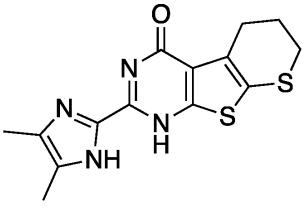
ではないという条件で選択される。
【０４７４】
一実施形態では、式Ｖの化合物は、ＸがＳであり、R^9がアリールである場合、そのときはR^8もR^2もモルホリノではないという条件で選択される。
【０４７５】
一実施形態では、式Ｖの化合物は、ＸがＳであり、R^9がアリール、ヘテロアリール、オキサゾリジノイル、アリールカルボニルである場合、そのときはR^8はモルホリノ、アシルまたはエステルではないという条件で選択される。
【０４７６】
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＶＩ：
【化１２０】



式ＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
のものである。
【０４７７】
一実施形態では、式ＶＩの化合物は、化合物が

【化１２１】

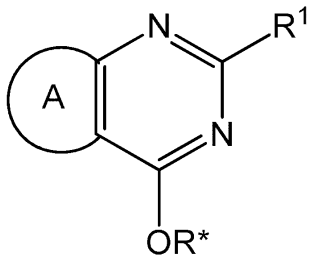

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、または


ではないという条件で選択される。

【０４７８】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＶＩｔ：

【化１２２】



式ＶＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^3、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^4、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ＊は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）

のものである。

【０４７９】

式ＶＩｔの一実施形態では、

R^1は、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ＊は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルであり；

Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である。

【０４８０】

式ＶＩｔの一実施形態では、

R^1は、２－ピリジルであり；

Ｒ＊は、メチルであり；

Ａは、置換または非置換のチエニル環である。

【０４８１】

式ＶＩｔの一実施形態では、

R^1は、２－ピリジルであり；

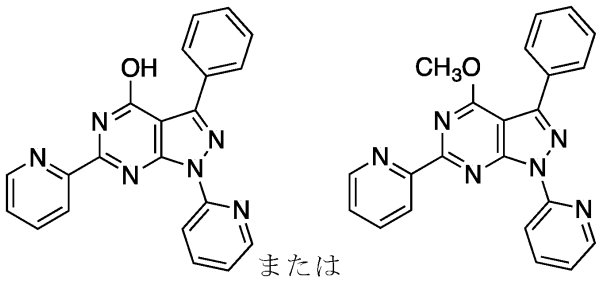
Ｒ＊は、Ｈまたはメチルであり；

Ａは、置換または非置換のピラゾール環である。

【０４８２】

式ＶＩｔの一実施形態では、化合物は

【化１２３】



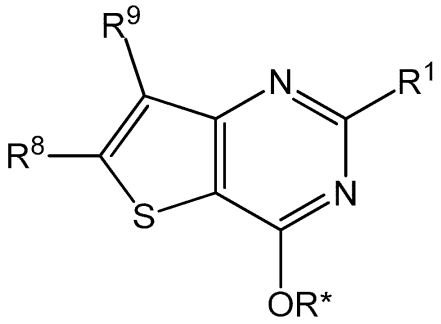
または

である。

【０４８３】

式ＶＩｔの別の実施形態では、式ＶＩｔの化合物は、式ＶＩｔ１の化合物：

【化１２４】



式ＶＩｔ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

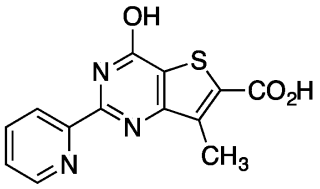
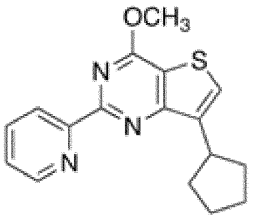
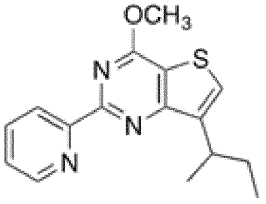
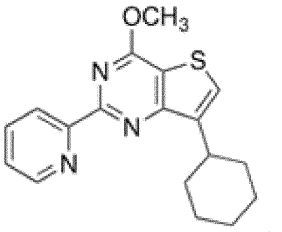
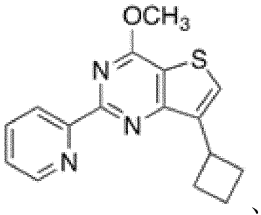
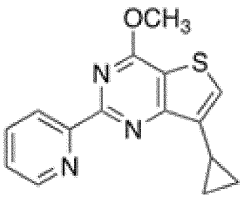
R^*は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

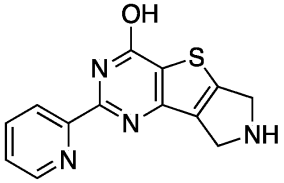
R^8は、Ｈ、ハロ、$C(O)R^4$またはアルキルであり；

R^9は、Ｈ、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル

、ハロ、疑ハロ、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}であり；Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し得、その環状構造は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；
ｐは、０～２である）
である。
【０４８４】
式ＶＩｔ１の一実施形態では、
Ｒ^{1}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ＊は、Ｈまたはアルキルであり、
Ｒ^{8}は、ＨまたはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{9}は、メチル、ブト－２－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択される。
【０４８５】
一実施形態では、式ＶＩｔ１の化合物は：
【化１２５】

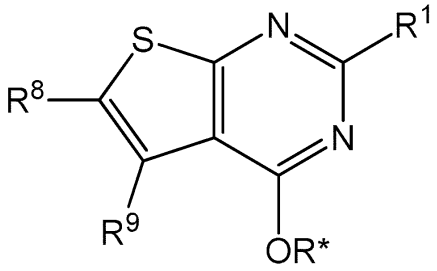

、

、

、

、

、

、または

である。
【０４８６】
式ＶＩｔ１の一実施形態では、
Ｒ^{1}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ＊は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し、その環状構造は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。
【０４８７】
一実施形態では、式ＶＩｔ１の化合物は：
【化１２６】



である。
【０４８８】
式ＶＩｔの別の実施形態では、式ＶＩｔの化合物は、式ＶＩｔ２の化合物：

【化１２７】



式ＶＩｔ２

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^3、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^4、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ＊は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

R^8は、Ｈ、ハロ、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}またはアルキルであり；

R^9は、Ｈ、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、疑ハロ、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、またはＳ（Ｏ）$_p$Ｒ^{4}であり；R^8及びR^9は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し得、その環状構造は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

ｐは、０～２である）

である。

【０４８９】

式ＶＩｔ２の一実施形態では、

R^1は、アリールまたはヘテロアリールであり；

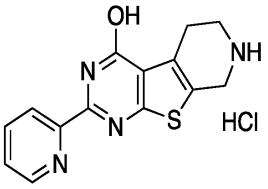
Ｒ＊は、水素またはアルキルであり、

R^8及びR^9は、組み合わさってそれらが両方結合している炭素原子を含む環状構造を形成し、その環状構造は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。

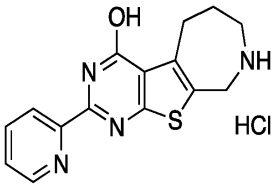
【０４９０】

一実施形態では、式ＶＩｔ２の化合物は：

【化１２８】



または



である。

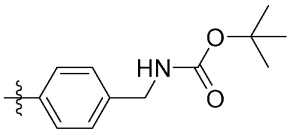
【０４９１】

式ＶＩｔ２の別の実施形態では、式ＶＩｔ２の化合物は、化合物（式中

R^1は、Ｎ－メチル－イミダゾリルであり、

R^8は、ピリジル、フェニル、または

【化１２９】



であり；

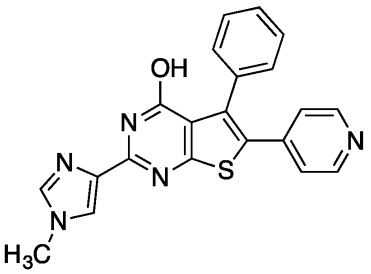
R^9は、フェニルであり；

R^*は、Ｈ、CH_3、$-CH_2CH_2OEt$または$-CH_2CH_2NEt_2$である。

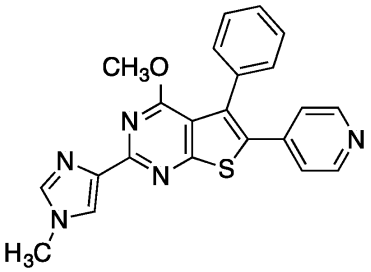
【０４９２】

一実施形態では、式ＶＩｔ２の化合物は：

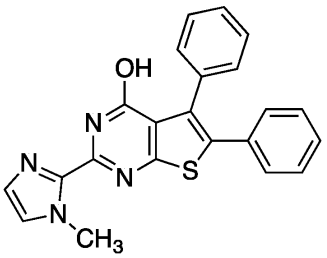
【化１３０】



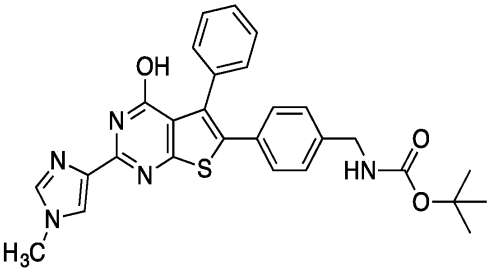
、



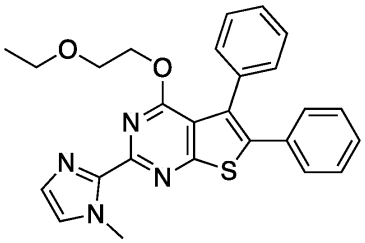
、



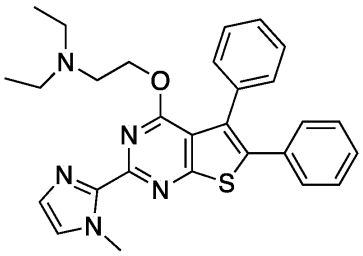
、



、



、または

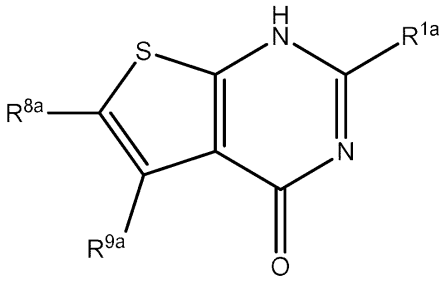


である。

【０４９３】

別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩａの化合物：

【化１３１】



式ＶＩａ

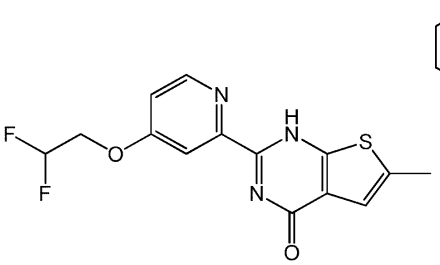
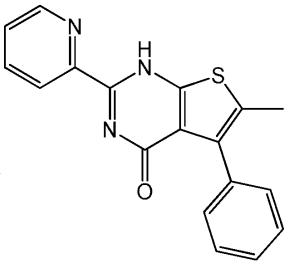
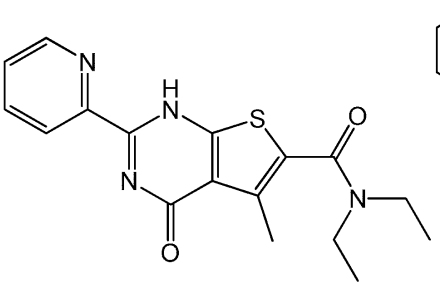
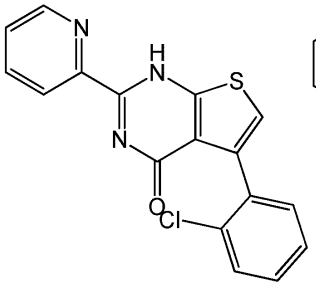
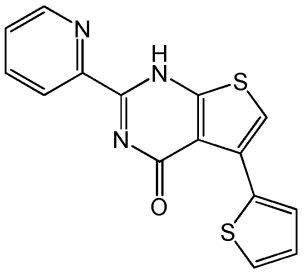
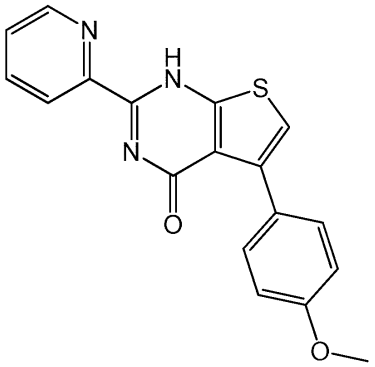
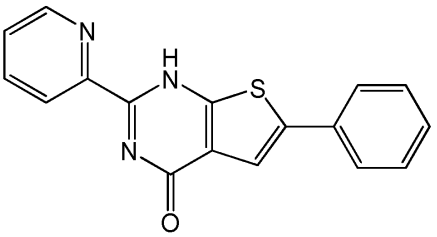
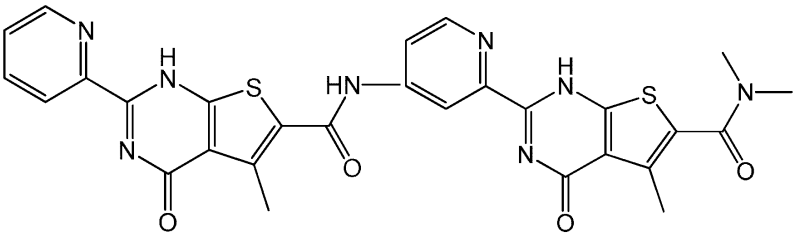
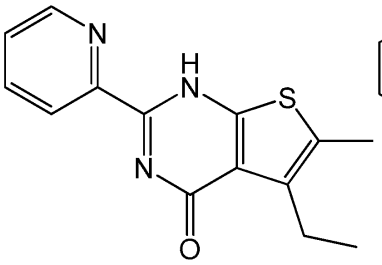
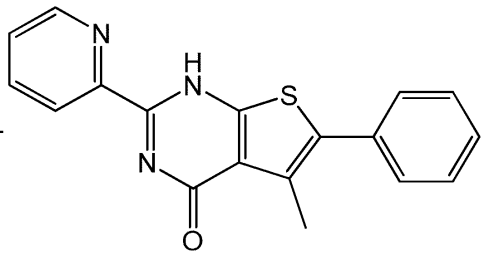
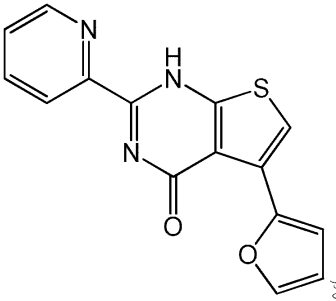
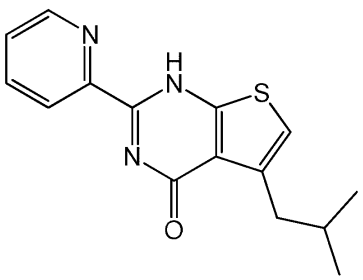
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1a}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
R^{8a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはNR^6R^7であり；
R^{9a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはNR^6R^7であり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。

【０４９４】

式ＶＩａの一実施形態では、式ＶＩａの化合物は、化合物（式中
R^{1a}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
R^{8a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはNR^6R^7であり；
R^{9a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはNR^6R^7であり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

ール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０４９５】
式ＶＩａの別の実施形態では、式ＶＩａの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a}は、ピリジニルであり、
ピリジニルは、ＯＲ^{3}からそれぞれ選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；
Ｒ^{3}は、ジフルオロエチルであり；
Ｒ^{8a}は、Ｈ、メチル、フェニル、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；
Ｒ^{9a}は、Ｈ、フェニル、メチル、チエニル、エチル、フラニル、またはブチルであり、フェニルは、ハロゲンまたはメトキシから選択される置換基で任意に置換されており；
Ｒ^{4}は、－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、メチル、及びエチルから選択される）
である。
【０４９６】
一実施形態では、式ＶＩａの化合物は：

【化１３２】

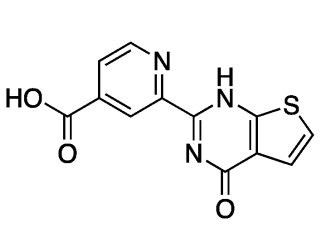
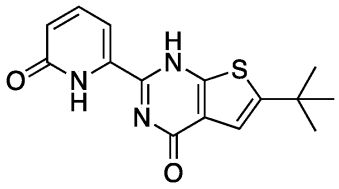
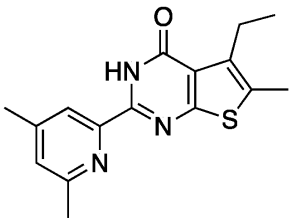
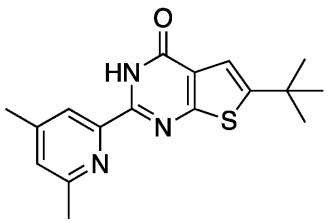
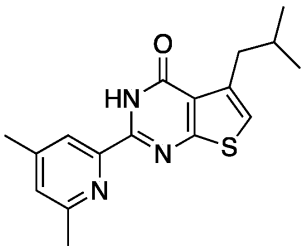
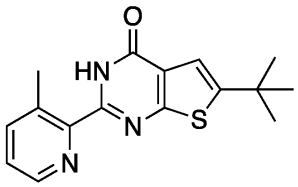
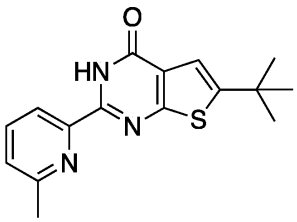
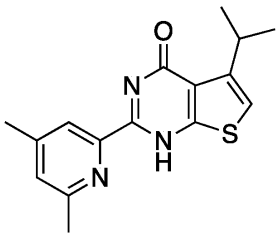
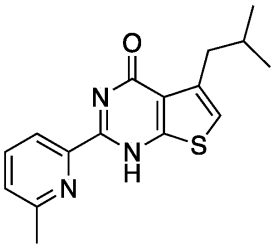
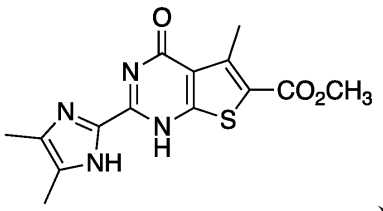
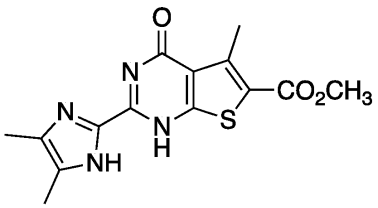
または

である。

【０４９７】

一実施形態では、式ＶＩａの化合物は、化合物が

【化１３３】

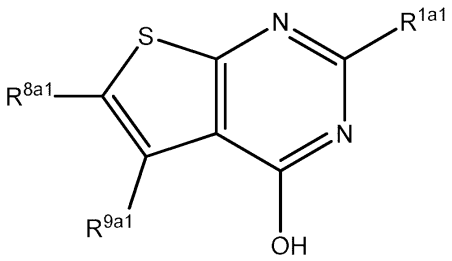

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、または


ではないという条件で選択される。

【０４９８】

別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩａ１の化合物：

【化１３４】



式ＶＩａ１

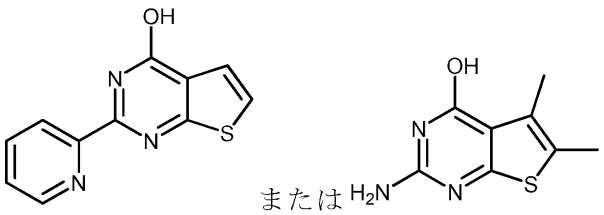
またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1a1}は、アリール、ヘテロアリールまたはＮR^6 R^7であり；

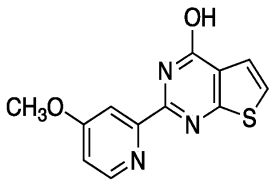
R^{8a1}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^{9a1}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、炭素環、ハロ、疑ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、またはＣ（Ｏ）ＮR^6 R^7であり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、メチル、及びエチルから選択される）
である。
【０４９９】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a1}は、アリール、ヘテロアリールまたはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{8a1}は、Ｈ、アリール、またはアルキルであり；
Ｒ^{9a1}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、ハロまたは疑ハロであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、メチル、及びエチルから選択される）
である。
【０５００】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a1}は、アリール、ヘテロアリールまたはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{8a1}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{9a1}は、アルキル、アルケニル、ハロまたは疑ハロであり、アルキル基は、CH_3ではなく；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、メチル、及びエチルから選択される）
である。
【０５０１】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a1}は、ピリジニルまたはNH_2であり、
Ｒ^{8a1}は、Ｈまたはメチルであり；
Ｒ^{9a1}は、Ｈまたはメチルである）
である。
【０５０２】
一実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は：
【化１３５】

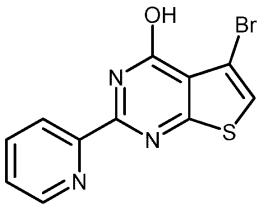


である。
【０５０３】
一実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は：
【化１３６】

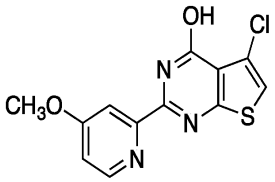


である。
【０５０４】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a1}は、ピリジニルであり、
Ｒ^{8a1}は、Ｈまたはメチルであり；
Ｒ^{9a1}は、フルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードである）
である。

【０５０５】
一実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は：
【化１３７】

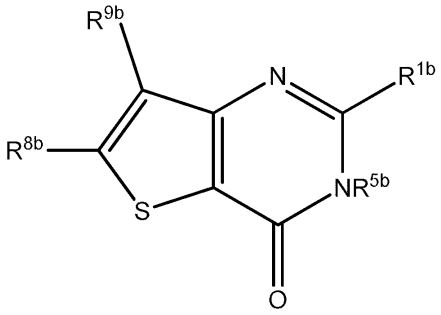


である。
【０５０６】
一実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は：
【化１３８】



である。
【０５０７】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中
R^{1a1}は、２－ピリジニルである）
である。
【０５０８】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中、R^{1a1}は、メトキシピリジニルである）である。
【０５０９】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中
R^{1a1}は、２－ピリジルであり；
R^{8a1}は、ＨまたはＰｈであり；
R^{9a1}は、炭素環、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、またはＣ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
R^{6}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{7}は、アルキルである）
である。
【０５１０】
式ＶＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩａ１の化合物は、化合物（式中
R^{1a1}は、２－ピリジルであり；
R^{8a1}は、Ｈまたはメチルであり；
R^{9a1}は、炭素環、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、またはＣ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
R^{6}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{7}は、アルキルである）
である。
【０５１１】
別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩｂの化合物：

【化１３９】



式ＶＩｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1b}は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、$NR^5C$（Ｏ）$R^4$、または$NR^6R^7$であり；

R^{8b}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、$NR^5C$（Ｏ）$R^4$、または$NR^6R^7$であり；

R^{9b}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、$NR^5C$（Ｏ）$R^4$、もしくは$NR^6R^7$であり；または$R^{8b}$及び$R^{9b}$は、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^{5b}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２である）

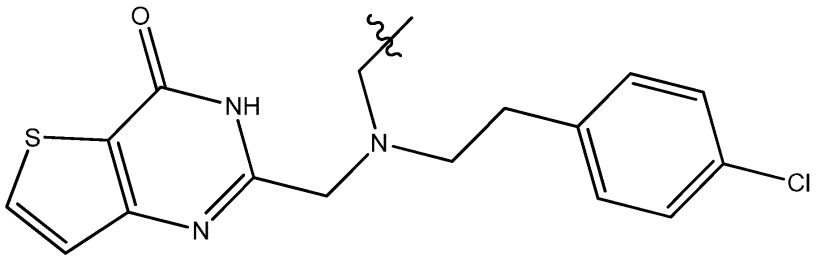
である。

【０５１２】

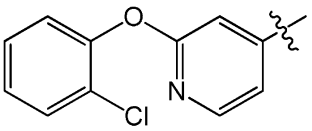
式ＶＩｂの別の実施形態では、式ＶＩｂの化合物は、化合物（式中

R^{1b}は、ピリジニル、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、

【化１４０】



ま　　た　　は



であり；

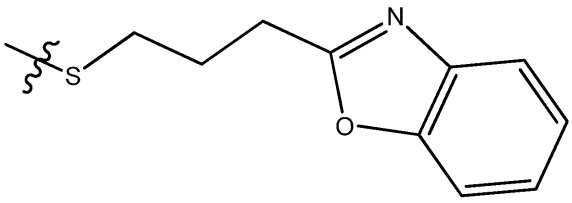
Ｒ^{8b}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{9b}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；Ｒ^{8b}及びＲ^{9b}は、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、以下に図示されており

【化１４１】



；

Ｒ^{5b}は、水素またはエチルであり；

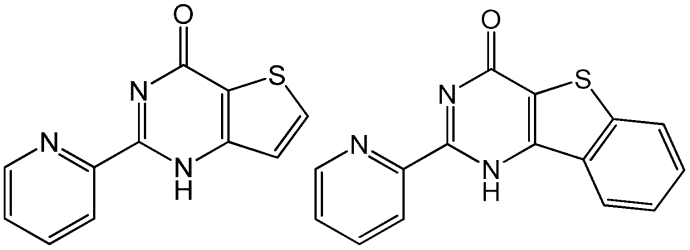
ｐは、０である）

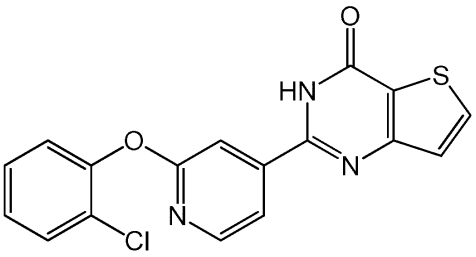
である。

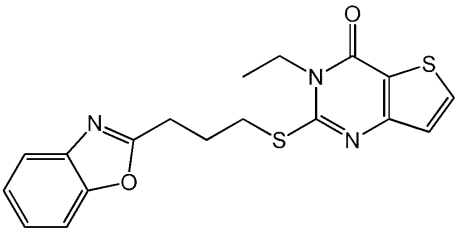
【０５１３】

一実施形態では、式ＶＩｂの化合物は：

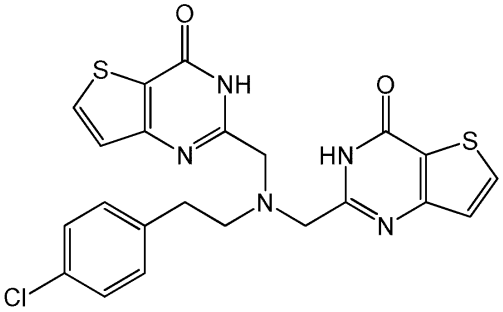
【化１４２】







または



である。

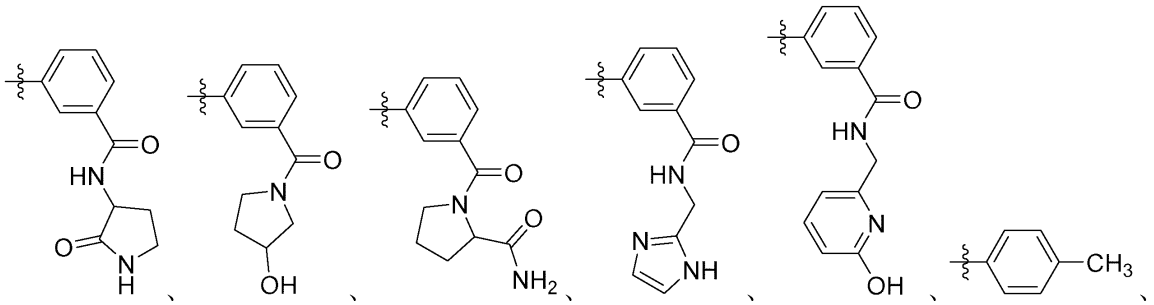
【０５１４】

式ＶＩｂの別の実施形態では、式ＶＩｂの化合物は、化合物（式中

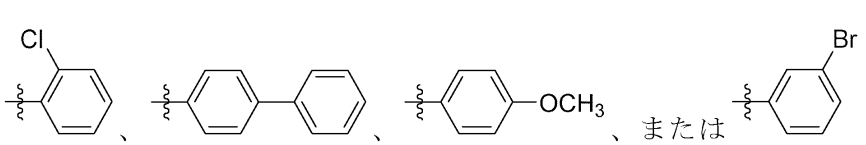
R^{1b}は、ピリジル、Ｎ－メチル－イミダゾリルまたはNH_2であり；

R^{8b}は、フェニル、ピリジル、Ｃ（Ｏ）R^4、

【化１４３】



、

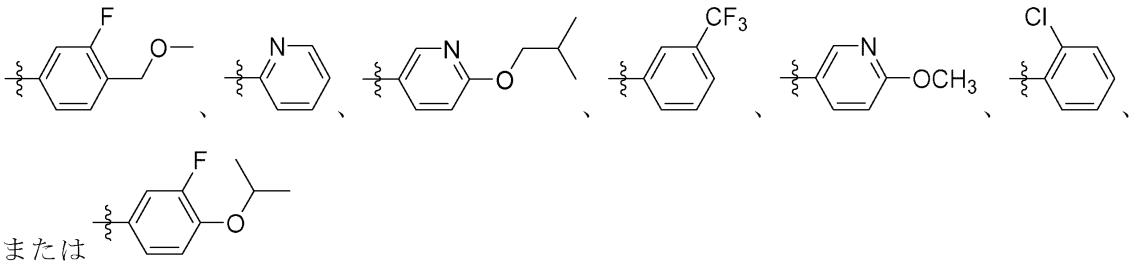


、または

であり、

R^{9b}は、Ｈ、Ｂｒ、フェニル、CH_3、

【化１４４】

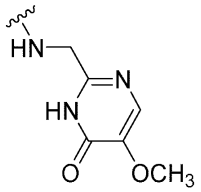


または

であり；

R^4は、

【化１４５】



であり；

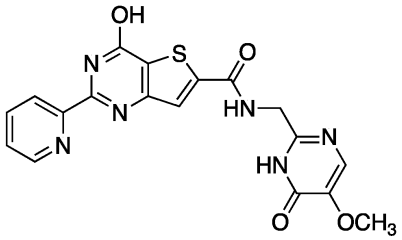
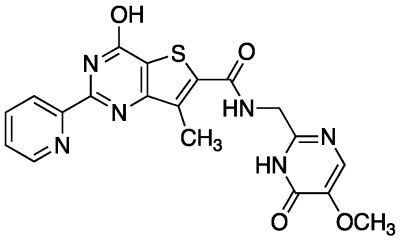
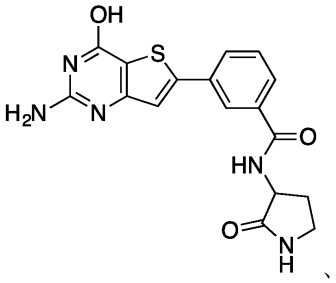
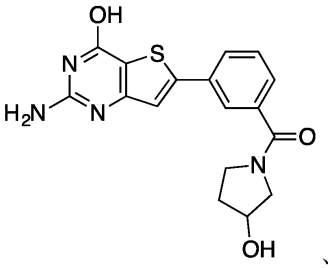
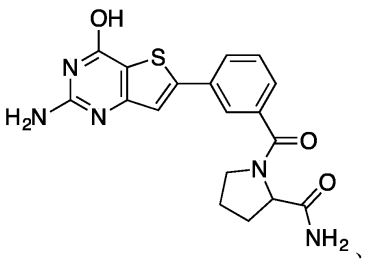
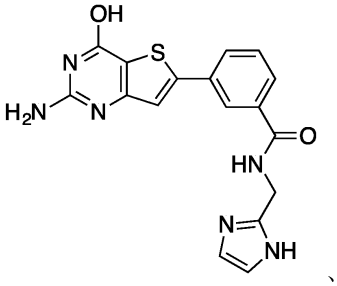
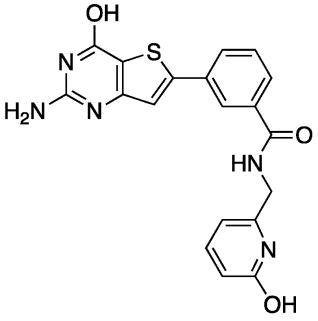
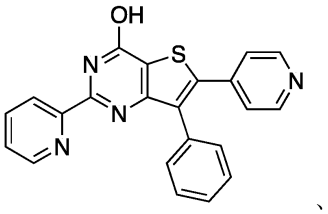
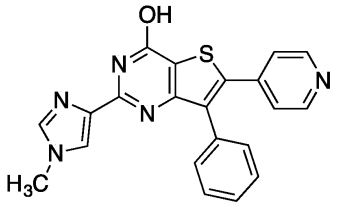
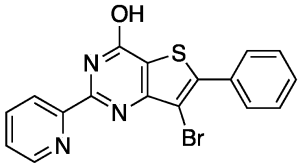
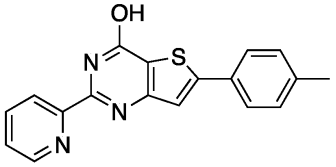
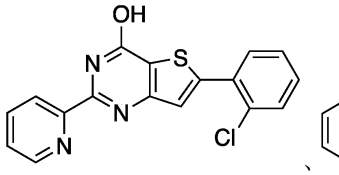
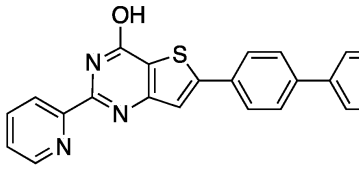
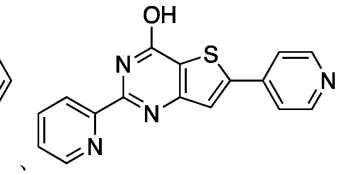
R^{5b}は、水素である）

である。

【０５１５】

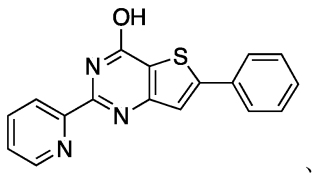
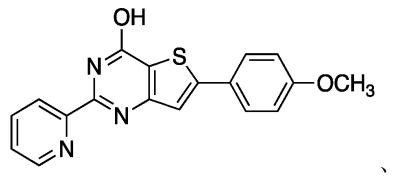
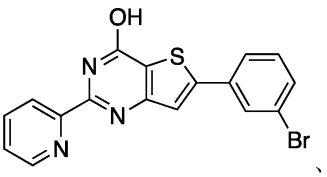
一実施形態では、式ＶＩｂの化合物は：

【化１４６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

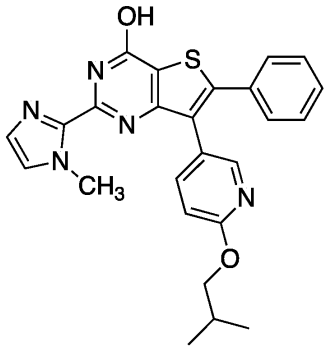
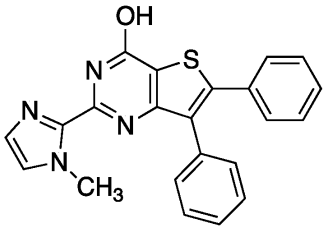
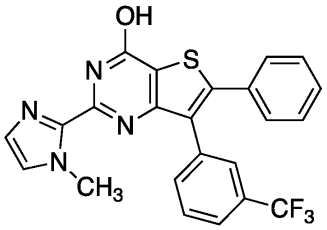
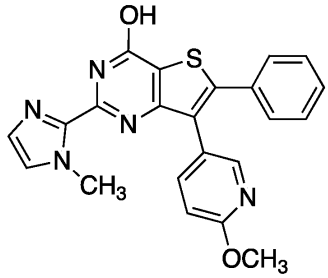
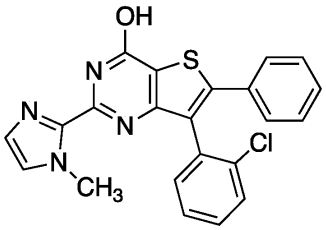
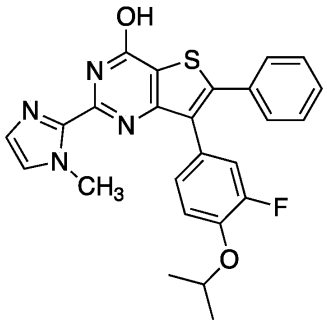
、

、

、

、

、

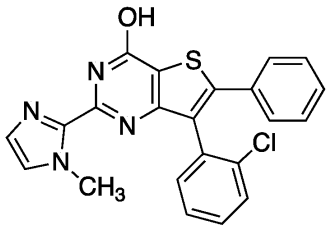
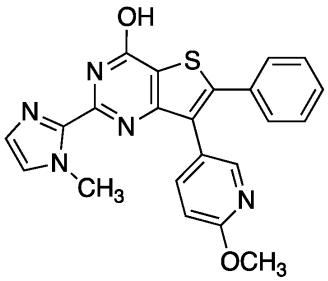
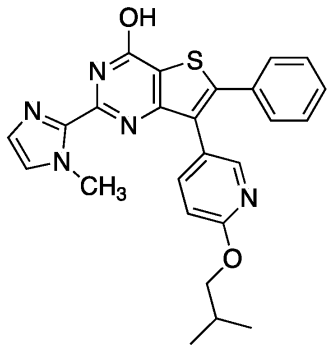

、

、

、

、


、または

である。

【０５１６】

一実施形態では、式ＶＩｂの化合物は：

【化１４７】

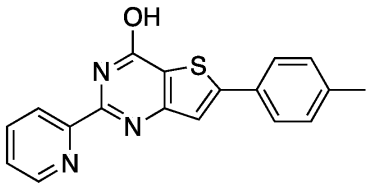
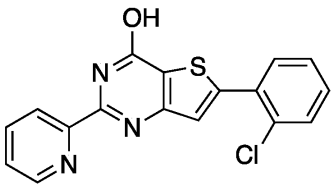
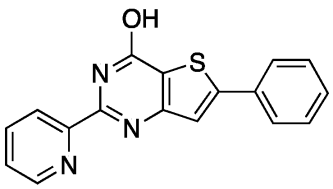
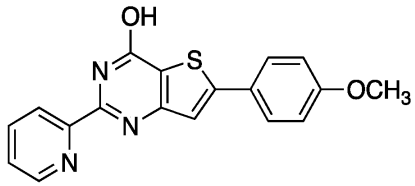
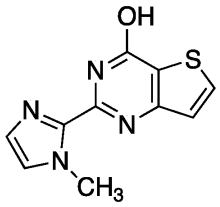
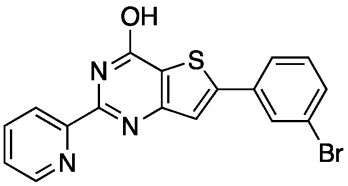

、


、または

である。

【０５１７】

一実施形態では、式ＶＩｂの化合物は、化合物が

【化１４８】

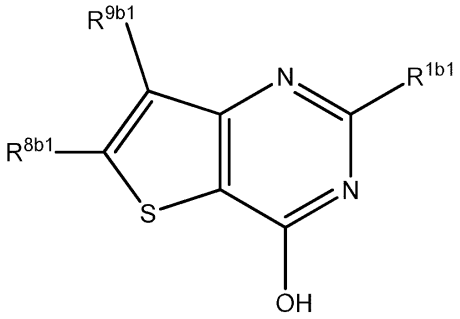

、

、

、

、

、または


ではないという条件で選択される。

【０５１８】

別の実施形態では、式ＶＩｂの化合物は、式ＶＩｂ１の化合物：

【化１４９】



式ＶＩｂ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1b1}は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはNR^6R^7であり；

R^{8b1}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^{9b1}は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、疑ハロ、Ｃ（Ｏ）R^4、またはＳ（Ｏ）$_p$$R^4$であり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２である）

である。

【０５１９】

式ＶＩｂ１の別の実施形態では、

R^{1b1}は、アリール、ヘテロアリール、またはNR^6R^7であり；

R^{8b1}は、Ｃ（Ｏ）R^4であり；

R^{9b1}は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、疑ハロ、Ｃ（Ｏ）R^4、またはＳ（Ｏ）$_p$$R^4$であり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２である）

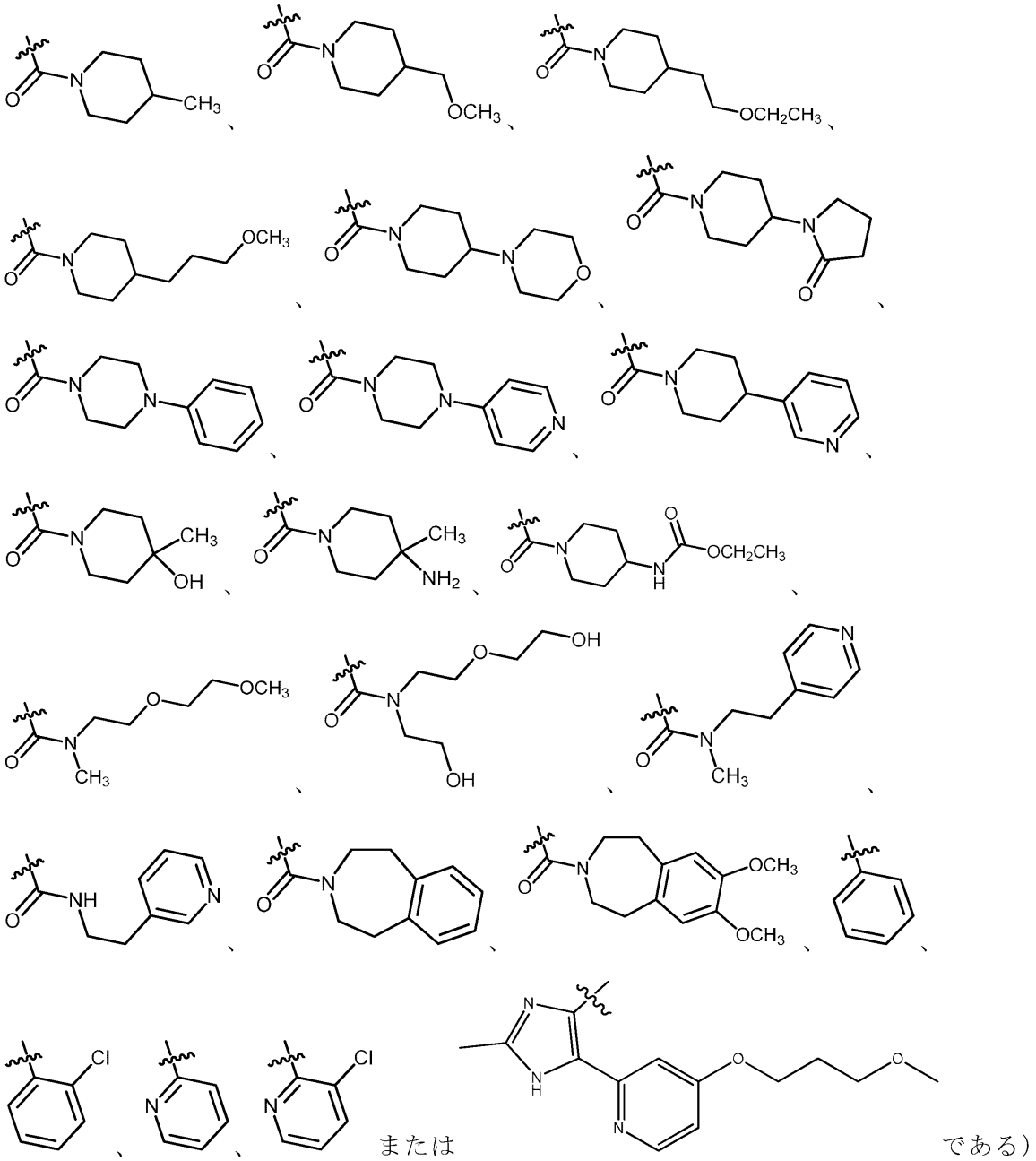
である。

【０５２０】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、ピリジルであり；
R^{8b1}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{9b1}は、置換フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、ヨード、Ｃ（Ｏ）R^4、またはＳ（Ｏ）$_p$$R^4$であり、ヘテロアリール基は、置換ピラゾールではなく；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０５２１】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、ピリジニルまたはNH_2であり；
R^{8b1}は、Ｈであり；
R^{9b1}は、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヘテロシクリルまたはＣ（Ｏ）R^4であり；
R^4は、－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０５２２】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、２－ピリジルであり；
R^{8b1}は、Ｈまたはメチルであり；
R^{9b1}は、置換フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり、ヘテロアリール基は、置換ピラゾールではなく；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０５２３】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、２－ピリジルであり；
R^{8b1}は、Ｈであり；
R^{9b1}は、置換フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり、ヘテロアリール基は、置換ピラゾールではなく；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０５２４】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、R^{1b1}は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはNR^6R^7であり；
R^{8b1}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{9b1}は、アルキルまたはシクロアルキルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である。
【０５２５】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、
R^{1b1}は、アリール、ヘテロアリール、またはNR^6R^7であり；
R^{8b1}は、Ｃ（Ｏ）R^4であり；
R^{9b1}は、アルキルまたはシクロアルキルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である。
【０５２６】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、ピリジルであり；
R^{8b1}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{9b1}は、アルキルまたはシクロアルキルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選

択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０５２７】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1b1}は、ピリジニルまたはＮＨ$_{2}$であり；
Ｒ^{8b1}は、Ｈであり；
Ｒ^{9b1}は、アルキルまたはシクロアルキルであり；
Ｒ^{4}は、－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０５２８】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1b1}は、２－ピリジルであり；
Ｒ^{8b1}は、Ｈまたはメチルであり；
Ｒ^{9b1}は、置換フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり、ヘテロアリール基は、置換ピラゾールではなく；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０５２９】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1b1}は、２－ピリジルであり；
Ｒ^{8b1}は、Ｈであり；
Ｒ^{9b1}は、アルキルまたはシクロアルキルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０５３０】
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1b1}は、ＮＨ$_{2}$であり；
Ｒ^{8b1}は、Ｈであり；
Ｒ^{9b1}は、Ｂｒ、

【化１５０】



である。

【０５３１】

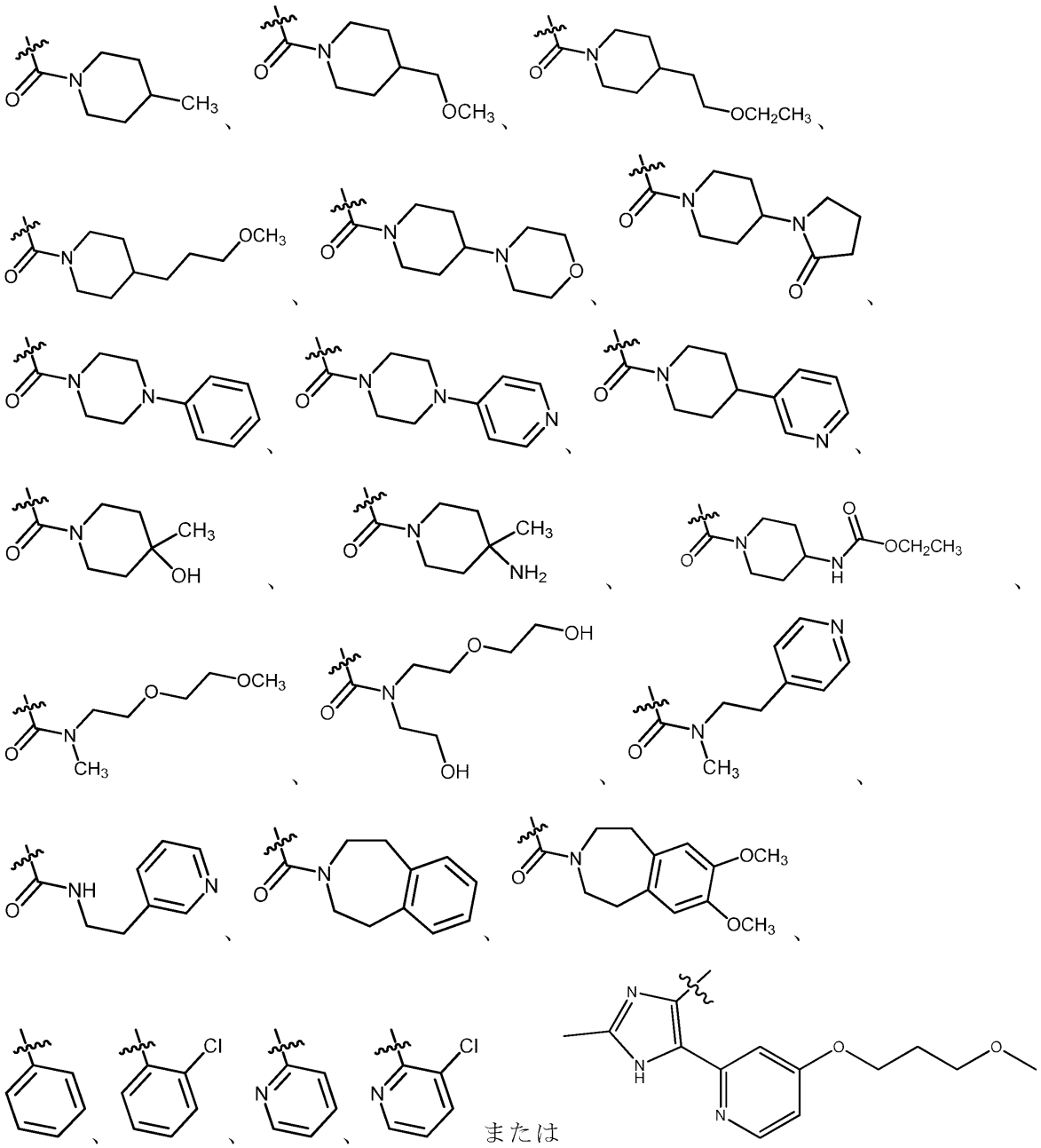
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中

R^{1b1}は、ピリジニルであり；

R^{8b1}は、Ｈであり；

R^{9b1}は、Ｂｒ、

【化１５１】



または

である）

である。

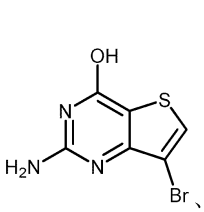
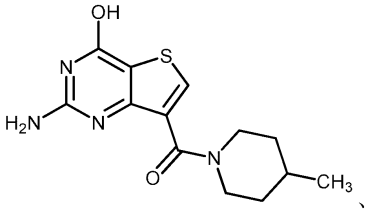
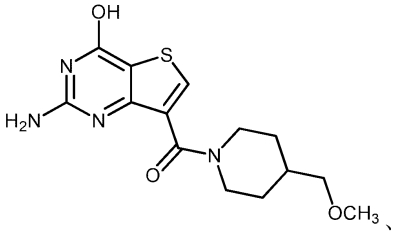
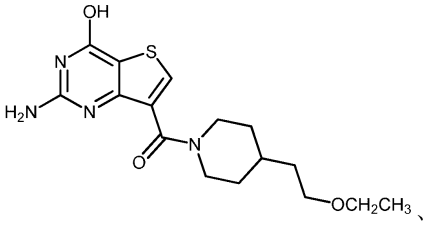
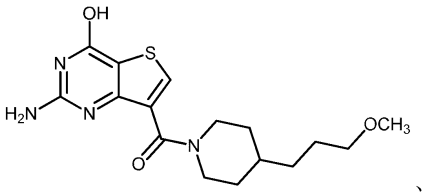
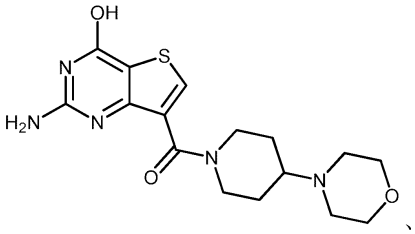
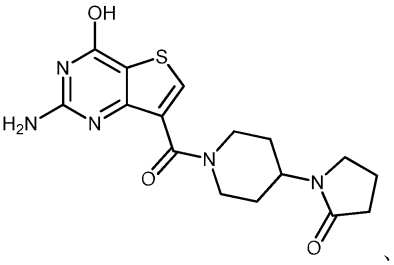
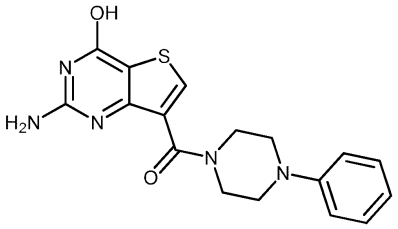
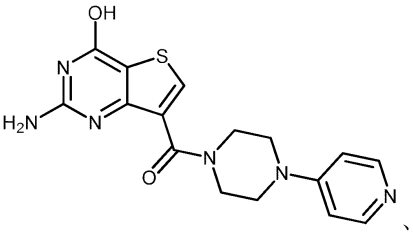
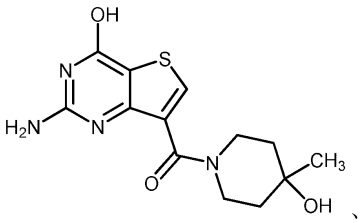
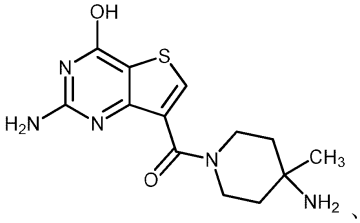
【０５３２】

式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中、R^{1b1}は、２－ピリジルである）である。

【０５３３】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

【化１５２】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

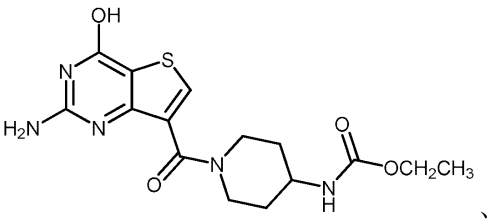
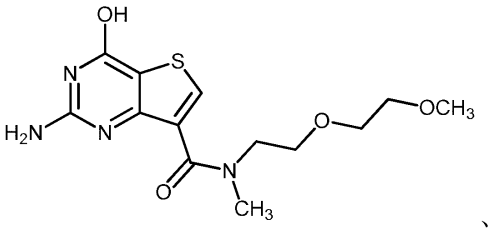
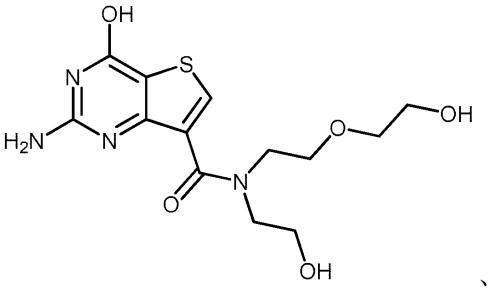
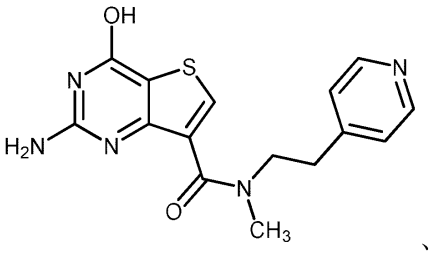
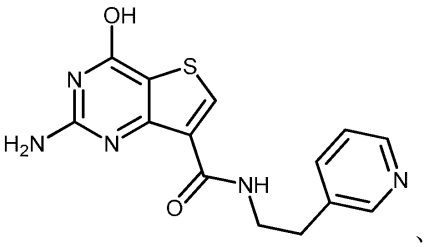
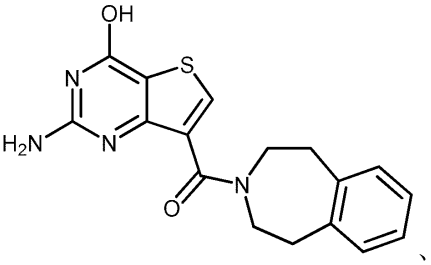
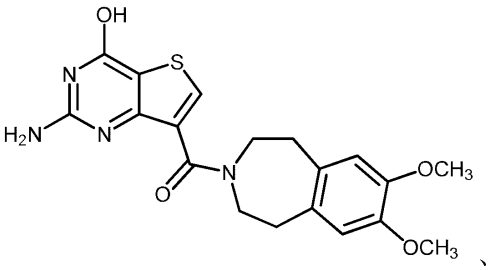
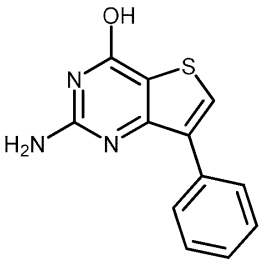
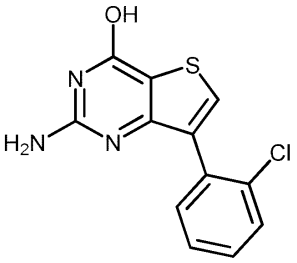
10

20

30

40

50

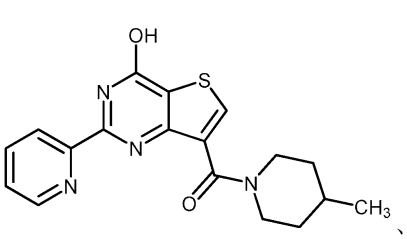
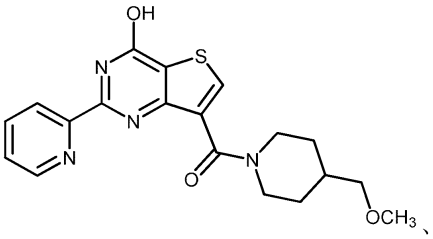
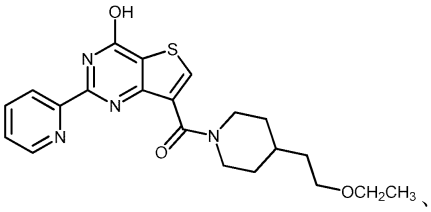
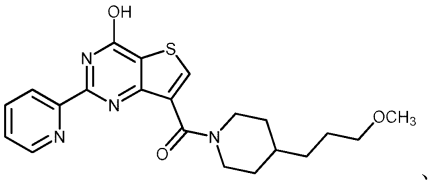
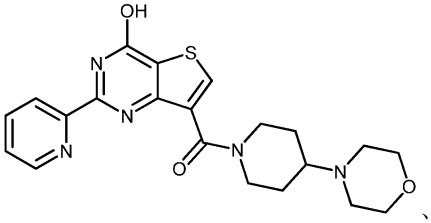
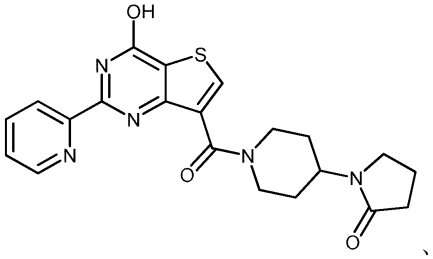
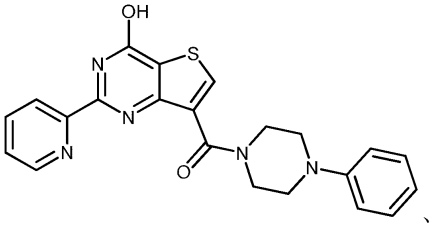
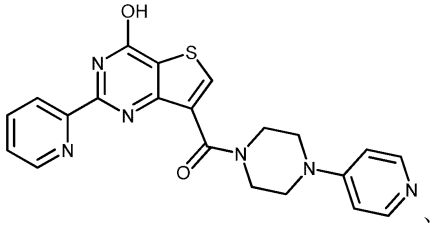
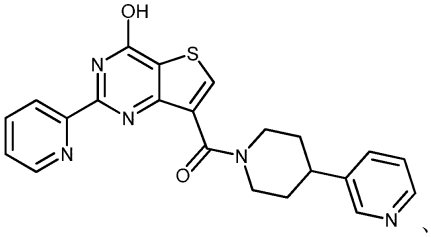
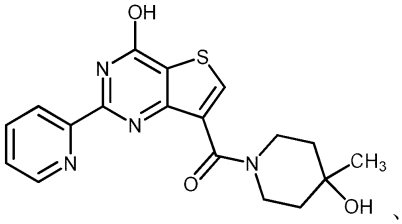
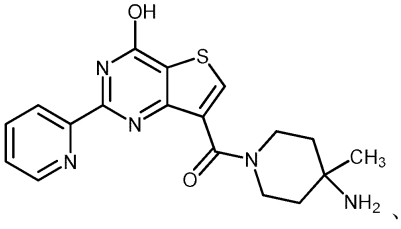
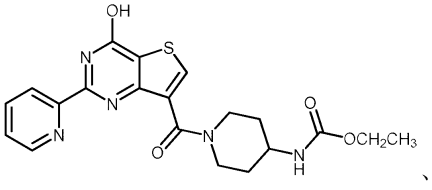
 、  、  、  、  、  、  、  または 

である。

【０５３４】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

【化１５３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

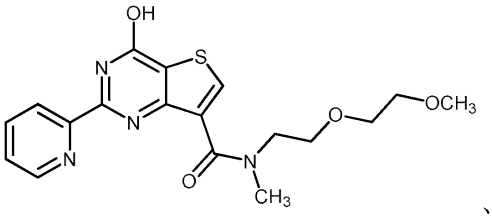
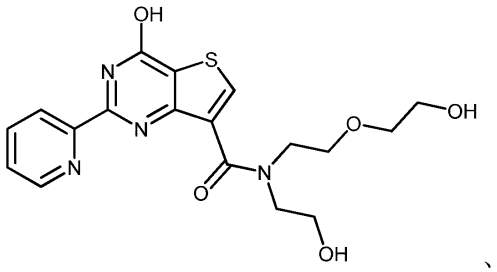
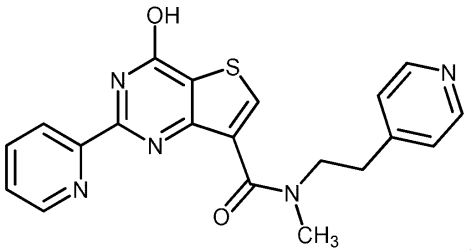
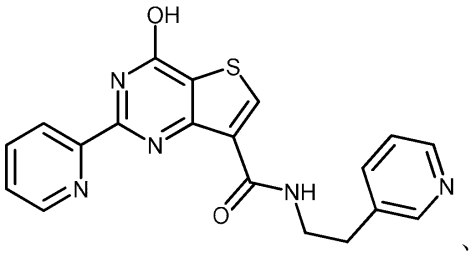
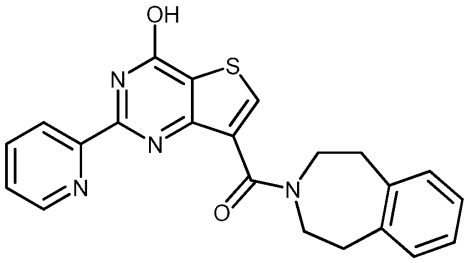
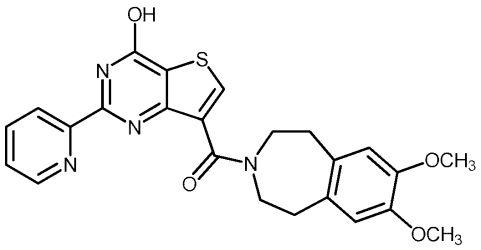
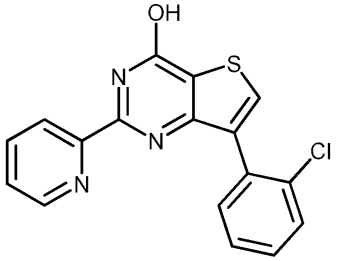
、

、

、

、

、

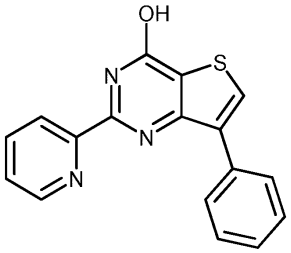
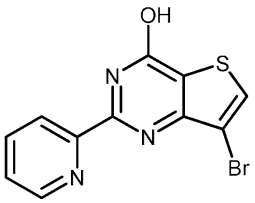

、

、

、

、

、


または

である。

【０５３５】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

【化１５４】


、または


である。

【０５３６】

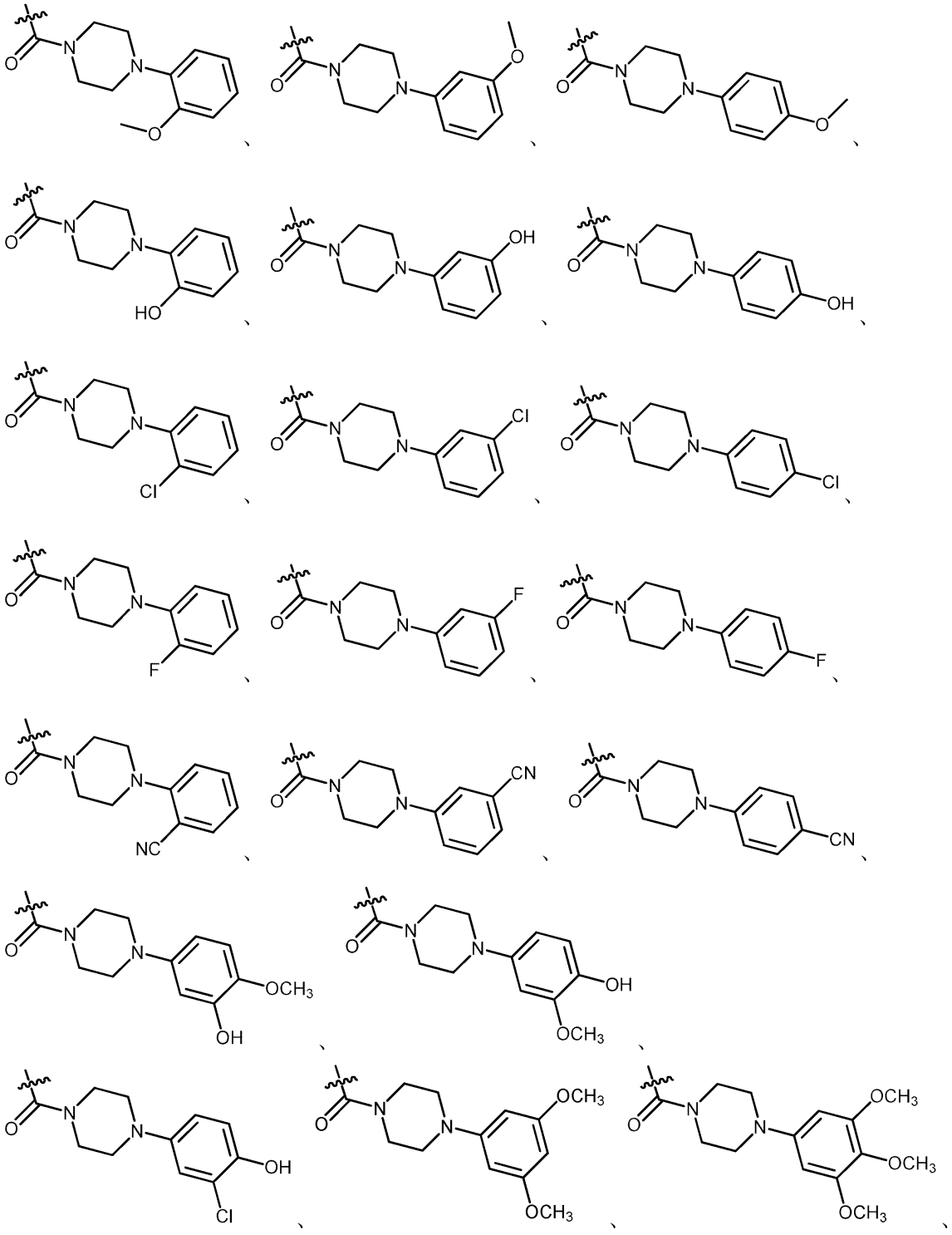
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中

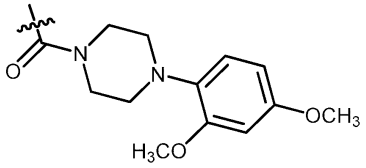
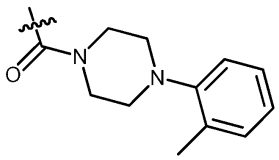
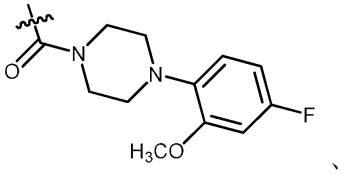
R^{1b1}は、ピリジニルであり；

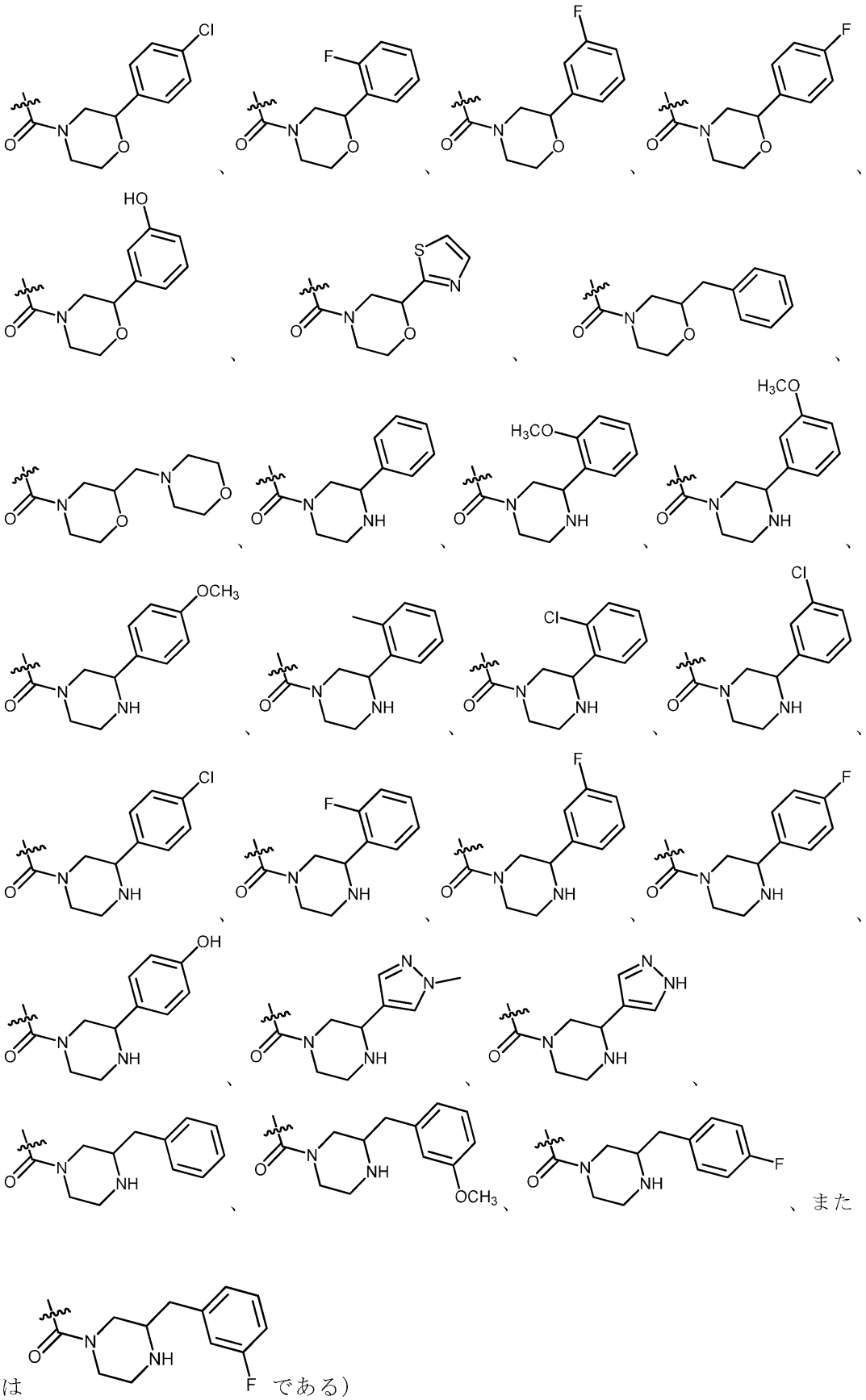
R^{8b1}は、Ｈであり；

R^{9b1}は、

【化１５５】




、

、

、



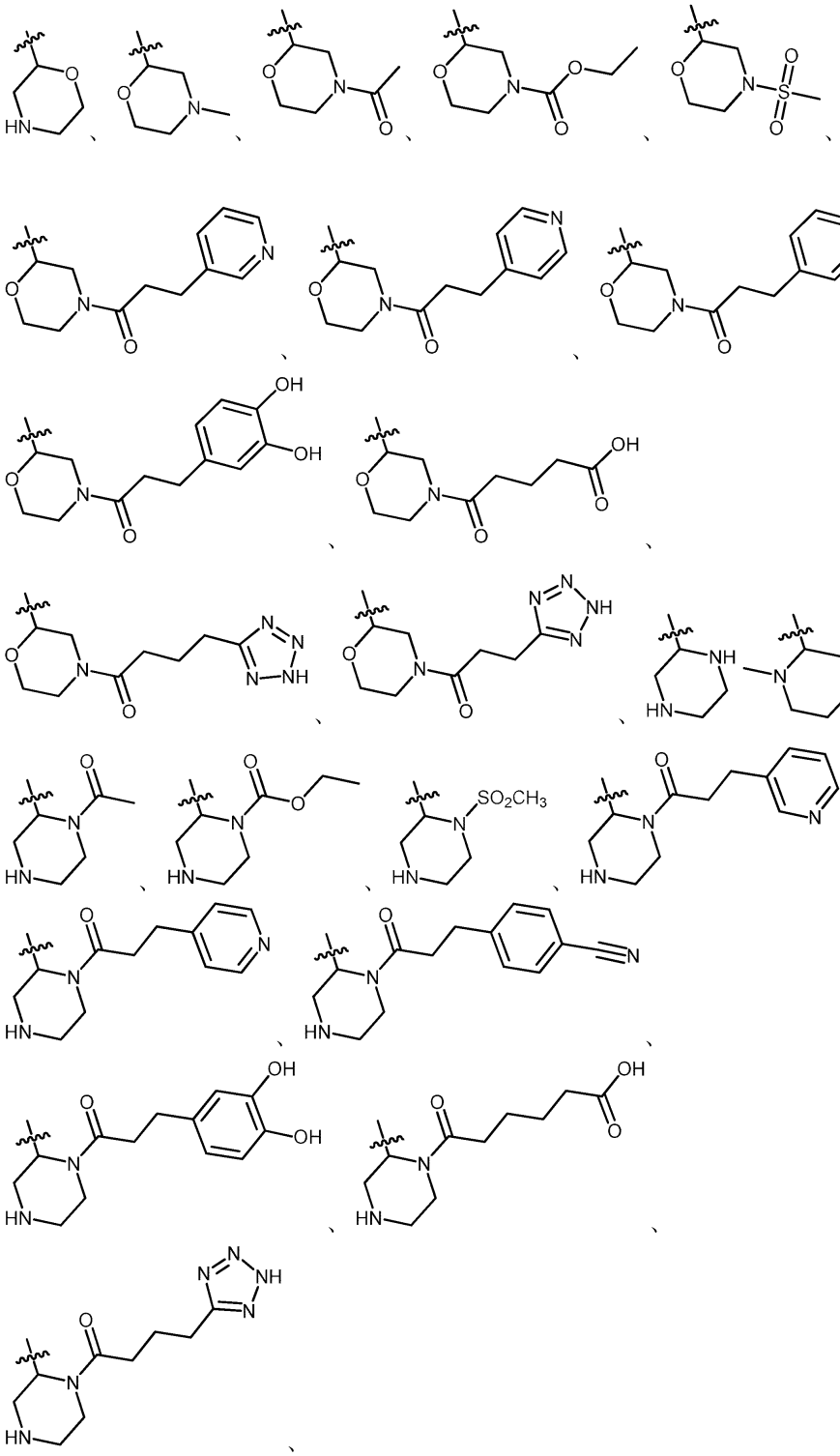
は である）

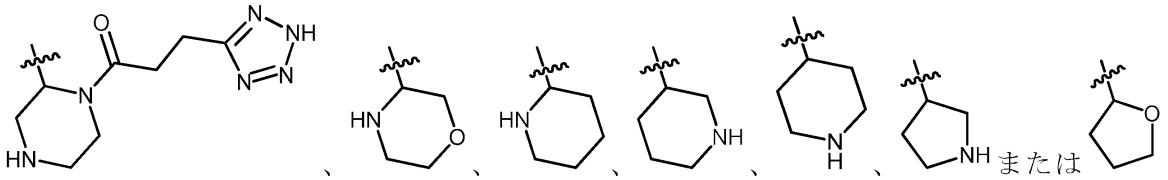
である。

【０５３７】

式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中

R^{1b1}は、ピリジニルであり；
R^{8b1}は、Hであり；
R^{9b1}は、
【化１５６】





である）

である。

【０５３８】

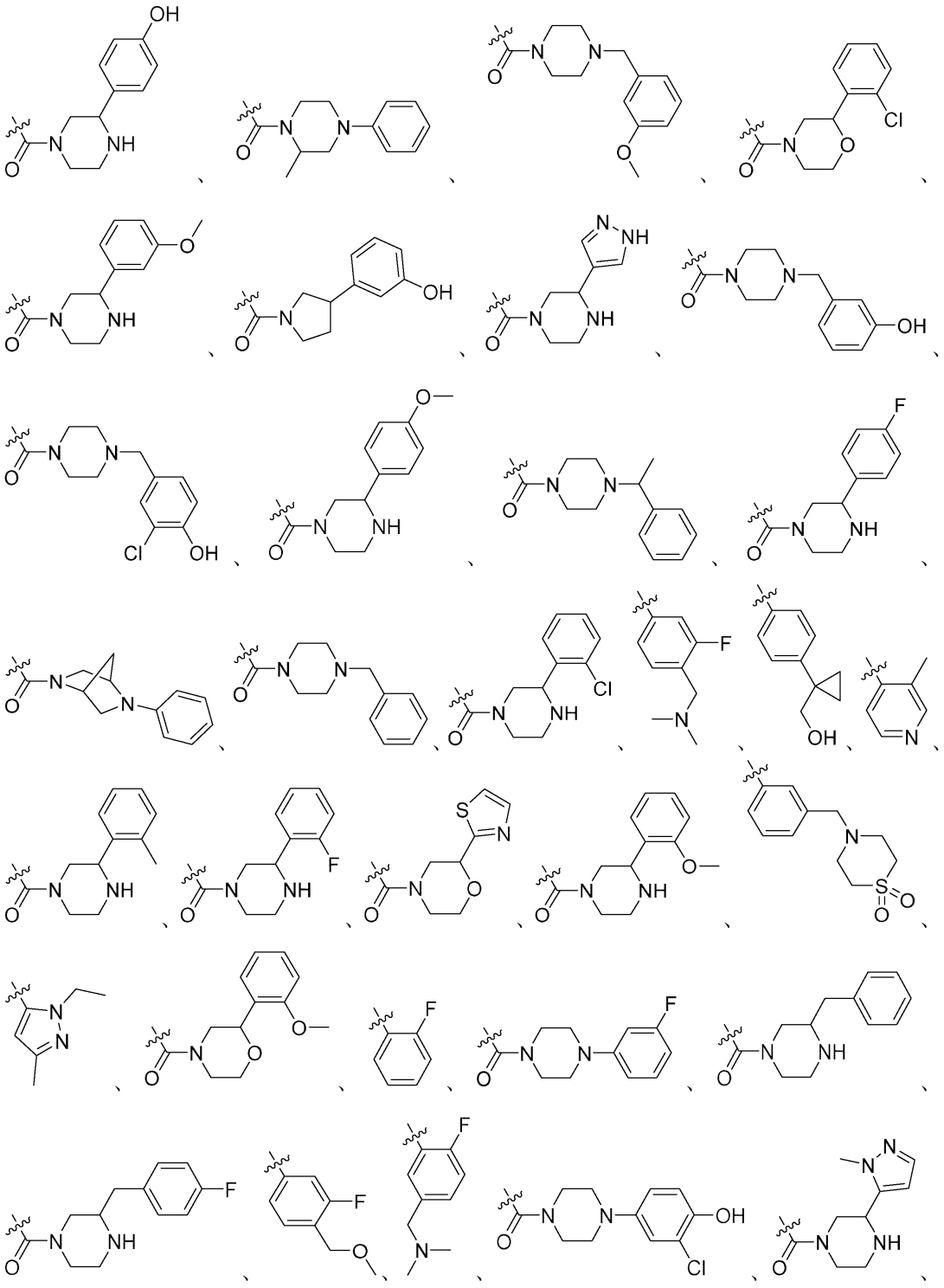
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中

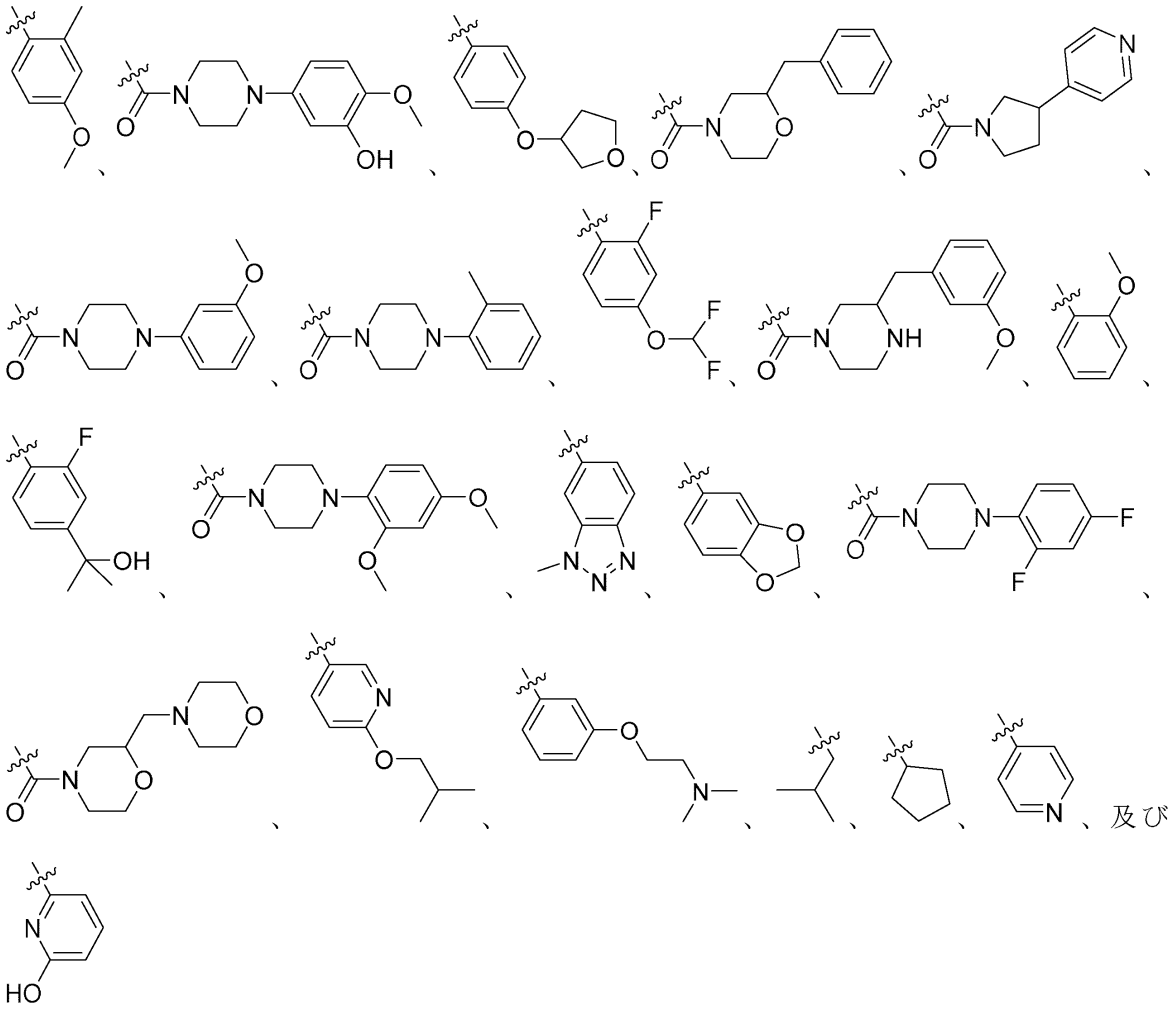
Ｒ^{１ｂ１}は、ピリジニルであり；

Ｒ^{８ｂ１}は、Ｈ、メチル、－ＣＯＯＨまたは－ＣＯＯＣＨ$_{３}$であり；

Ｒ^{９ｂ１}は、Ｈ、メチル、シクロブチル、－ＣＯ$_{２}$ＣＨ$_{３}$、ピペリジン－４－イルメチル、ピペリジン－３－イルメチル、２－クロロフェニル、

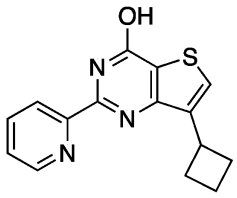
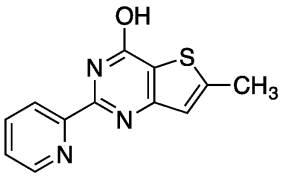
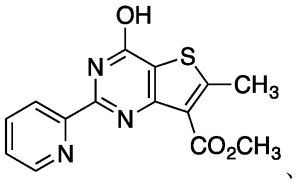
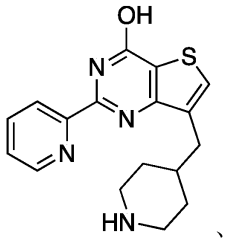
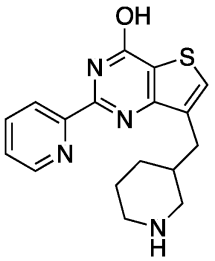
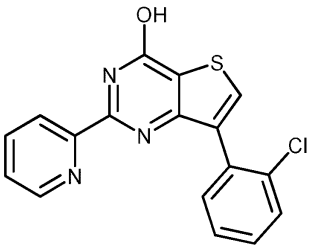
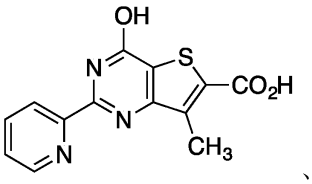
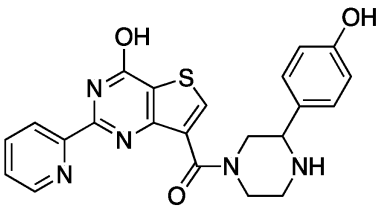
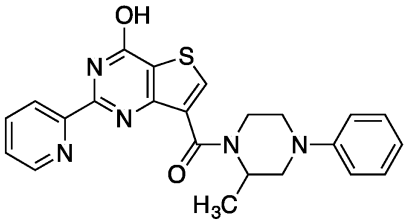
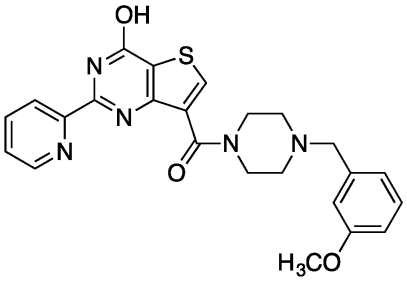
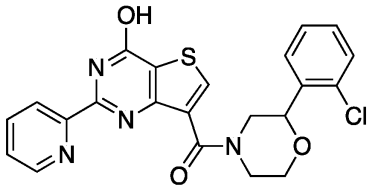
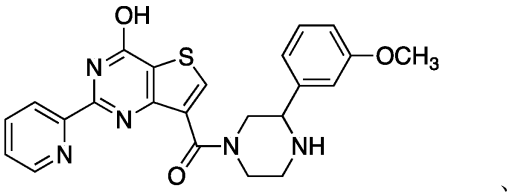
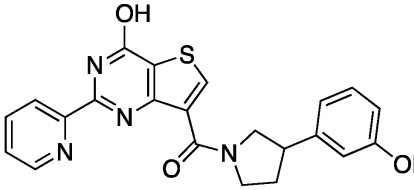
【化１５７】



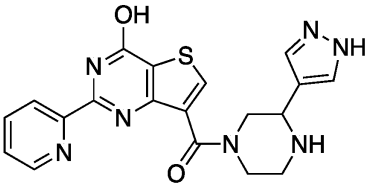
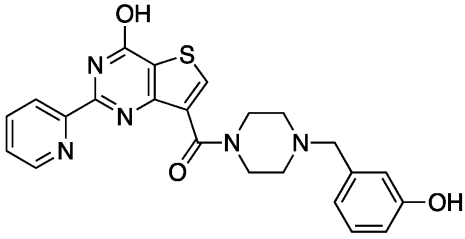


からなる群から選択される）
である。
【０５３９】
一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

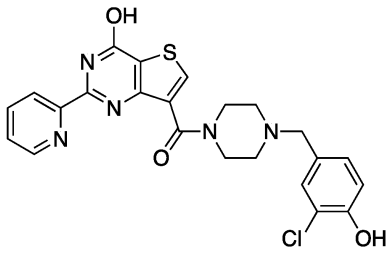
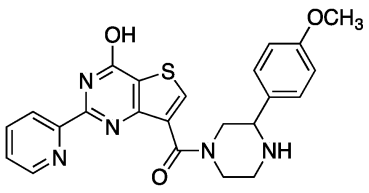
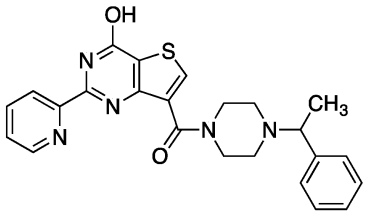
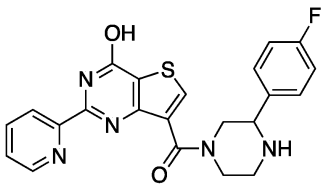
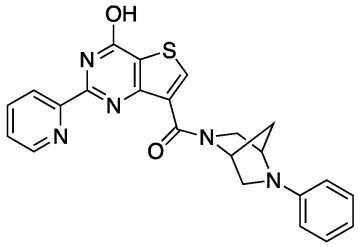
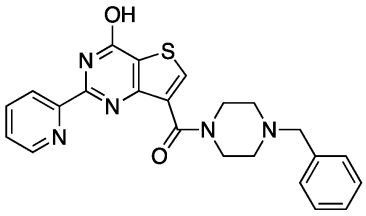
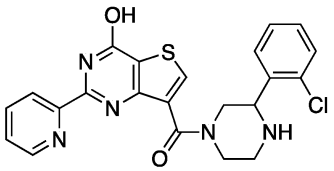
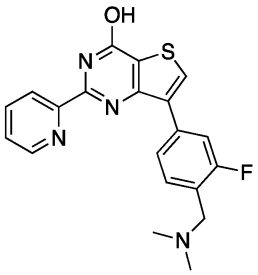
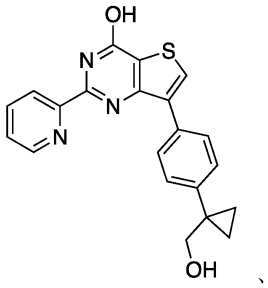
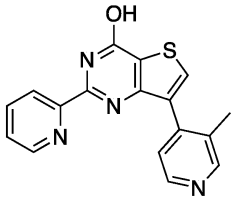
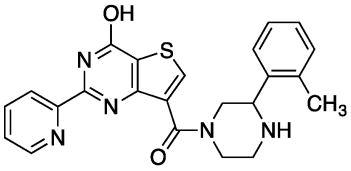
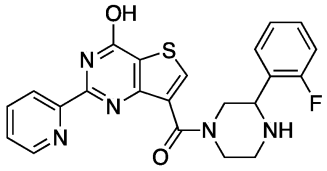
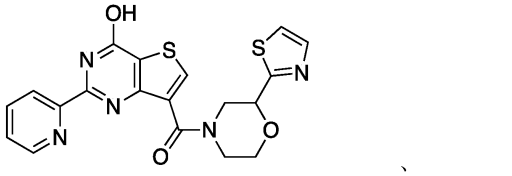
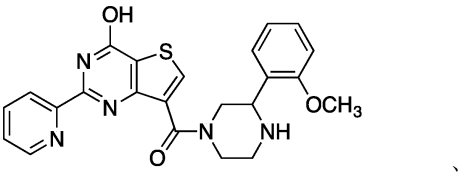
【化１５８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

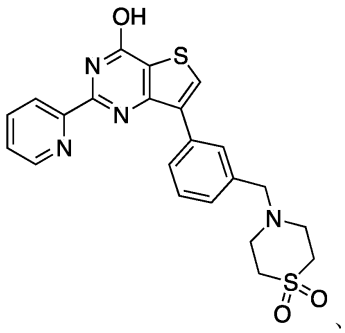
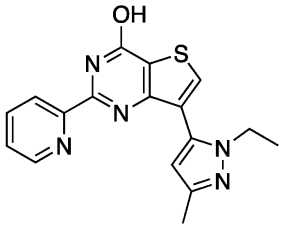
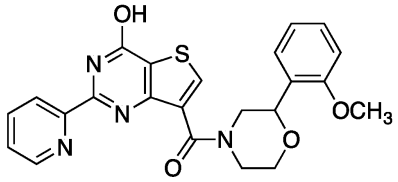
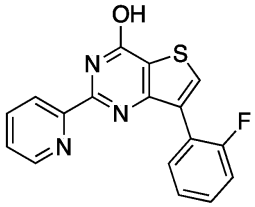
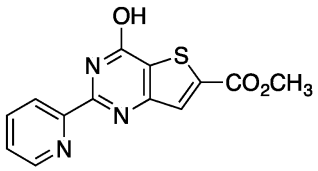
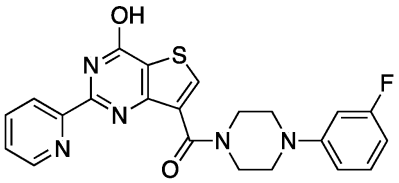
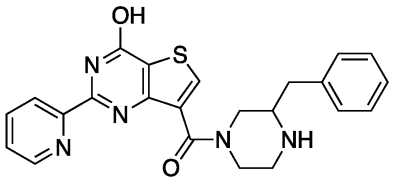
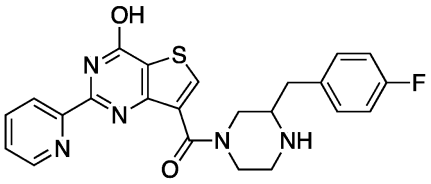
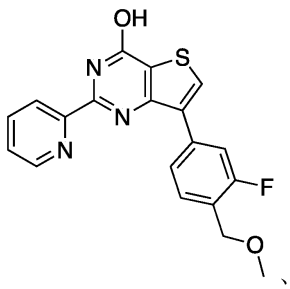
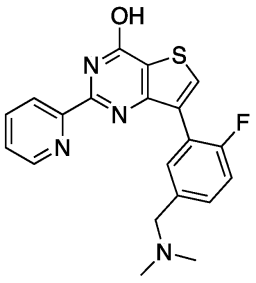
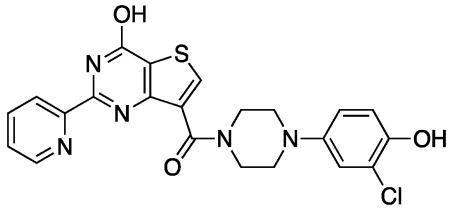
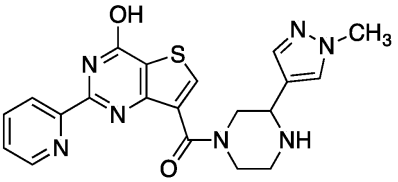
、

、

、

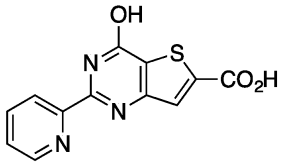
50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

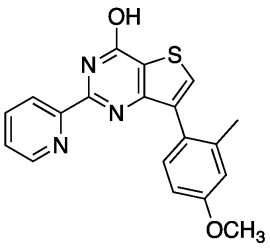
、

、

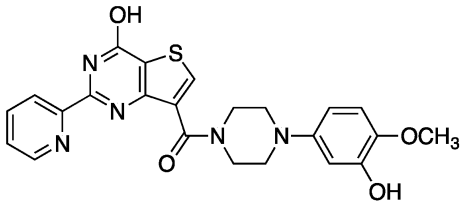

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



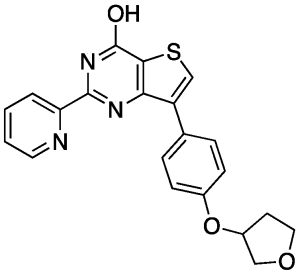
、



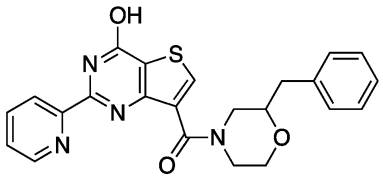
、



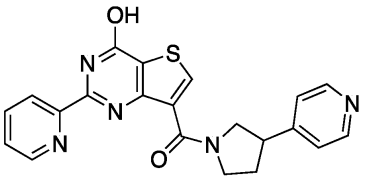
、



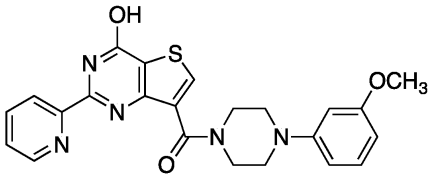
、



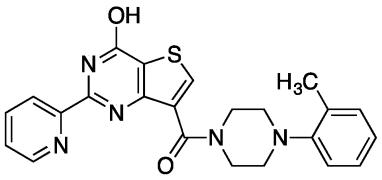
、



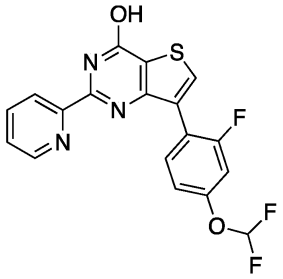
、



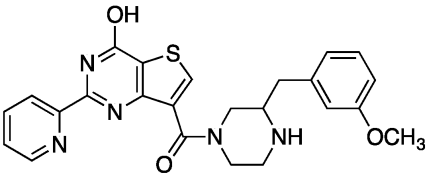
、



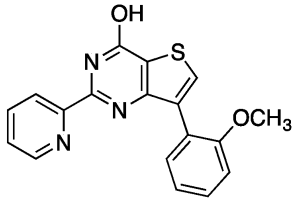
、



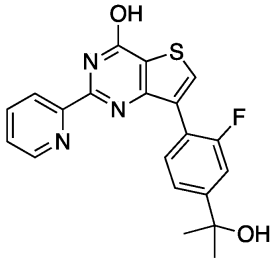
、



、



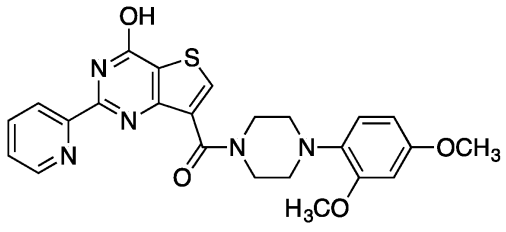
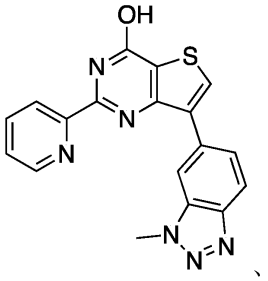
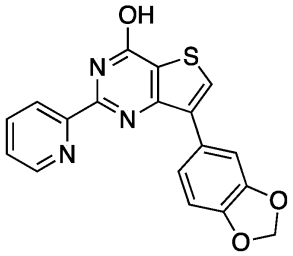
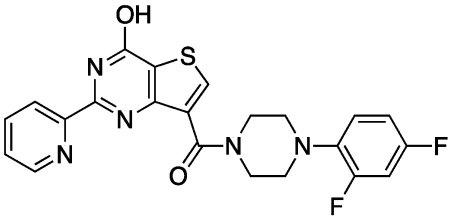
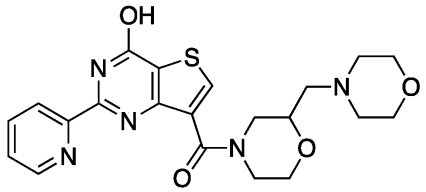
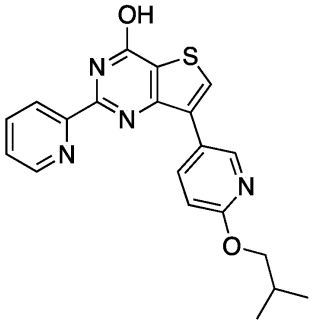
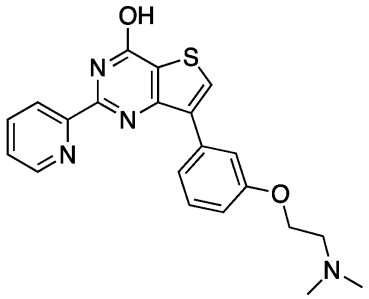
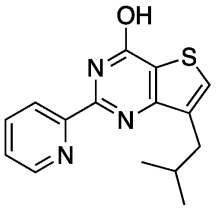
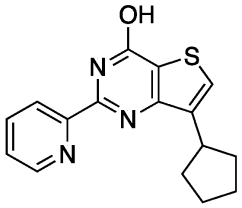
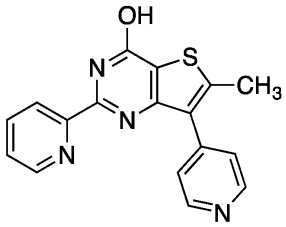
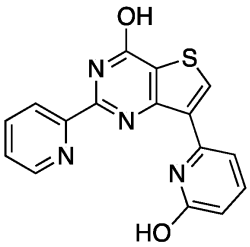
、



、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、


、または

である。

【０５４０】

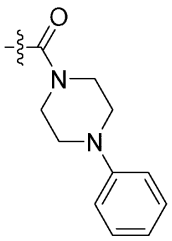
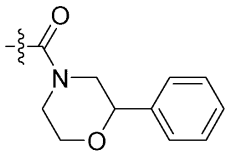
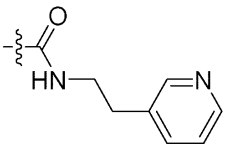
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中

R^{1b1}は、ピリジニルであり；

R^{9b1}は、Ｈ、メチル、－ＣＯＯＨまたは－ＣＯＯＣＨ$_3$であり；

R^{8b1}は、

【化１５９】

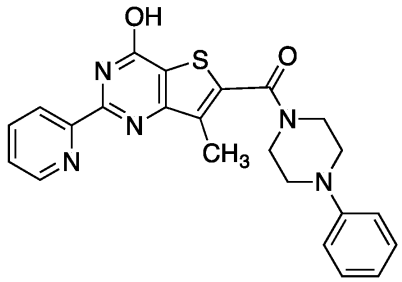
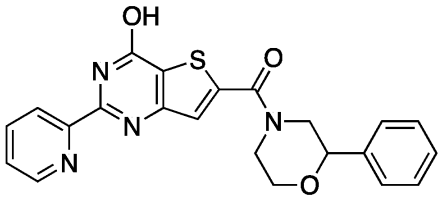
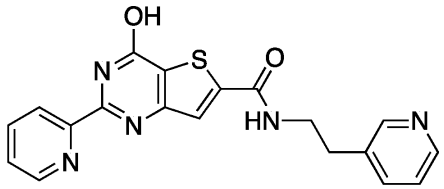
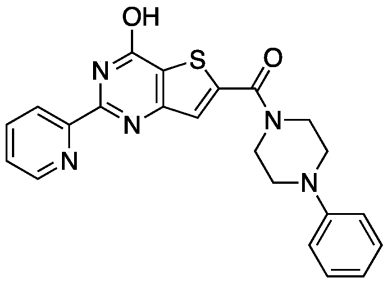

、

、及び


からなる群から選択される）
である。

【０５４１】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

【化１６０】

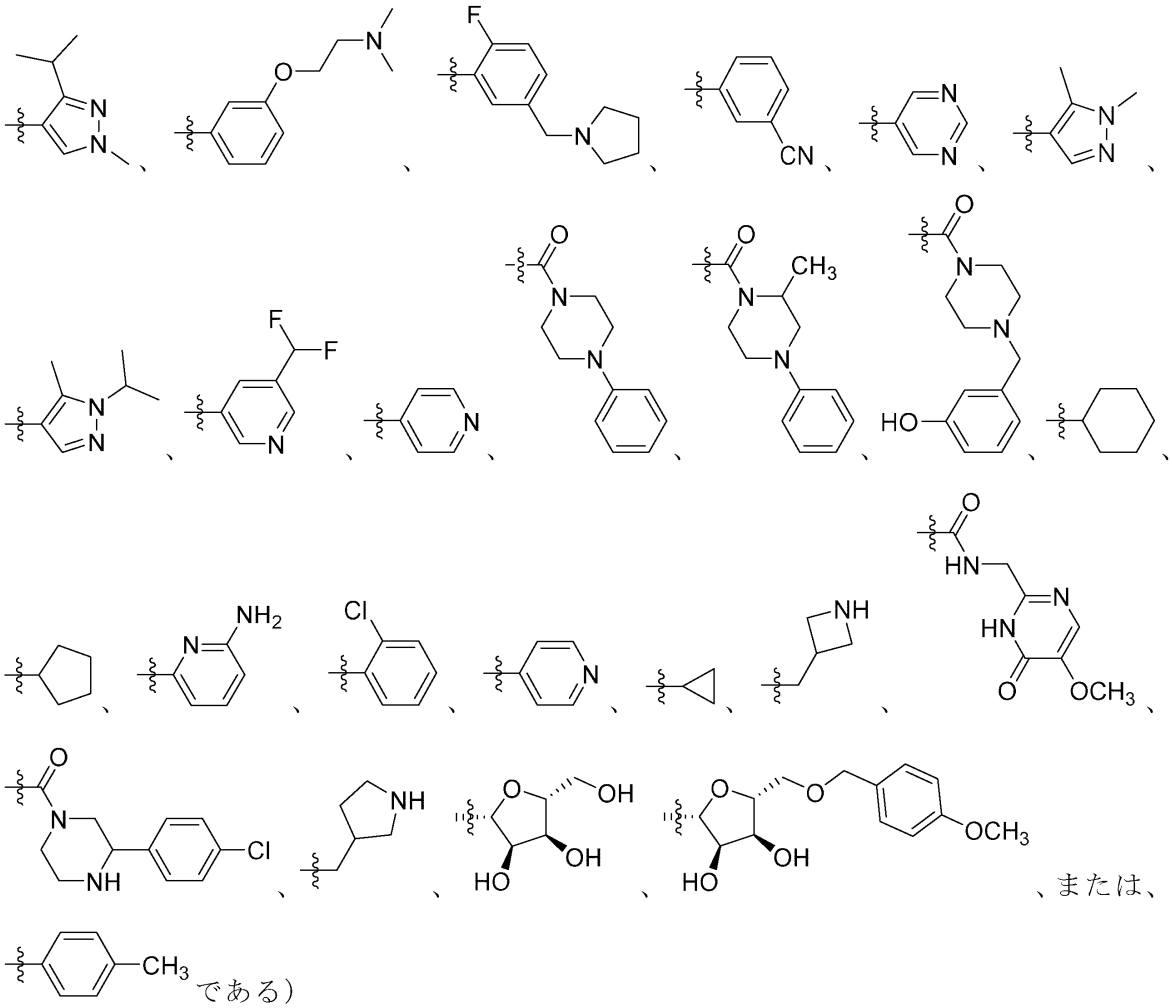

、

、

、または


である。

【０５４２】

式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、ピリジニルであり；
R^{8b1}は、Ｈ、ｔ－ブチルまたはCH_3であり；
R^{9b1}は、Ｂｒ、

【化１６１】

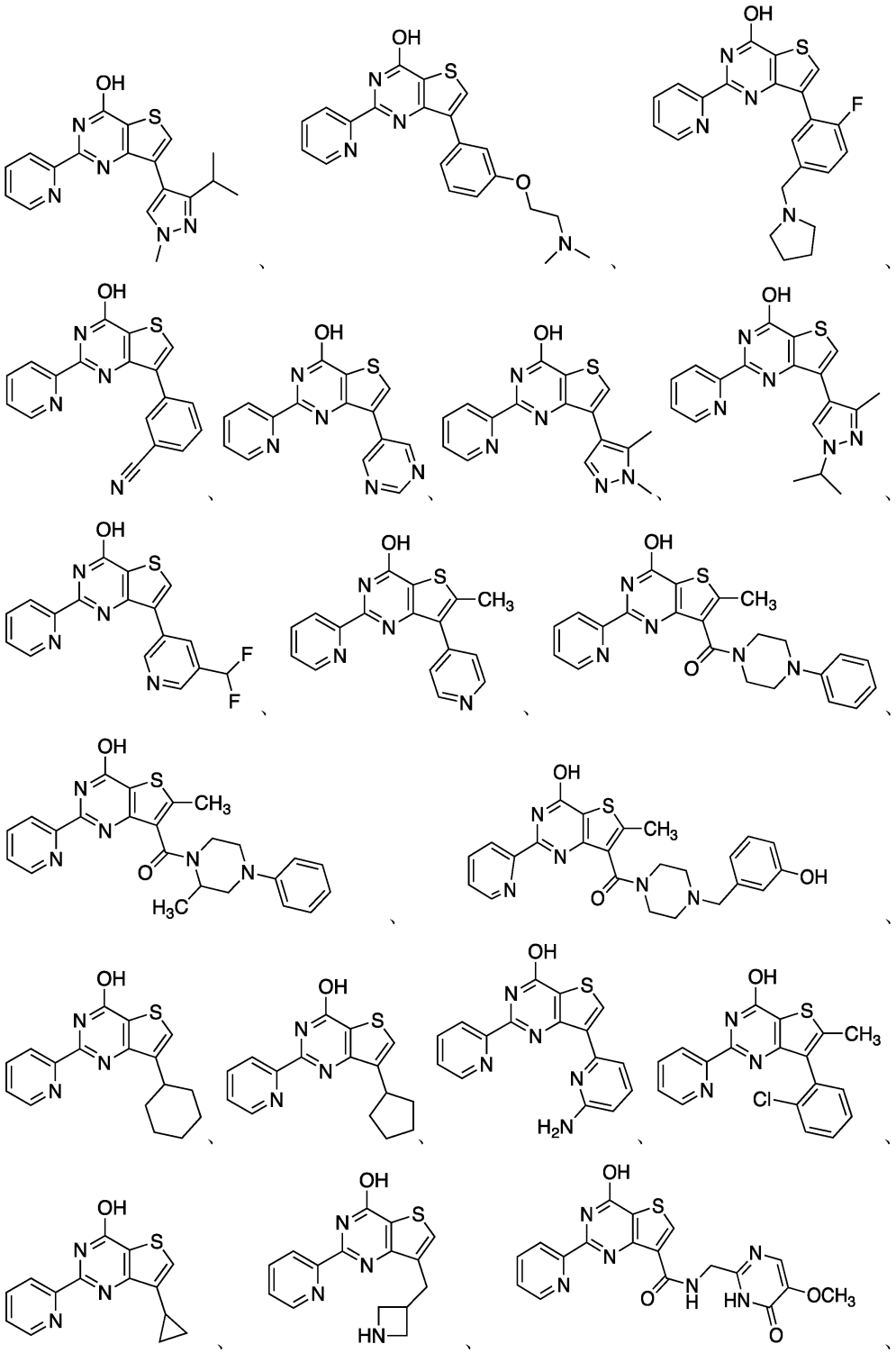


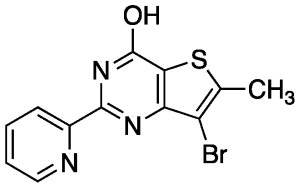
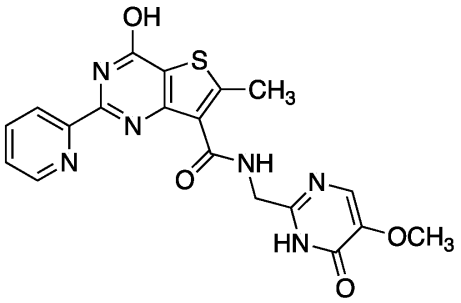
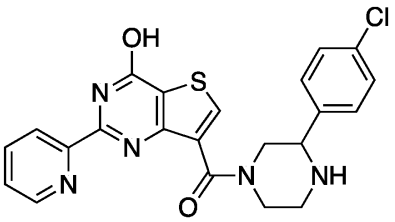
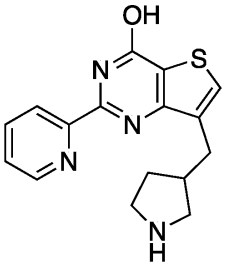
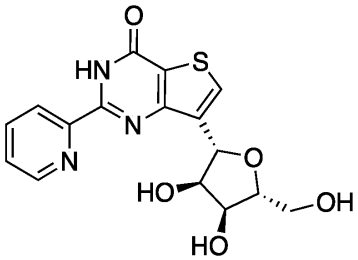
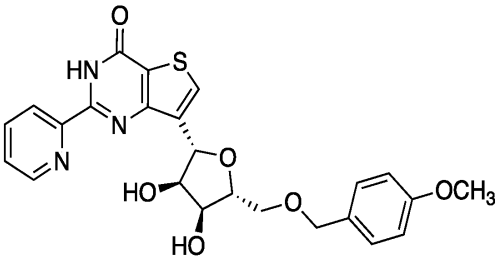
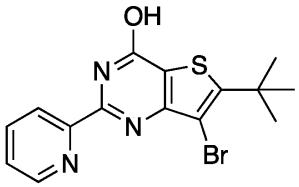
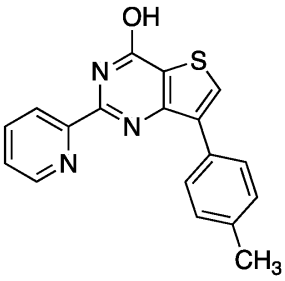
である。

【０５４３】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

【化１６２】




、

、

、

、

、

、

、または


である。

【０５４４】

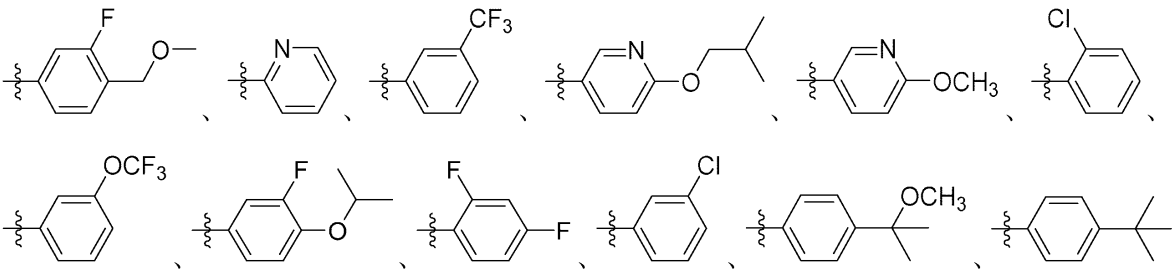
式ＶＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物（式中

R^{1b1}は、Ｎ－メチル－イミダゾリルまたはピリミジニルであり；

R^{8b1}は、ＨまたはCH_3であり；

R^{9b1}は、Ｐｈ、

【化１６３】



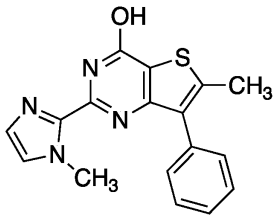
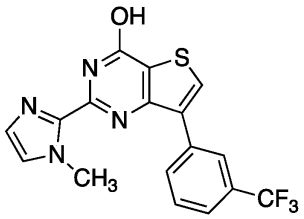
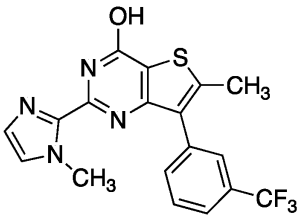
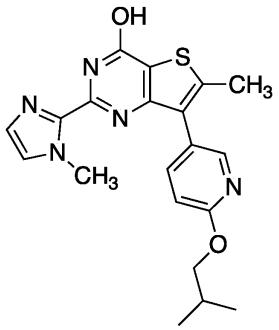
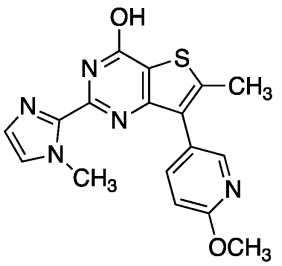
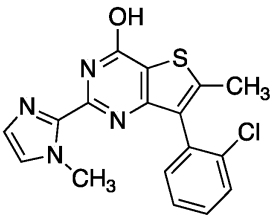
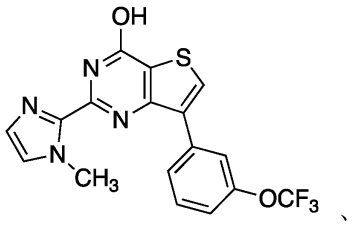
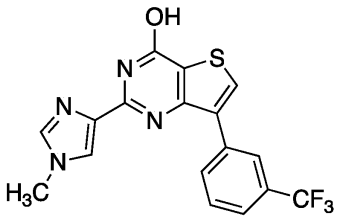
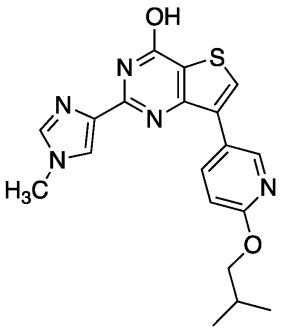
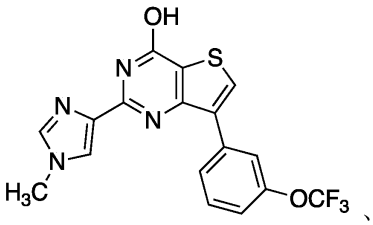
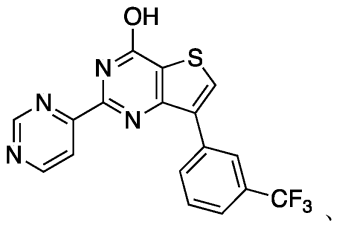
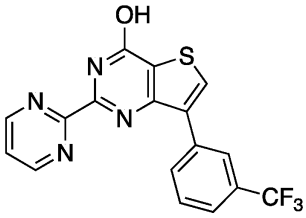
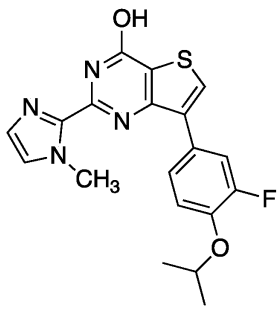
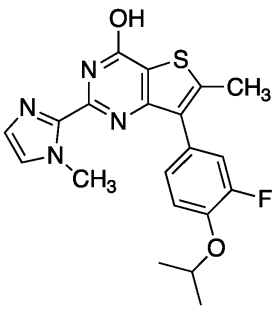
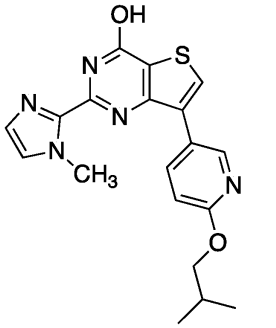
である）

である。

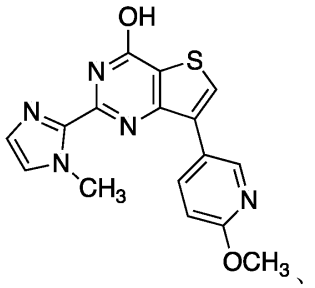
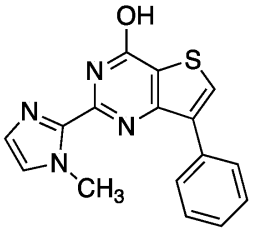
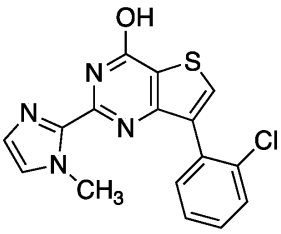
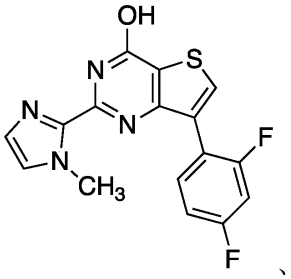
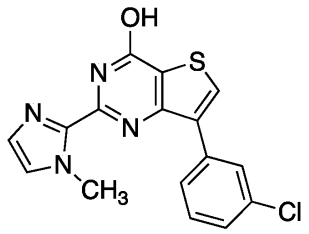
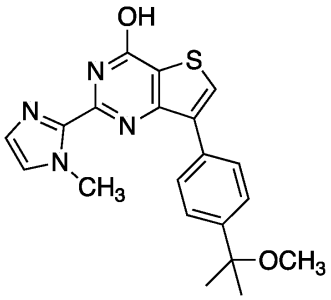
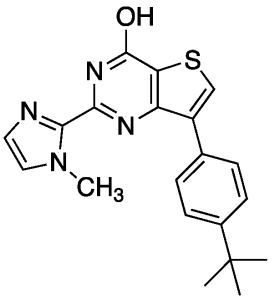
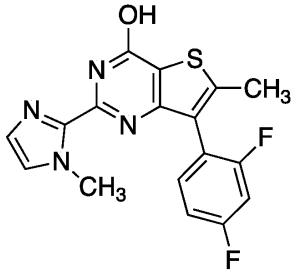
【０５４５】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

【化１６４】

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

50

 、  、  、  、  、  、  、または 

である。

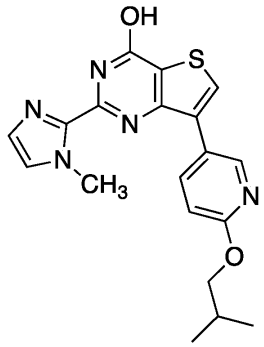
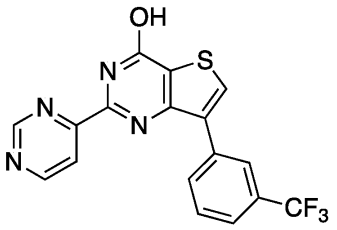
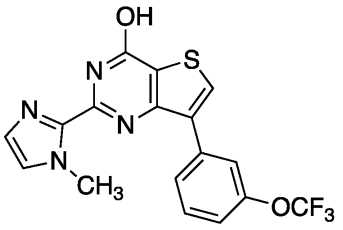
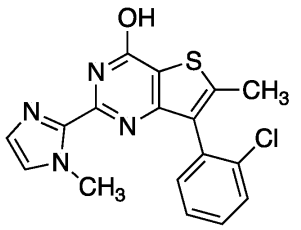
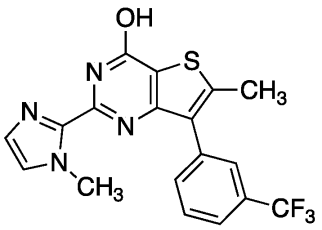
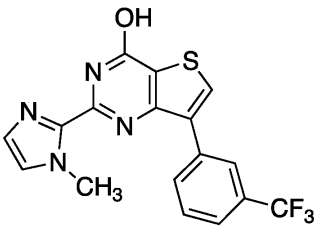
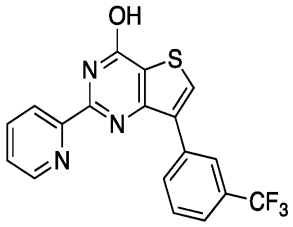
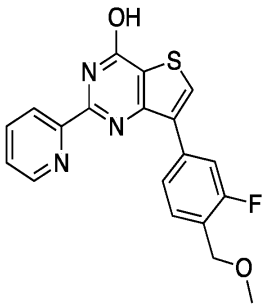
【０５４６】

式ＶＩｂ１のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b1}は、ピリジル、イミダゾリル、Ｎ－メチル－２－イミダゾリル、Ｎ－メチル－４－イミダゾリル、２－ピリミジニルまたは４－ピリミジニルである。

【０５４７】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は：

【化１６５】

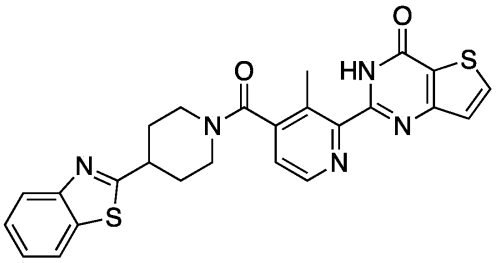
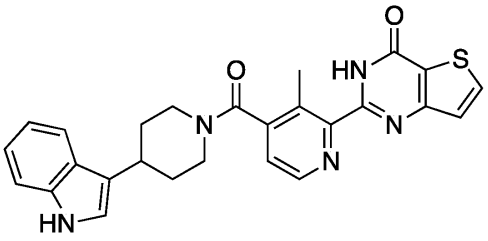
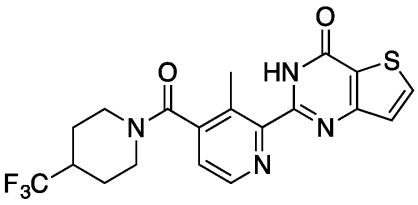
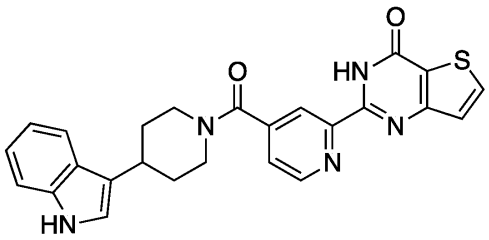
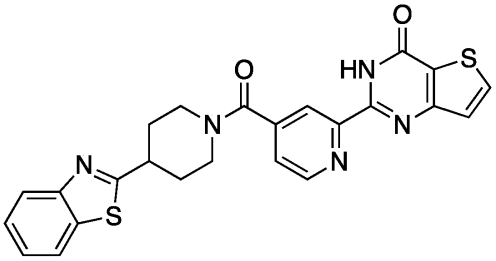
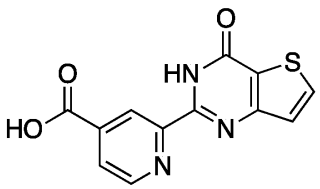
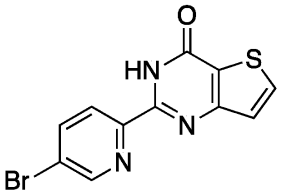
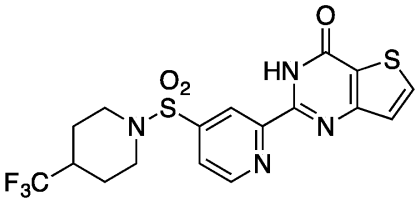
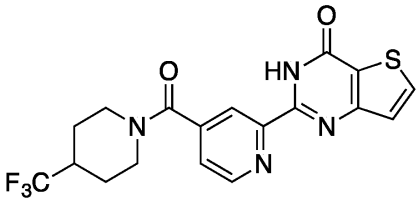
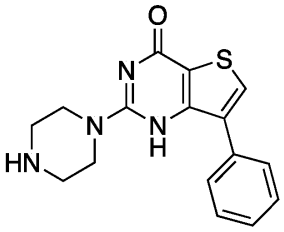

、

、

、

、

、

、

、または


である。

【０５４８】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、化合物が

【化１６６】


、

、

、

、

、

、

、

、

または


ではないという条件で選択される。

【０５４９】

一実施形態では、式ＶＩｂ１の化合物は、Ｒ^{９ｂ１}がアリールであり、Ｒ^{８ｂ１}がＨである場合、そのときはＲ^{１ｂ１}は飽和複素環式基ではないという条件で選択される。

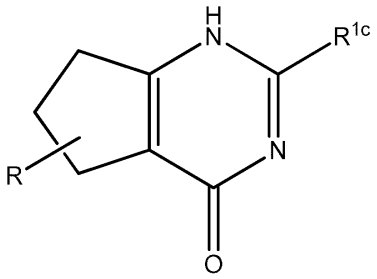
【０５５０】

式ＶＩｂ１のいくつかの実施形態では、Ｒ^{１ｂ１}は、イミダゾリルである。

【０５５１】

別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩｃの化合物：

【化１６７】



式ＶＩｃ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1c}は、アリール、またはヘテロアリールであり；
Ｒは、Ｈまたはアルキルから独立して選択される０～６個の置換基からなり得る）
である。

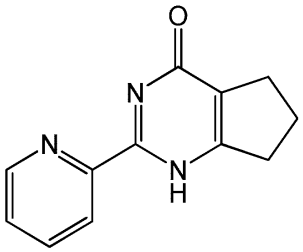
【０５５２】

式ＶＩｃの別の実施形態では、式ＶＩｃの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1c}は、ピリジニルであり；
Ｒは、Ｈである）
である。

【０５５３】

一実施形態では、式ＶＩｃの化合物は：

【化１６８】

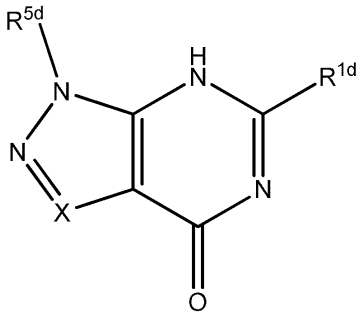


である。

【０５５４】

別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩｄの化合物：

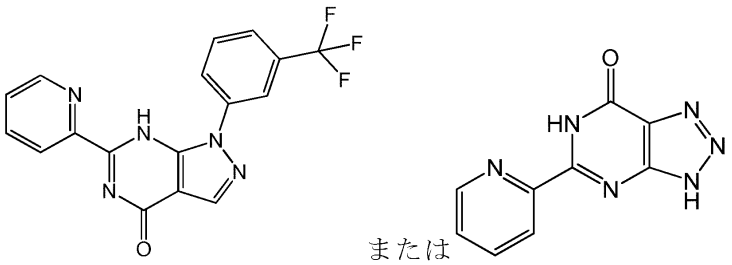
【化１６９】



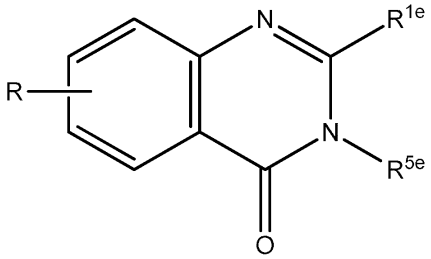
式ＶＩｄ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1d}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{5d}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｘは、ＣＨまたはＮである）
である。
【０５５５】
式ＶＩｄの別の実施形態では、式ＶＩｄの化合物は、化合物（式中
R^{1d}は、ピリジニルであり；
R^{5d}は、水素またはフェニルであり、
フェニルは、CF_3で置換されており；
Ｘは、ＣＨまたはＮである）
である。
【０５５６】
一実施形態では、式ＶＩｄの化合物は：
【化１７０】



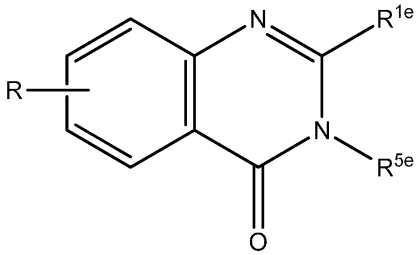
である。
【０５５７】
別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩｅの化合物：
【化１７１】



式ＶＩｅ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1e}は、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$またはNR^6R^7であり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^{5e}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子

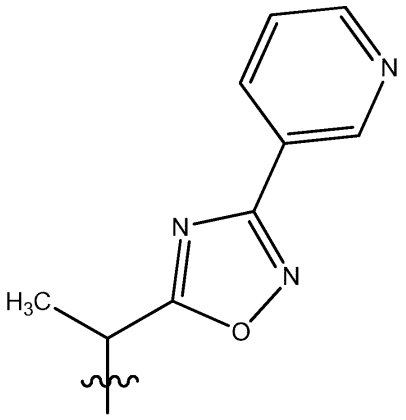
を含む環状構造を形成し；
　ｐは、０～２であり；
　Ｒは、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}から独立して選択される０～４個の置換基からなり得る）である。
【０５５８】
　式ＶＩｅの別の実施形態では、
　Ｒ^{1e}は、ヘテロアリール、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
　Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
　Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
　Ｒ^{5e}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
　Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　ｐは、０～２であり；
　Ｒは、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}から独立して選択される０～４個の置換基からなり得る。
【０５５９】
　別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩｅの化合物：
【化１７２】



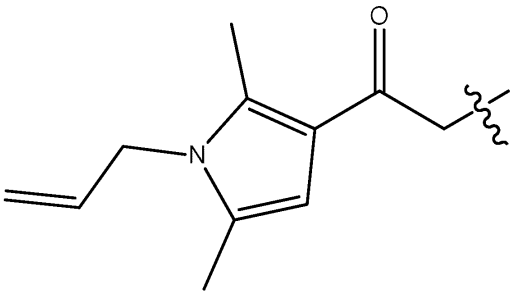
式ＶＩｅ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1e}は、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{4}は、

【化１７３】



または

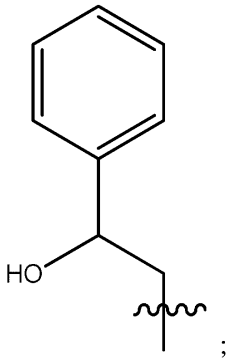


であり；

Ｒ^{5e}は、Ｈ、メトキシエチルまたはＣＨ$_3$ＯＣＨ$_2$（ＣＨ$_3$）ＣＨ－であり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素から選択されるか、または以下に図示されるとおりであり

【化１７４】



；

ｐは、０であり；

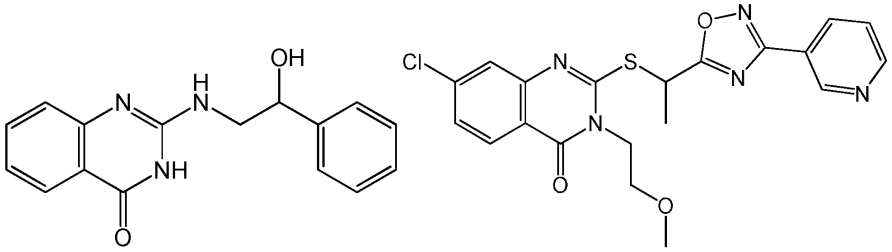
Ｒは、ＨまたはハロゲンＸである）

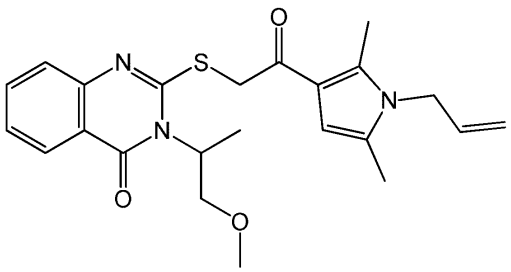
である。

【０５６０】

一実施形態では、式ＶＩｅの化合物は：

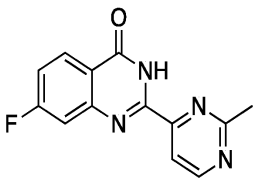
【化１７５】



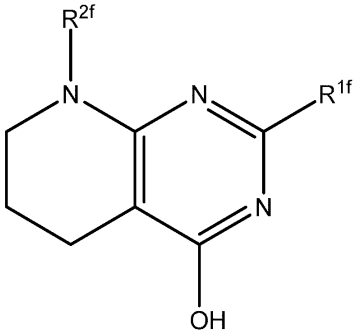


または

である。
【０５６１】
一実施形態では、式ＶＩｅの化合物は、化合物
（式中、R^{1e}は、ヘテロアリールであり；
Ｒは、Ｈ、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードである）
である。
【０５６２】
一実施形態では、式ＶＩｅの化合物は：
【化１７６】



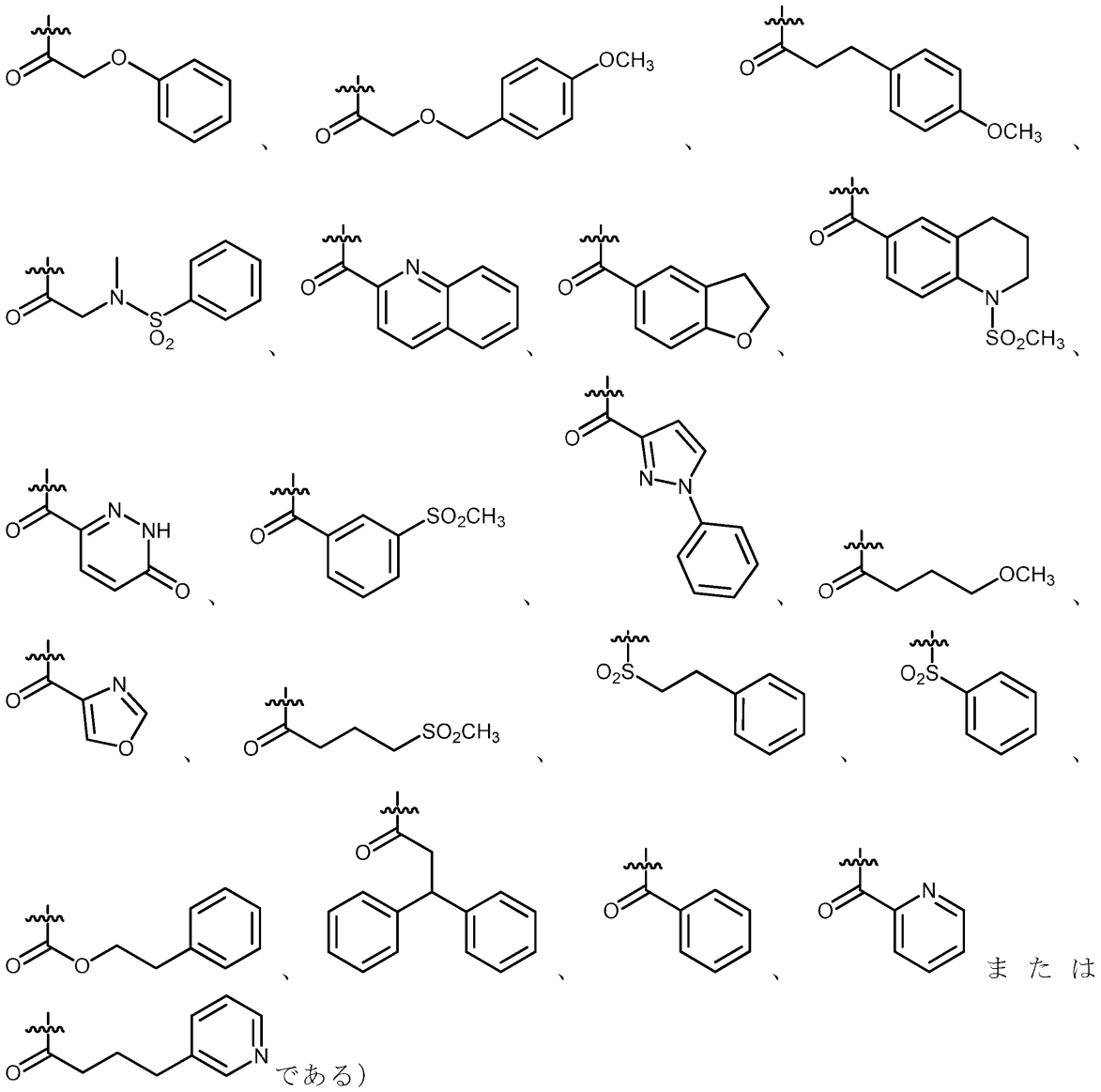
である。
【０５６３】
別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩｆの化合物：
【化１７７】



式ＶＩｆ

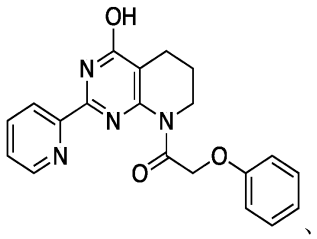
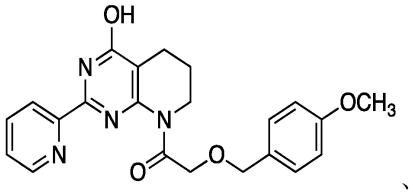
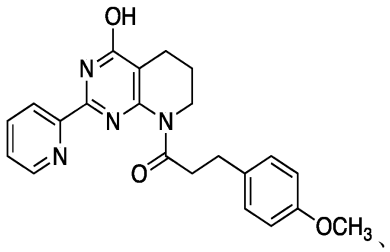
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1f}は、アリール、またはヘテロアリールであり；
R^{2f}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）Ｒまたはアルキルであり、
Ｒは、アリール、ヘテロアリールまたはアルキルである）
である。
【０５６４】
式ＶＩｆの別の実施形態では、式ＶＩｆの化合物は、化合物（式中
R^{1f}は、２－ピリジルであり；
R^{2f}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲまたはＳＯ$_2$Ｒであり、
Ｒは、アリール、ヘテロアリールまたはアルキルである）
である。
【０５６５】
式ＶＩｆの別の実施形態では、式ＶＩｆの化合物は、化合物（式中
R^{1f}は、２－ピリジルであり；
R^{2f}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、
Ｒは、アリール、ヘテロアリールまたはアルキルである）
である。
【０５６６】
式ＶＩｆの別の実施形態では、式ＶＩｆの化合物は、化合物（式中

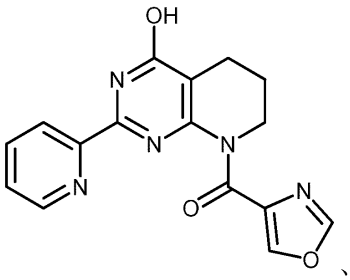
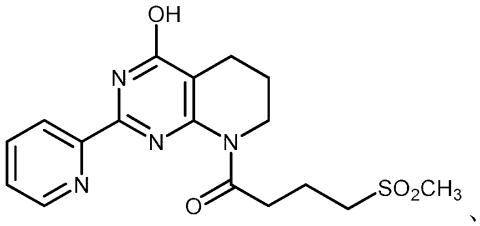
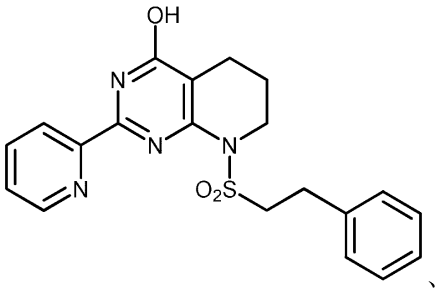
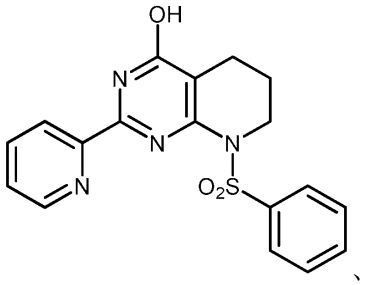
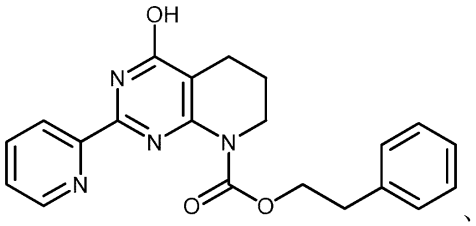
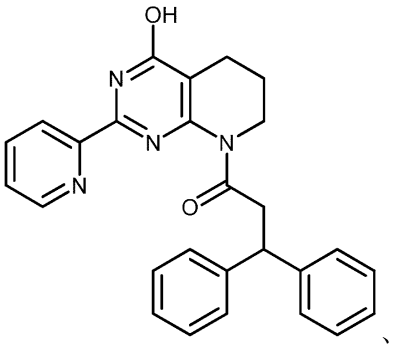
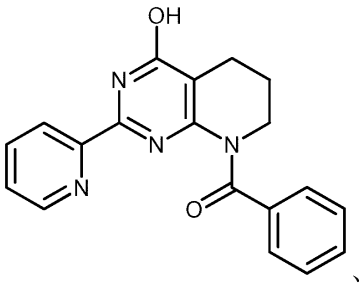
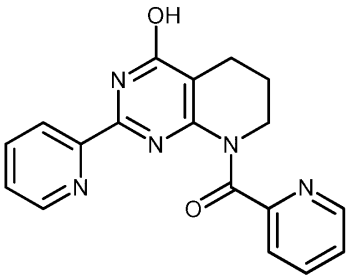
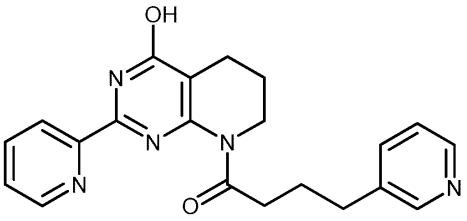
Ｒ１ｆは、ピリジニルであり；
Ｒ２ｆは、Ｈ、
【化１７８】



である。
【０５６７】
一実施形態では、式ＶＩｆの化合物は：

【化１７９】


、

、

、

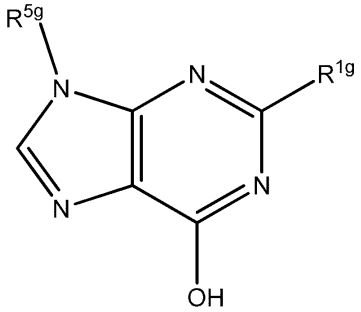

、

、

、

、

、

、

、

、
または


である。

【０５６８】

別の実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩｇの化合物：

【化１８０】



式ＶＩｇ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ１ｇは、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ５ｇは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルである）
である。

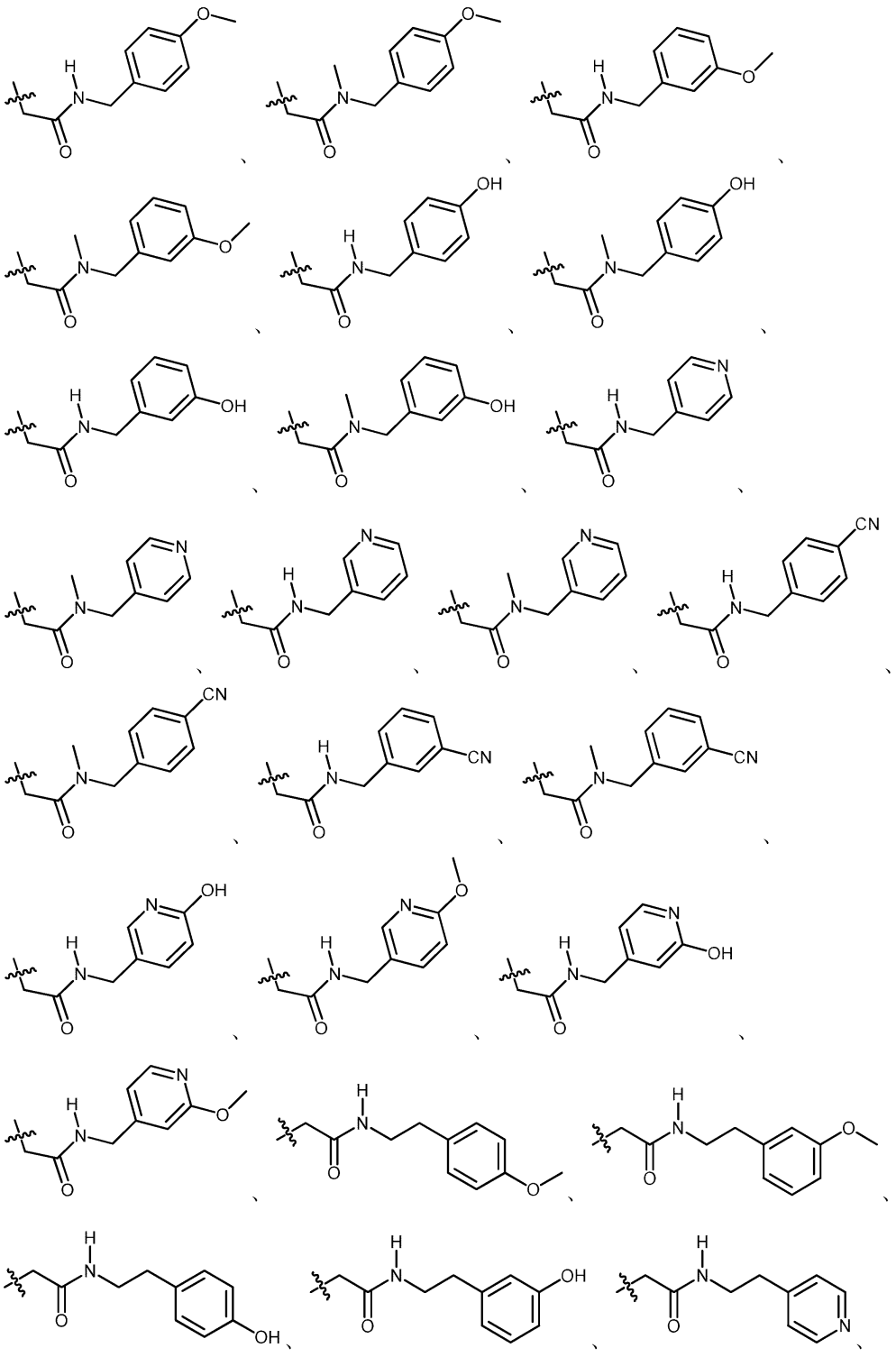
【０５６９】

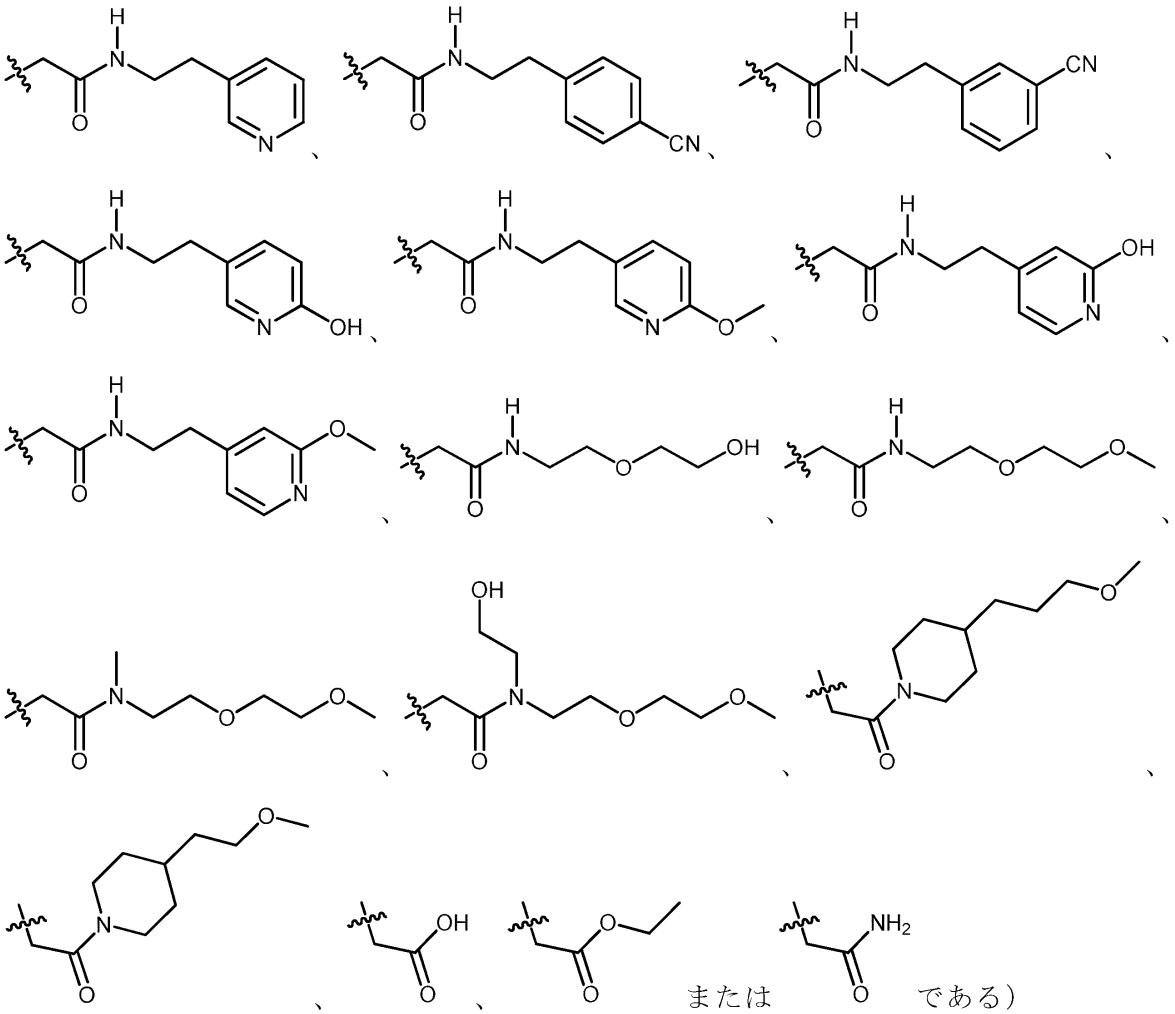
式ＶＩｇの別の実施形態では、式ＶＩｇの化合物は、化合物（式中
Ｒ１ｇは、２－ピリジルであり；
Ｒ５ｇは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、CH_2C（Ｏ）Ｒであり、Ｒは、NH_2、ＮＨアルキル、Ｎ（アルキル）$_2$、ピペリジン、ＯＨまたはＯアルキルである）
である。

【０５７０】

式ＶＩｇの別の実施形態では、式ＶＩｇの化合物は、化合物（式中
Ｒ１ｇは、ピリジニルであり；
Ｒ５ｇは、水素、フェニル、ピリジルまたは

【化１８１】



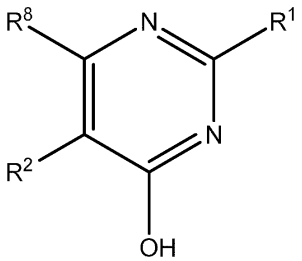


である。

【０５７１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＶＩＩ：

【化１８２】



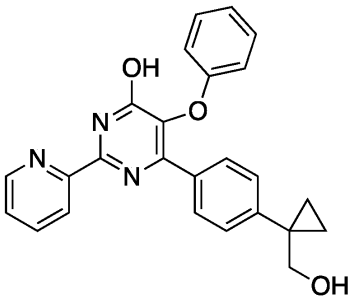
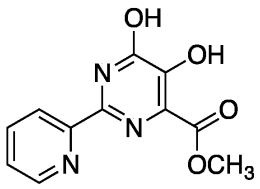
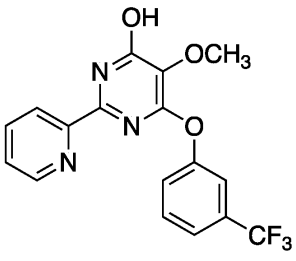
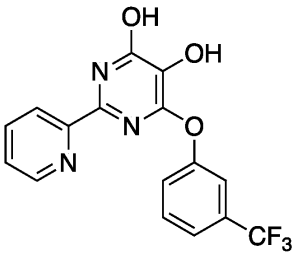
式ＶＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

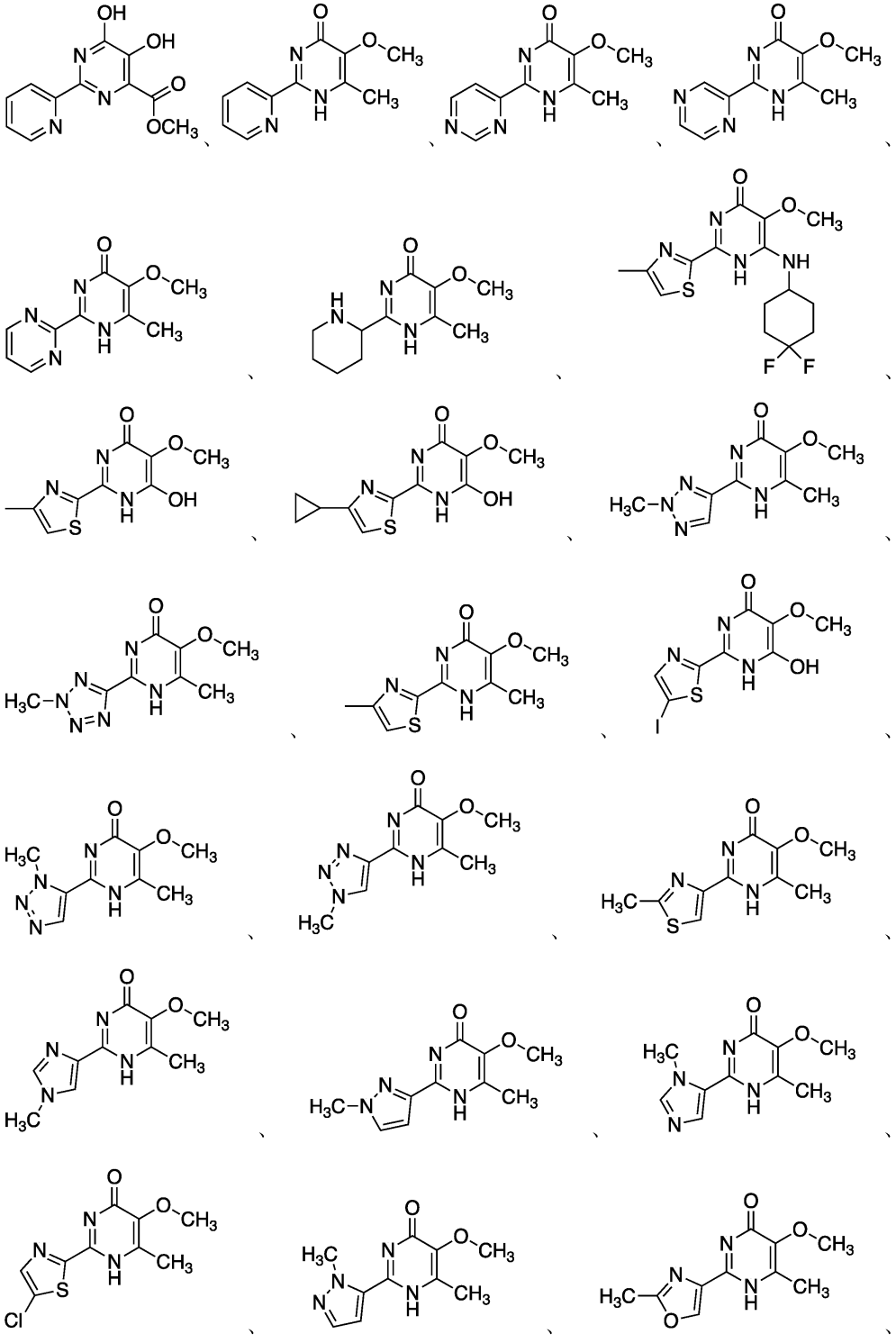
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテ

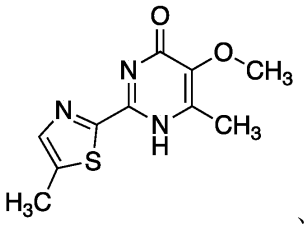
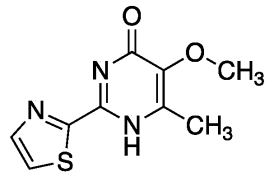
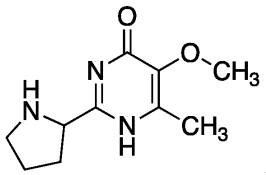
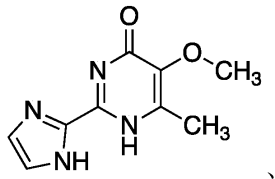
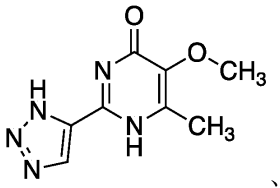
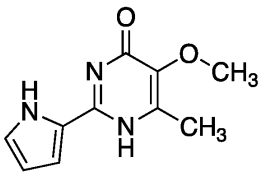
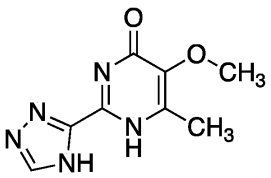
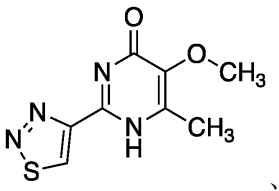
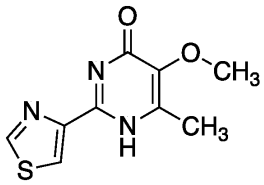
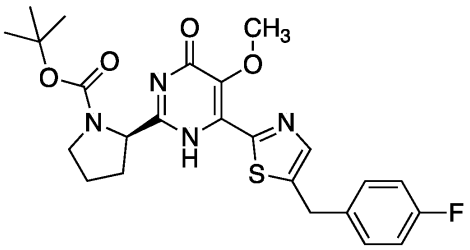
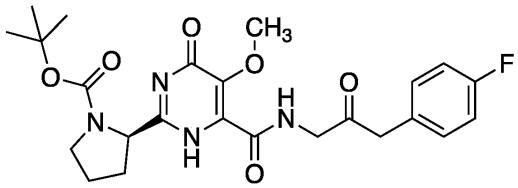
ロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
　R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
　R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
　R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　pは、０～２である）
のものである。
【０５７２】
　式ＶＩＩの別の実施形態では、式ＶＩＩの化合物は、化合物（式中
　R^{1a}は、ピリジニルであり；
　R^{2a}は、－Ｏアリール、Ｏアルキルまたは－ＯＨであり；
　R^{8a}は、Ｏアリール、ＣＯＯアルキルまたは非置換もしくは置換アリールである）
である。
【０５７３】
　一実施形態では、式ＶＩＩの化合物は：
【化１８３】


、

、

または


である。
【０５７４】
　一実施形態では、式ＶＩＩの化合物は、化合物が

【化１８４】



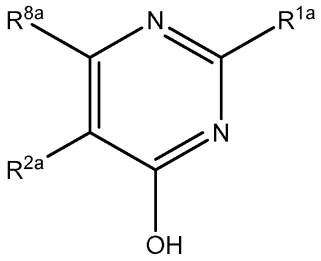

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、ま　た　は


ではないという条件で選択される。

【０５７５】

別の実施形態では、式ＶＩＩの化合物は、式ＶＩＩａの化合物：

【化１８５】



式ＶＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

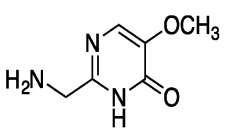
（式中、R^{1a}は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{2a}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7であり；

R^{8a}は、Ｈまたはアルキルであり；

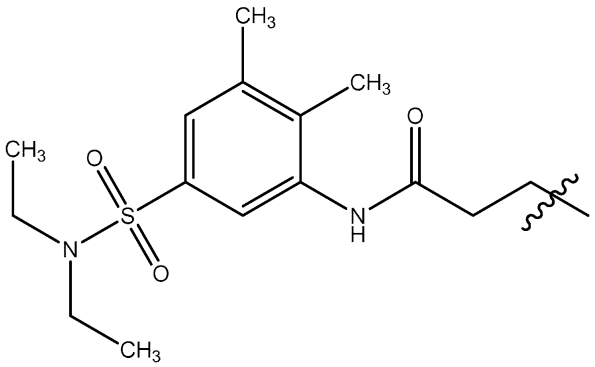
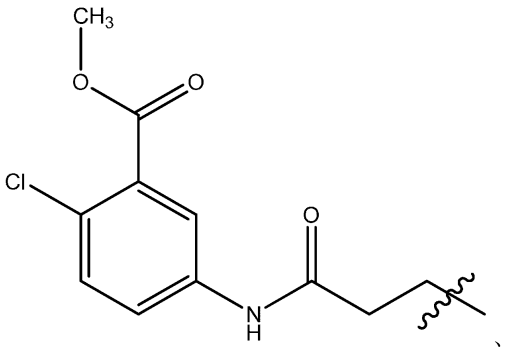
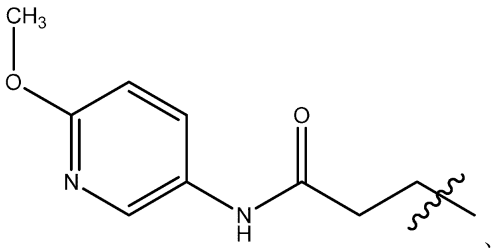
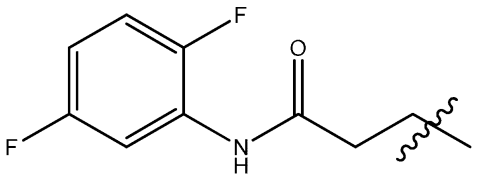
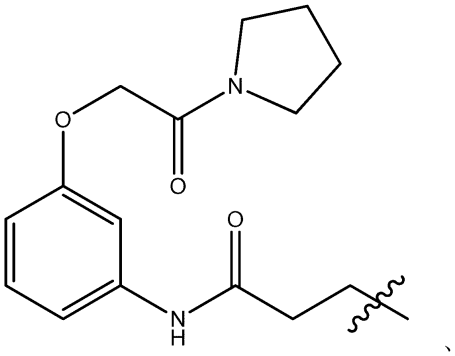
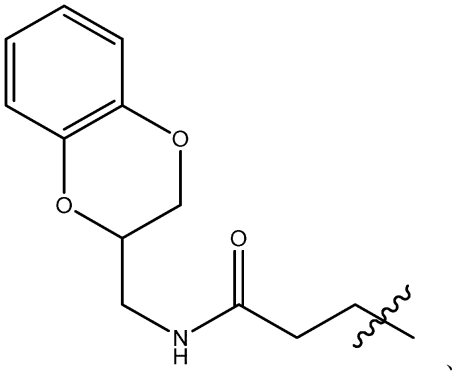
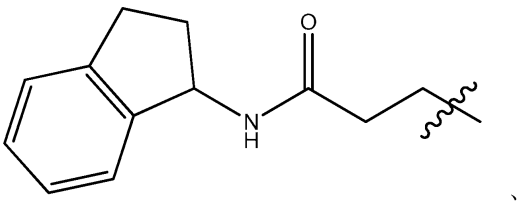
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

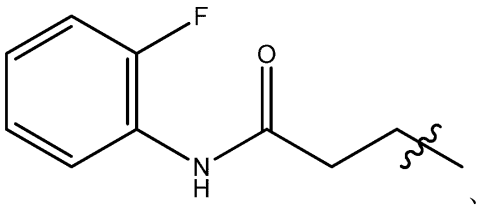
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
pは、０～２である）
である。
【０５７６】
式ＶＩＩａの別の実施形態では、
R^{1a}は、$CH_2NR^6R^7$であり；
R^{2a}は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、C（O）R^4、S（O）$_pR^4$、NR^5C（O）R^4、及びNR^6R^7であり；
R^{8a}は、Hまたはアルキルであり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、もしくはアリールカルボニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
pは、０～２である）
である。
【０５７７】
式ＶＩＩａの一実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は、
【化１８６】

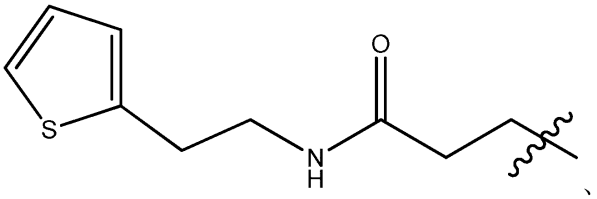


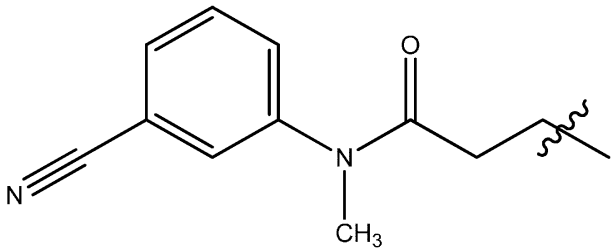
またはそのＨＣｌ塩である。
【０５７８】
式ＶＩＩａの別の実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は、化合物（式中
R^{1a}は、ピリジニルであり；
R^{2a}は、以下のうちの１つから選択され：

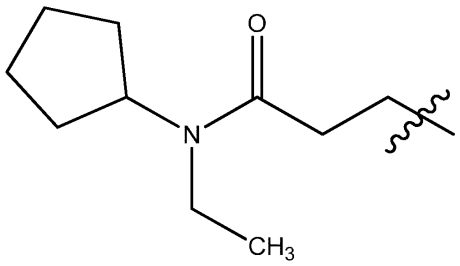
【化１８７】


、

、

、

、

、

、

、



、


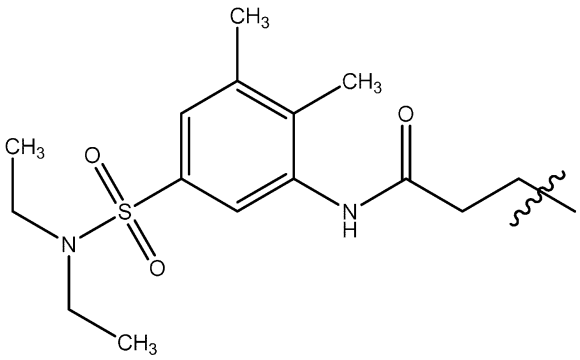
、


ま た は


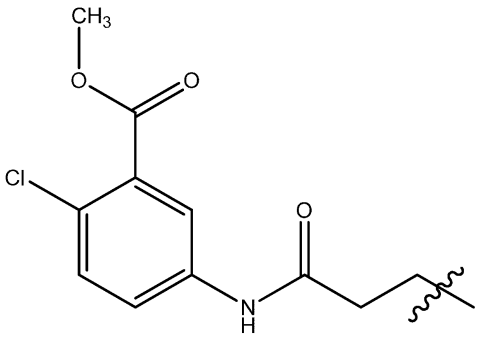
;

Ｒ^{8a}は、メチルである）
である。
【０５７９】
式ＶＩＩａの別の実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a}は、ピリジニルであり；
Ｒ^{2a}は、以下のうちの１つから選択され：

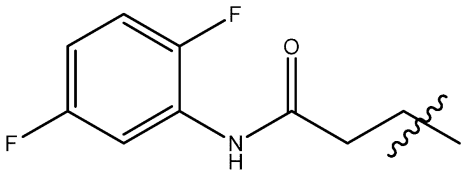
【化１８８】



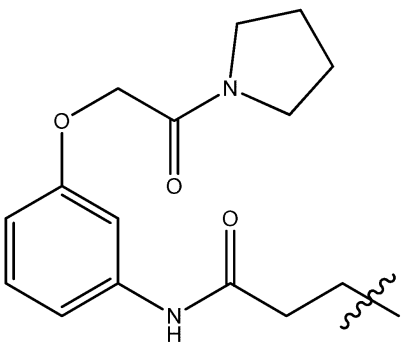
、



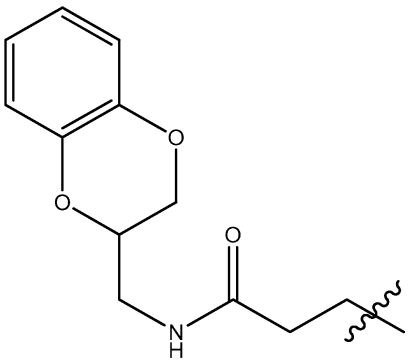
、



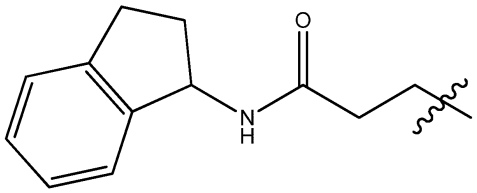
、



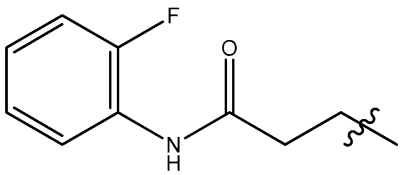
、



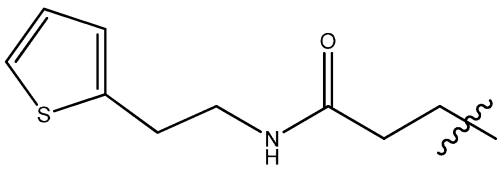
、



、

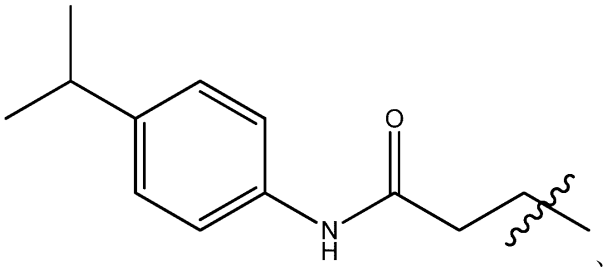


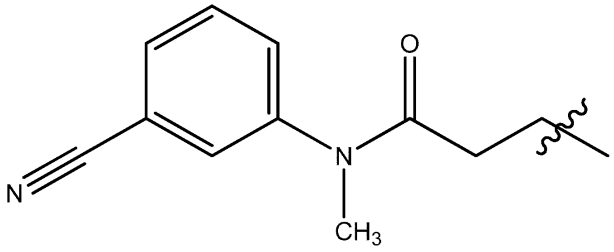
、

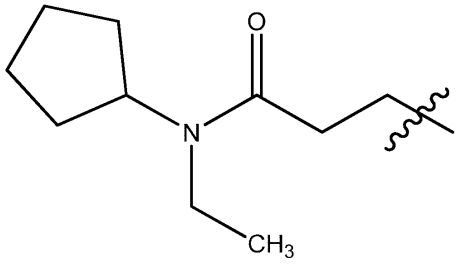


、

、

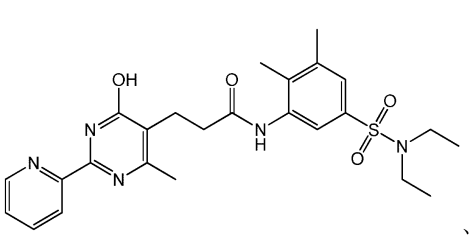
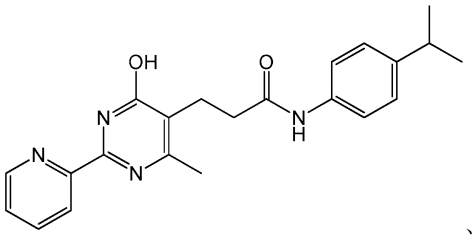
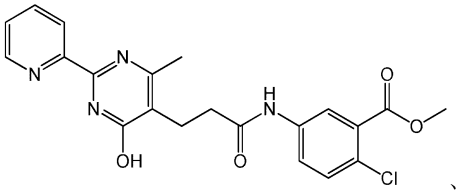
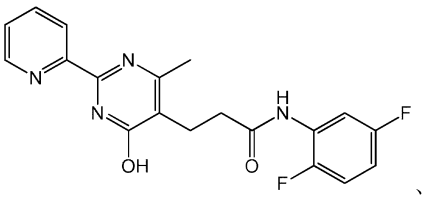
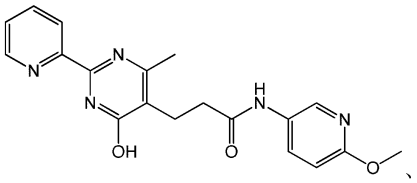
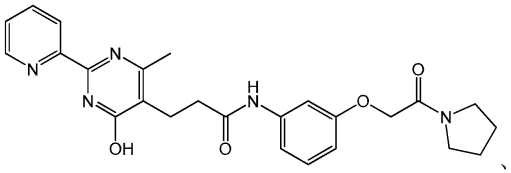
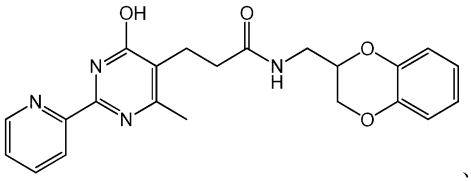
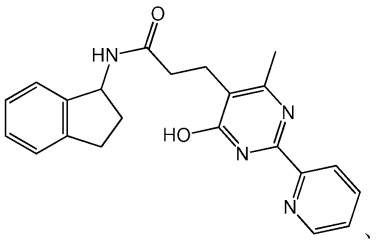
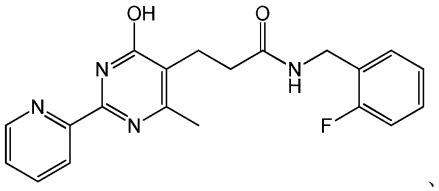
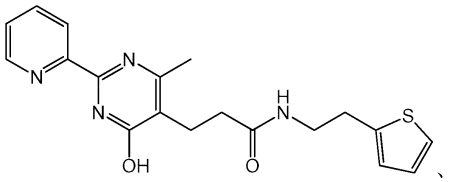
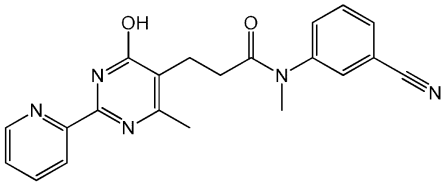
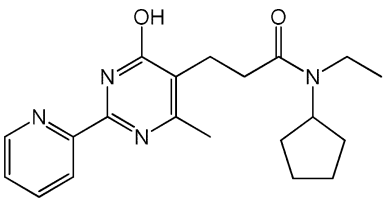

、


または


;

Ｒ^{8a}は、メチルである）
である。
【０５８０】
一実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は：

【化１８９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

または


である。

【０５８１】

式ＶＩＩａの別の実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は、化合物（式中

R^{1a}は、ピリジニルまたはイミダゾリルであり；

R^{2a}は、－Ｏアルキルであり；

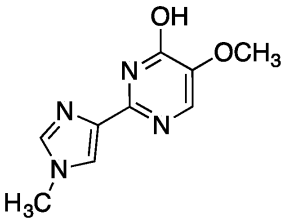
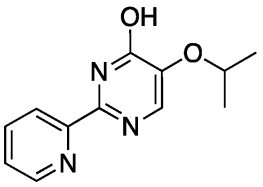
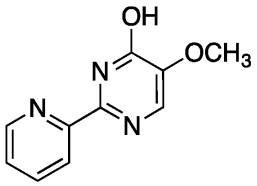
R^{8a}は、Ｈまたはアルキルである）

である。

【０５８２】

一実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は：

【化１９０】

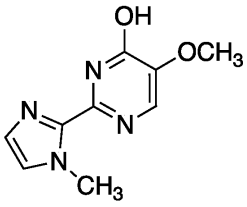
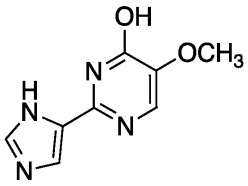

、

または


である。

【０５８３】

一実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は：

【化１９１】


または


である。

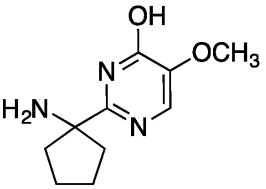
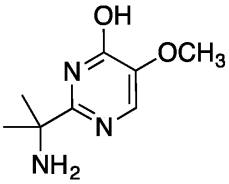
【０５８４】

式ＶＩＩａの別の実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は、化合物（式中
R^{1a}は、アミノアルキルまたはアミノシクロアルキルであり；
R^{2a}は、－Ｏアルキルであり；
R^{8a}は、Ｈまたはアルキルである）
である。

【０５８５】

一実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は：

【化１９２】

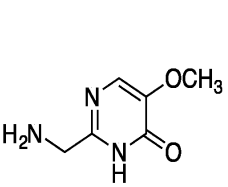
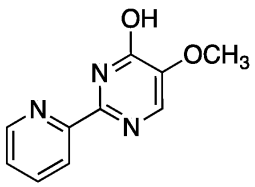
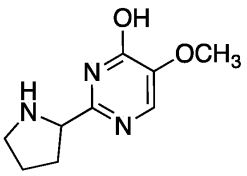
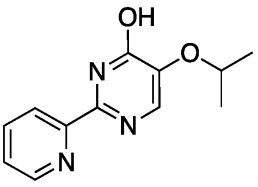
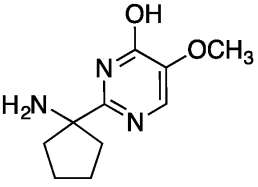
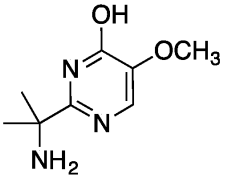

または


である。

【０５８６】

一実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は、化合物が

【化１９３】

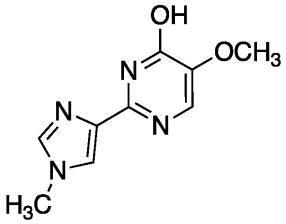

、

、

、

、

、または


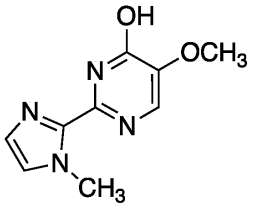
ではないという条件で選択される。

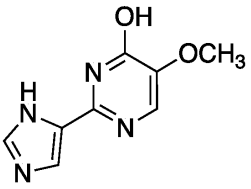
【０５８７】

一実施形態では、式ＶＩＩａの化合物は、化合物が

【化１９４】



、


、


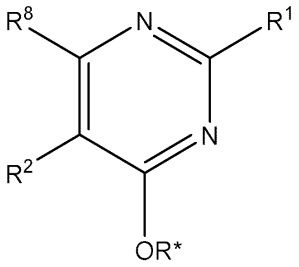
、または

ではないという条件で選択される。

【０５８８】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＶＩＩｔ：

【化１９５】



式ＶＩＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

R^*は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

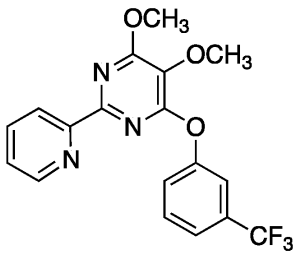
ｐは、０～２である）

のものである。

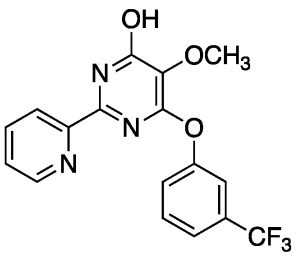
【０５８９】

一実施形態では、式ＶＩＩｔの化合物は、

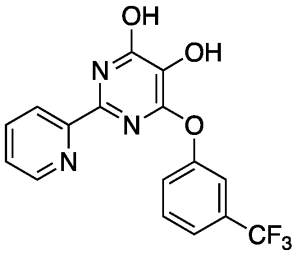
【化１９６】



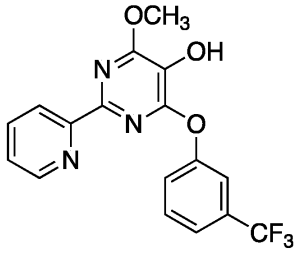
、



、



、または

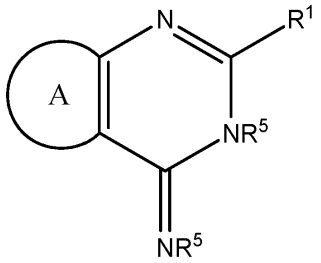


である。

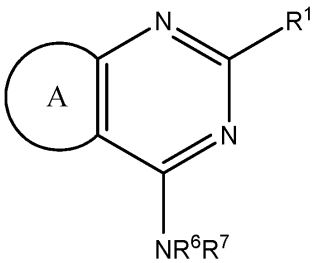
【０５９０】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂ：

【化１９７】



式ＶＩＩＩａ



式ＶＩＩＩｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

各R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキル

カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）

のものである。

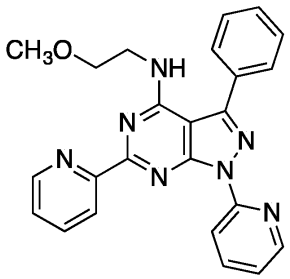
【０５９１】

式ＶＩＩＩａの一実施形態では、Ａは、ピラゾール環である。

【０５９２】

一実施形態では、式ＶＩＩＩａの化合物は、

【化１９８】

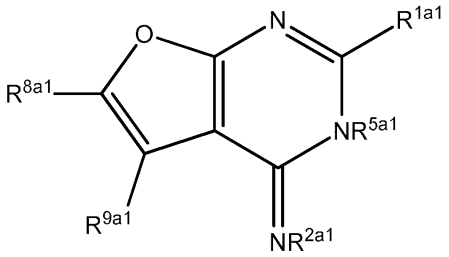


である。

【０５９３】

別の実施形態では、式ＶＩＩＩａの化合物は、式ＶＩＩＩａ１の化合物：

【化１９９】



式ＶＩＩＩａ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a1}は、Ｈ、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{2a1}は、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはアリールオキシであり；

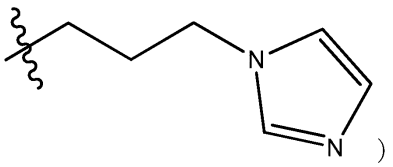
Ｒ^{8a1}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{9a1}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

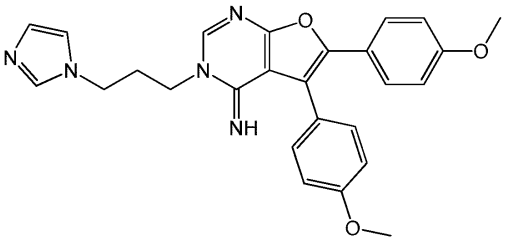
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5a1}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０５９４】
式ＶＩＩＩａ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩａ１の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1a1}は、Ｈであり；
Ｒ^{2a1}は、Ｈであり；
Ｒ^{8a1}は、フェニルであり、
フェニルは、メトキシで置換されており；
Ｒ^{9a1}は、フェニルであり、
フェニルは、メトキシで置換されており；
Ｒ^{5a1}は、以下に図示されている：
【化２００】

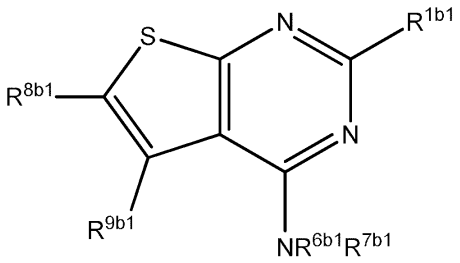


である。
【０５９５】
一実施形態では、式ＶＩＩＩａ１の化合物は：
【化２０１】



である。
【０５９６】
別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、式ＶＩＩＩｂ１の化合物：

【化２０２】



式ＶＩＩＩｂ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{１ｂ１}は、Ｈ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{８ｂ１}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{３}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４}、Ｓ（Ｏ）$_{ｐ}$Ｒ^{４}、ＮＲ^{５}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４}、またはＮＲ^{６}Ｒ^{７}であり；

Ｒ^{９ｂ１}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{３}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４}、Ｓ（Ｏ）$_{ｐ}$Ｒ^{４}、ＮＲ^{５}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４}、またはＮＲ^{６}Ｒ^{７}であり；

Ｒ^{３}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{４}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{６}Ｒ^{７}であり；

各Ｒ^{５}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；

Ｒ^{６}及びＲ^{７}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{６}及びＲ^{７}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｒ^{６ｂ１}及びＲ^{７ｂ１}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{６ｂ１}及びＲ^{７ｂ１}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２である）

である。

【０５９７】

式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

Ｒ^{１ｂ１}は、２－ピリジルであり；

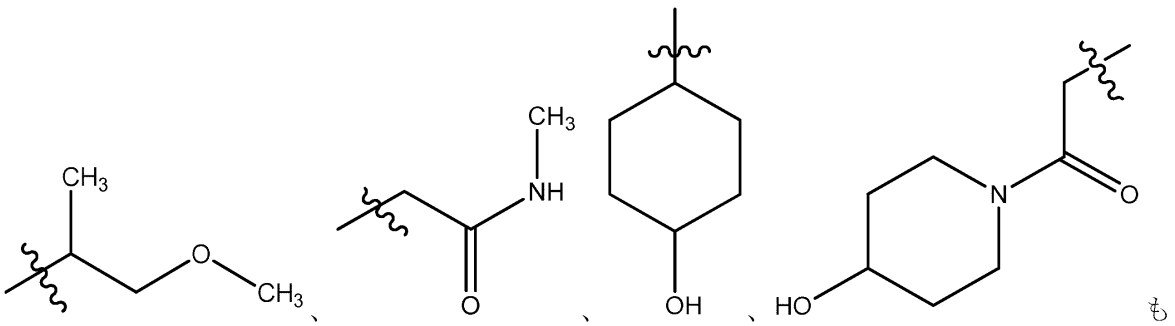
Ｒ^{８ｂ１}は、Ｈ、メチルまたはフェニルであり；

Ｒ^{９ｂ１}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{３}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４}、Ｓ（Ｏ）$_{ｐ}$Ｒ^{４}、ＮＲ^{５}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４}、またはＮＲ^{６}Ｒ^{７}であり；

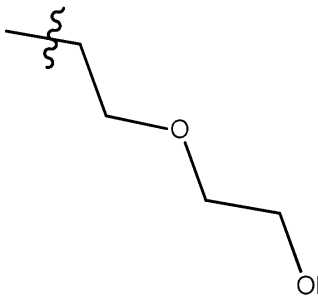
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
各R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R^{6b1}及びR^{7b1}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、もしくはアリールカルボニルから選択されるか、またはR^{6b1}及びR^{7b1}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
$NR^{6b1}R^{7b1}$は、ＮＨＭｅ、ＮＨＥｔ、ＮＨｎ－Ｐｒ、ＮＨベンジルまたはＮＨ－２－フェネチルではなく；
$NR^{6b1}R^{7b1}$は、R^{8b1}及びR^{9b1}が両方水素である場合、モルホリンではなく；
ｐは、０～２である）
である。
【０５９８】
式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、２－ピリジルであり；
R^{8b1}は、Ｈであり；
R^{9b1}は、置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、Ｃ（Ｏ）NR^6R^7であり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R^{6b1}及びR^{7b1}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、もしくはアリールカルボニルから選択されるか、またはR^{6b1}及びR^{7b1}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
$NR^{6b1}R^{7b1}$は、ＮＨＭｅ、ＮＨＥｔ、ＮＨｎ－Ｐｒ、$NHCH_2CH_2OH$、フェニル環上で任意に置換されたＮＨベンジル、またはフェニル環上で任意に置換されたＮＨ－２－フェネチルではなく；
$NR^{6b1}R^{7b1}$は、R^{8b1}及びR^{9b1}が両方水素である場合、モルホリンではない）
である。
【０５９９】
式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

R^{1b1}は、H、メチル、またはピリジニルであり；
R^{8b1}は、Hまたはメチルであり；
R^{9b1}は、Hまたはフェニルであり、
フェニルは、メトキシから選択される１または２個の置換基で任意に置換されており；
各R^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
R^{6b1}及びR^{7b1}は、独立して、H、メチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、ヒドロキシエチル、モルホリニルエチル、フラニルメチル、もしくは以下のうちの１つから選択され：

【化２０３】



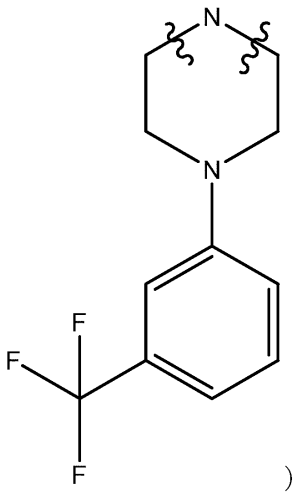
、 、 、 、 も



しくは ；または

R^{6b1}及びR^{7b1}は、以下に図示されるように、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する

【化２０４】



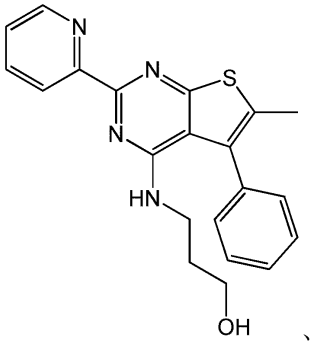
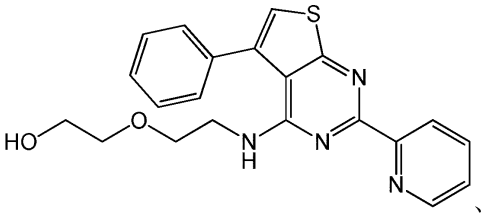
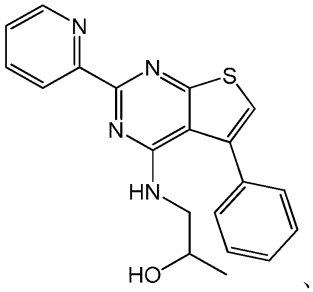
）

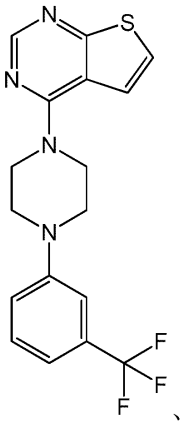
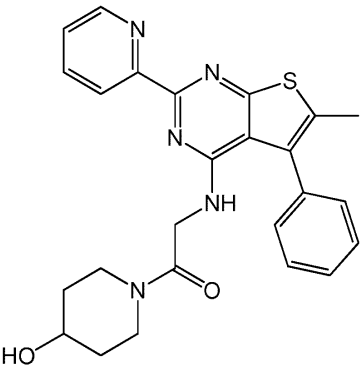
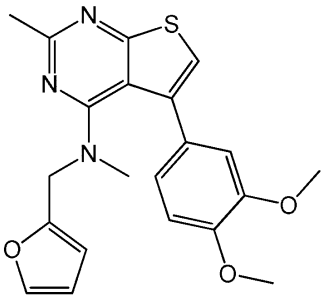
である。

【０６００】

一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

【化２０５】


、

、

、


、

または


である。

【０６０１】

式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

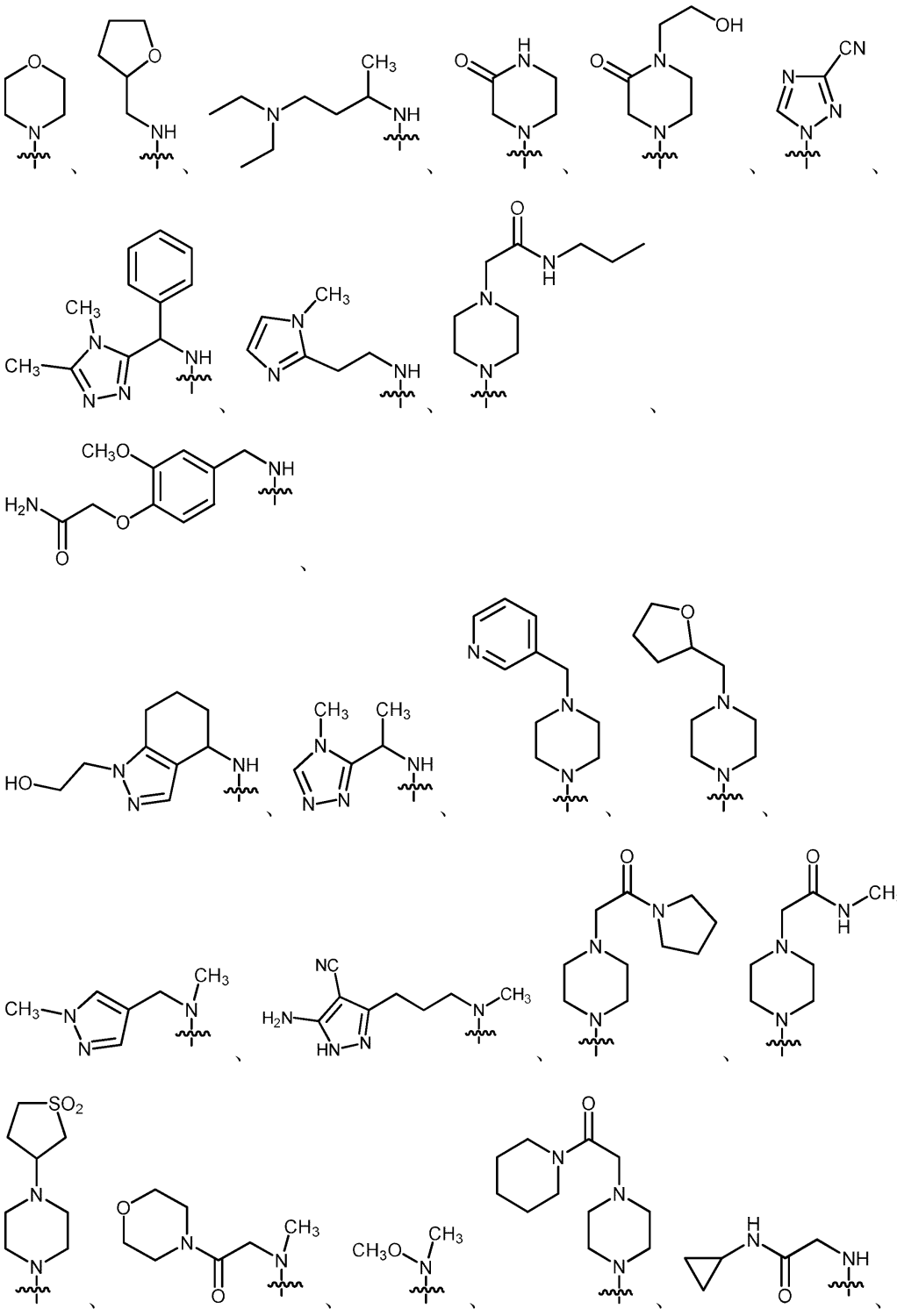
R^{1b1}は、ピリジニルであり；

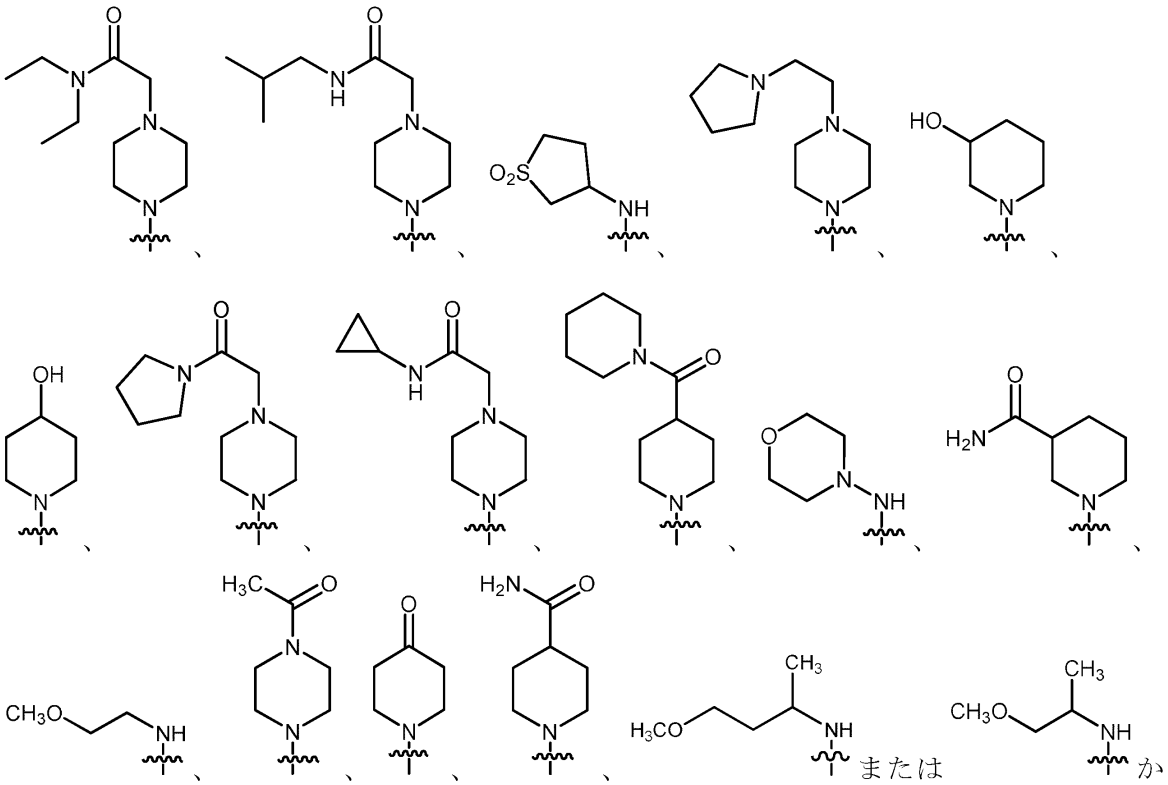
R^{8b1}は、Ｈ、メチルまたはフェニルであり；

R^{9b1}は、Ｈ、ブロモまたはフェニルであり；

$NR^{6b1}R^{7b1}$は、

【化２０６】





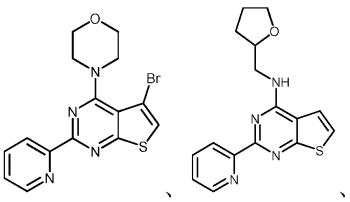
から選択され；

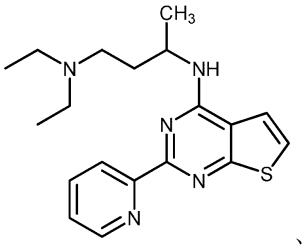
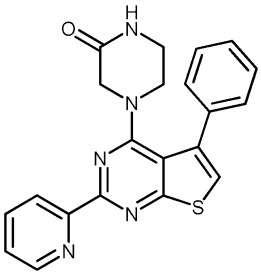
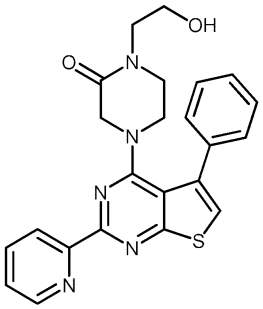
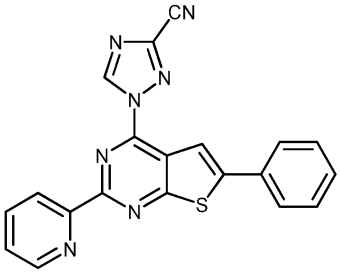
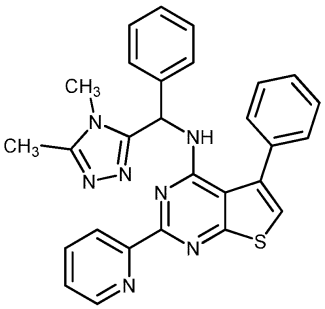
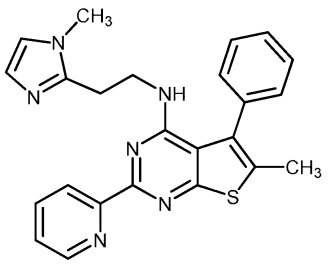
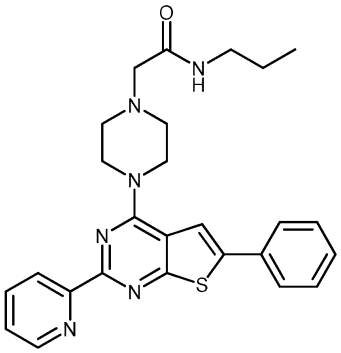
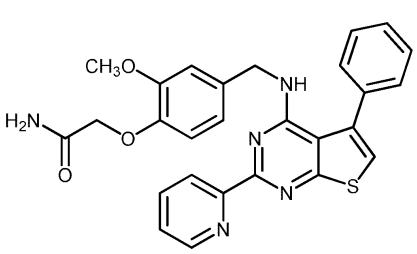
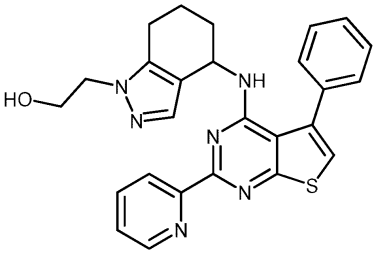
ＮＲ^{6b1}Ｒ^{7b1}は、Ｒ^{8b1}及びＲ^{9b1}が両方水素である場合、モルホリンではない）
である。

【０６０２】

一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

【化２０７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

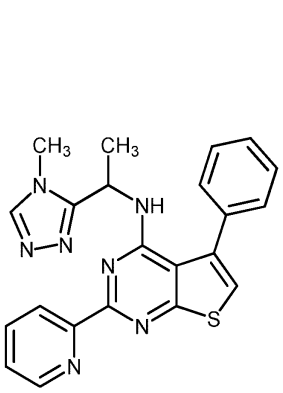
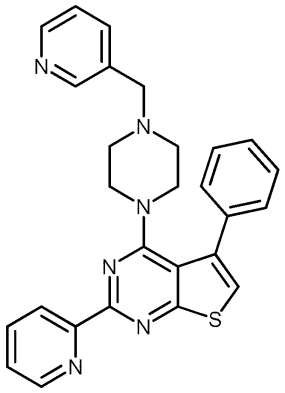
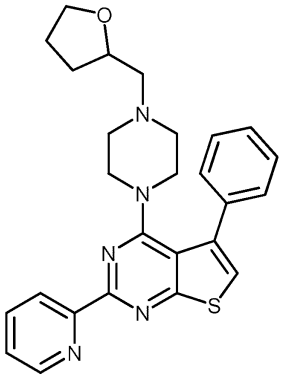
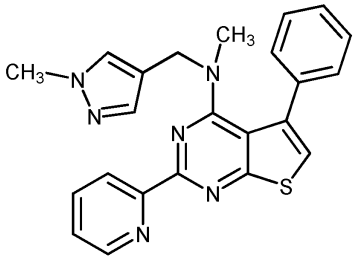
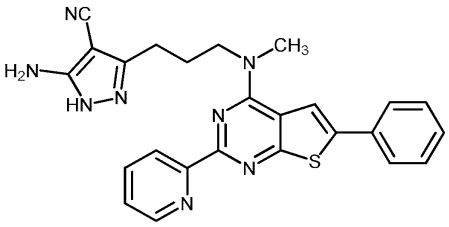
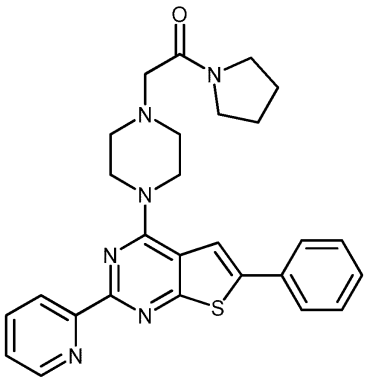
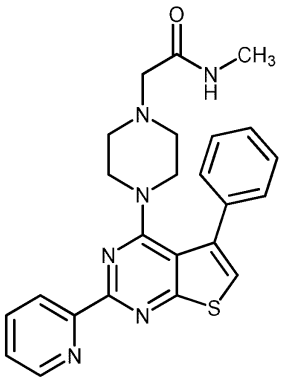
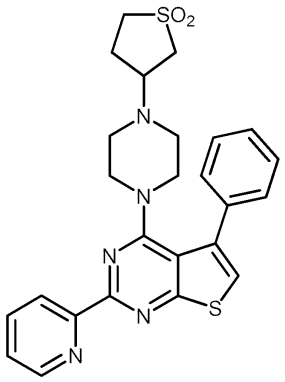
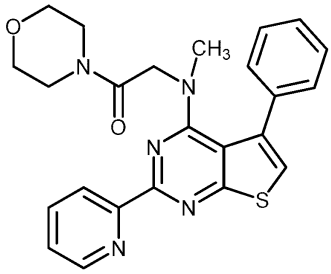
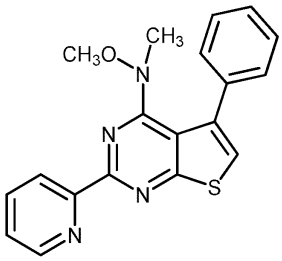
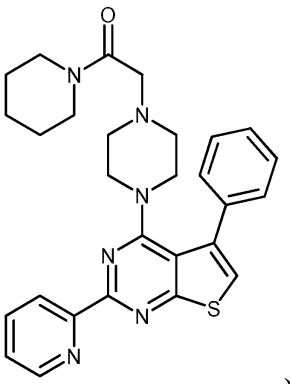
10

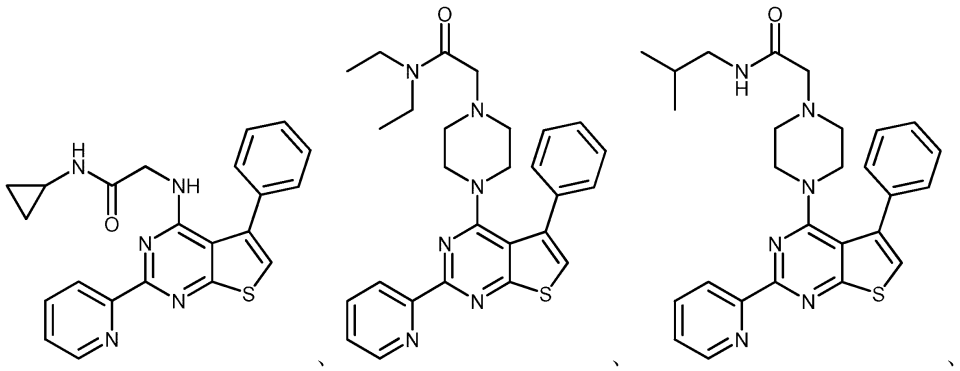
20

30

40

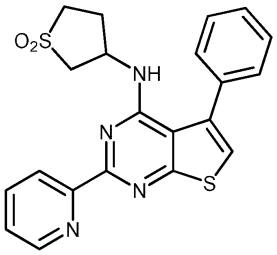
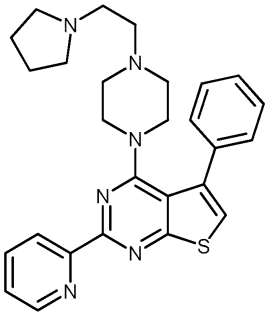
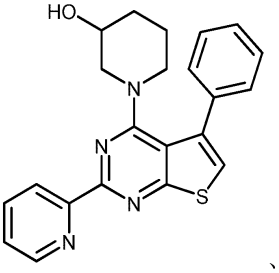
50

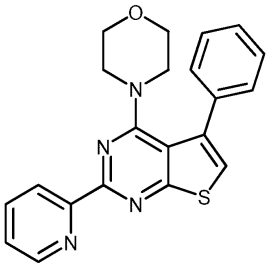
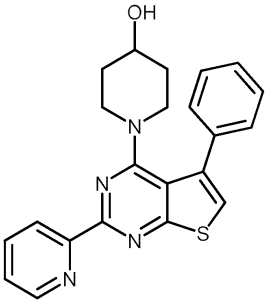
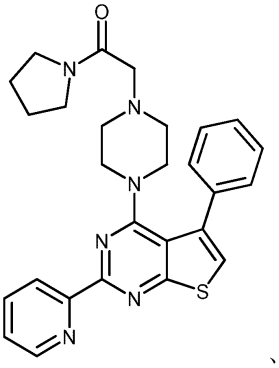

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

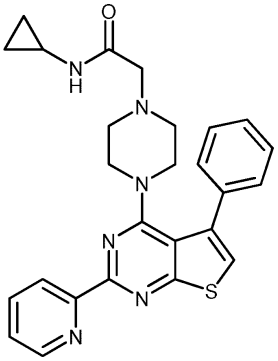
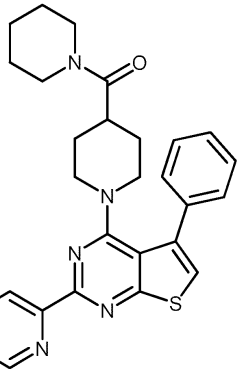
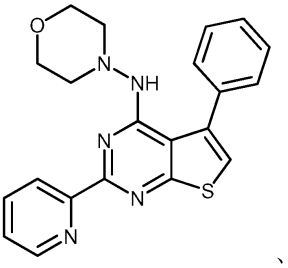

、

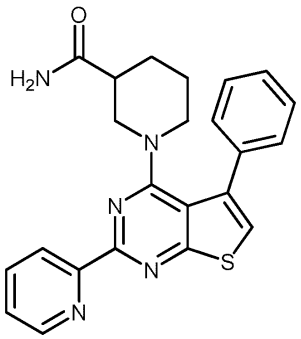
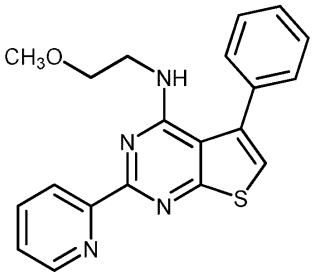
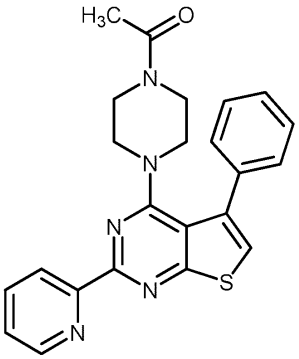
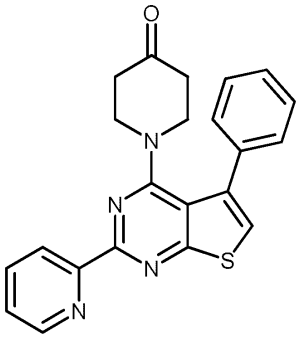
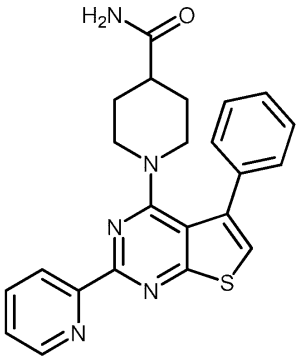
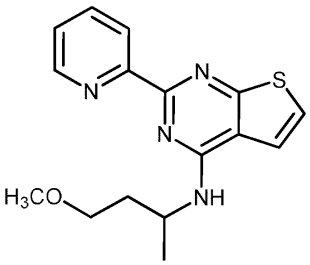
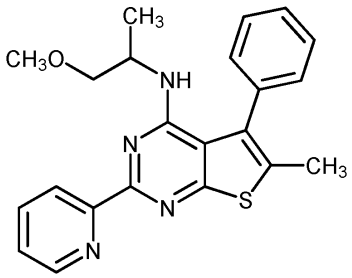
、

、


、

、

、


、

、

、


、

、

、


、

、

、

、

、

、または


である。

【０６０３】

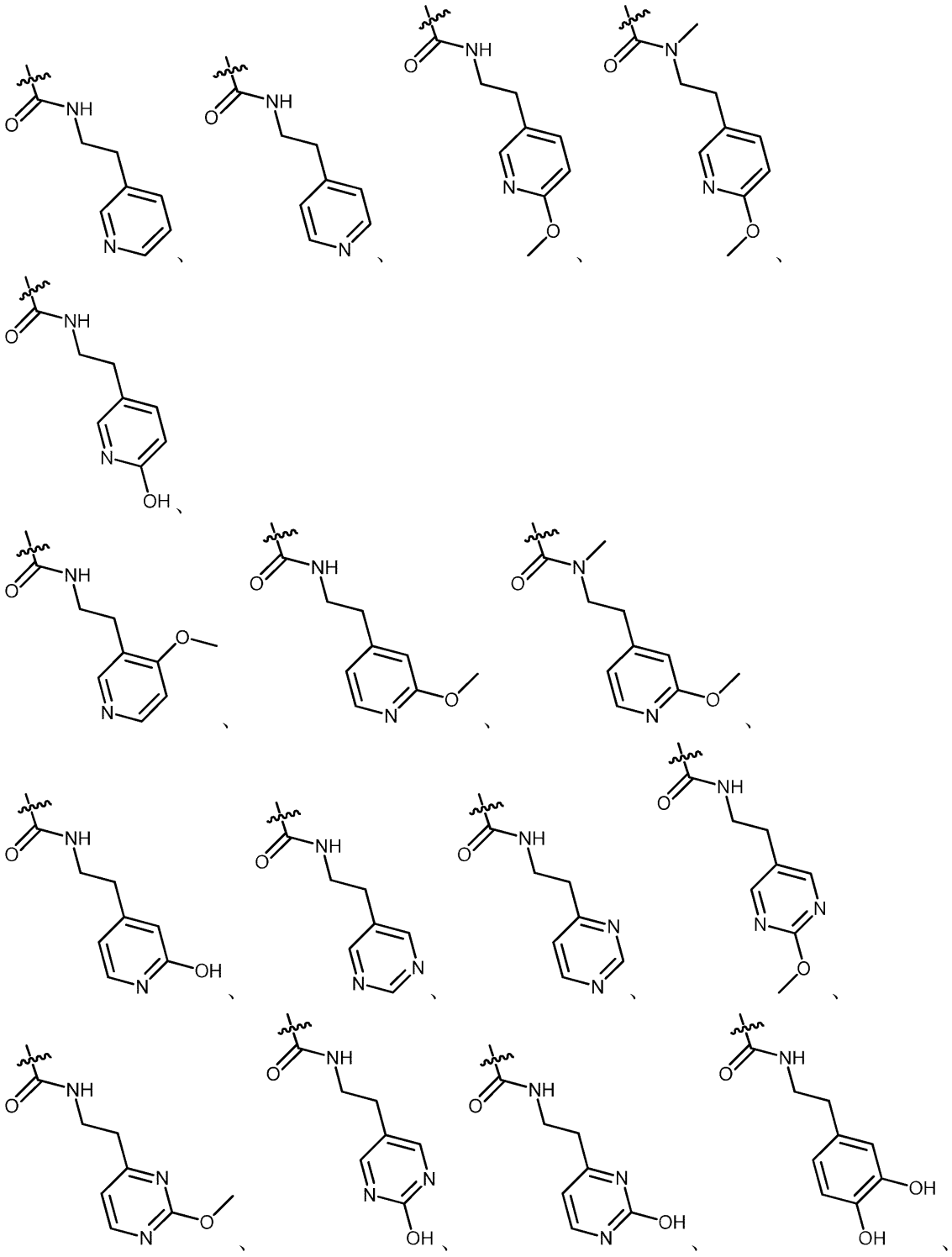
式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

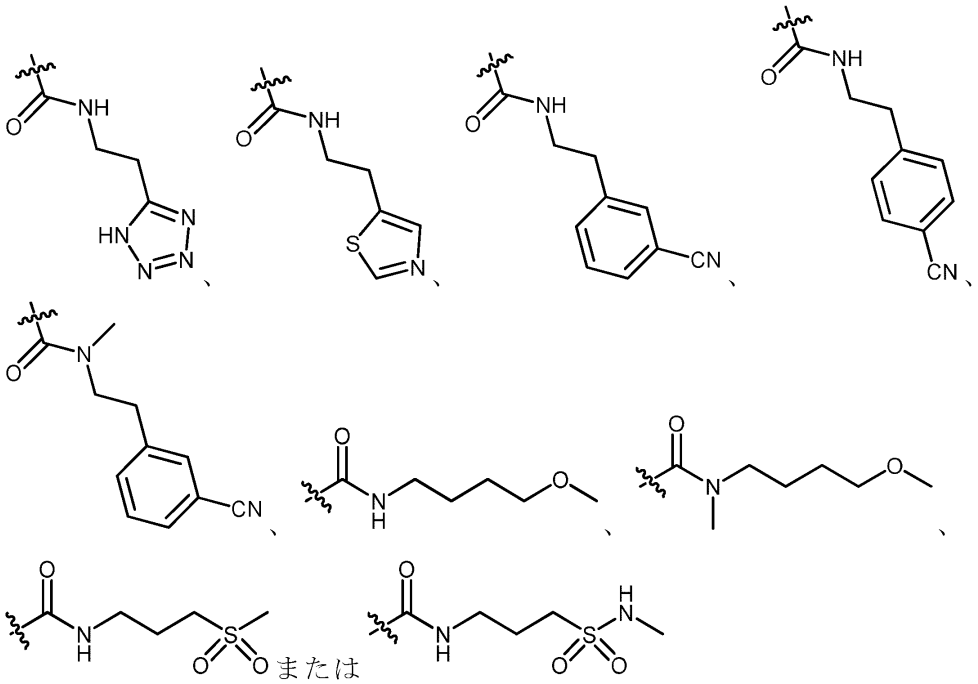
R^{1b1}は、ピリジニルであり；

R^{8b1}は、Ｈ、メチルまたはフェニルであり；

R^{9b1}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；かつ

【化２０８】

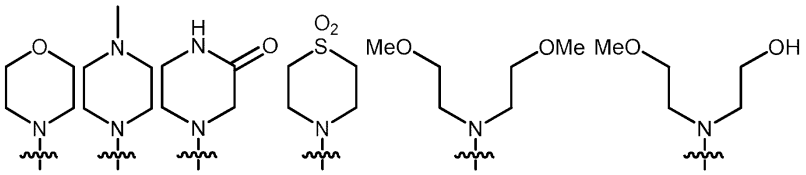




から選択され；

ＮＲ^{６ｂ１}Ｒ^{７ｂ１}は、

【化２０９】



から選択される）

である。

【０６０４】

式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

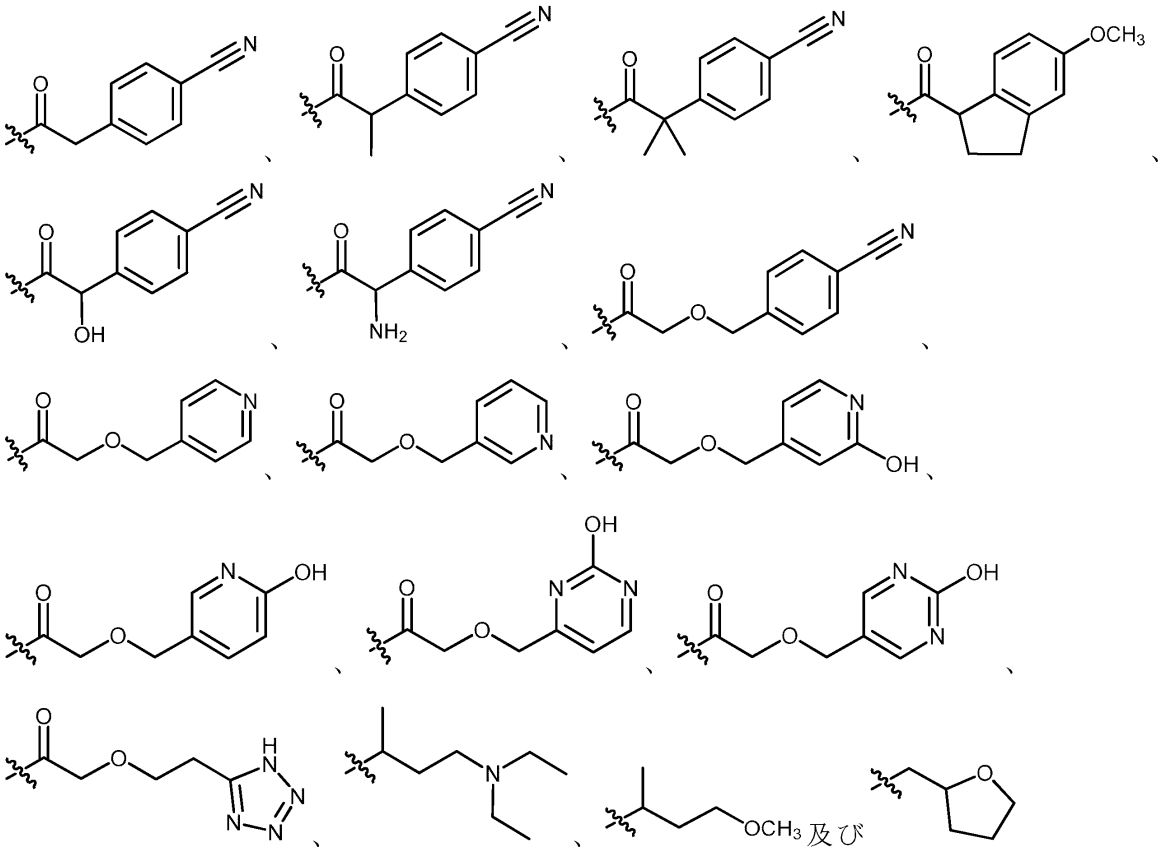
Ｒ^{１ｂ１}は、ピリジニルであり；

Ｒ^{８ｂ１}は、Ｈであり；

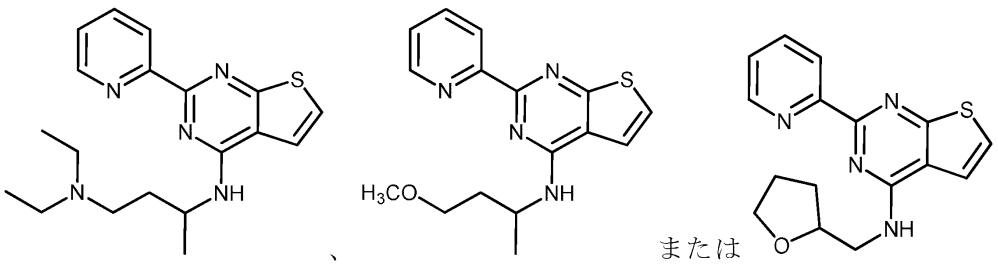
Ｒ^{９ｂ１}は、Ｈであり；

Ｒ^{６ｂ１}及びＲ^{７ｂ１}は、独立して、Ｈ、

【化２１０】

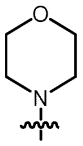


から選択される）
である。
【０６０５】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：
【化２１１】



である。
【０６０６】
式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中
R^{1b1}は、ピリジニルまたはメトキシピリジニルであり；
R^{8b1}は、Ｈであり；
R^{9b1}は、Ｈ、ブロモ、クロロ、シアノ、トリフルオロメチルまたはフェニルであり；
$NR^{6b1}R^{7b1}$は、

【化２１２】



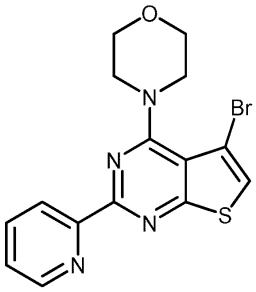
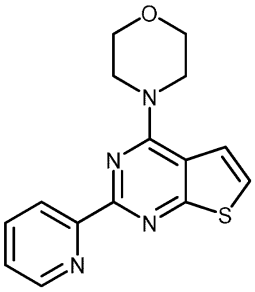
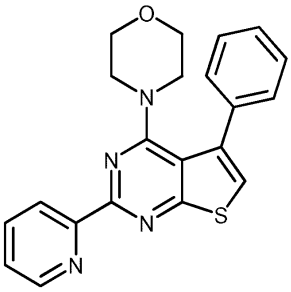
である）

である。

【０６０７】

一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

【化２１３】


、

、または


である。

【０６０８】

式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

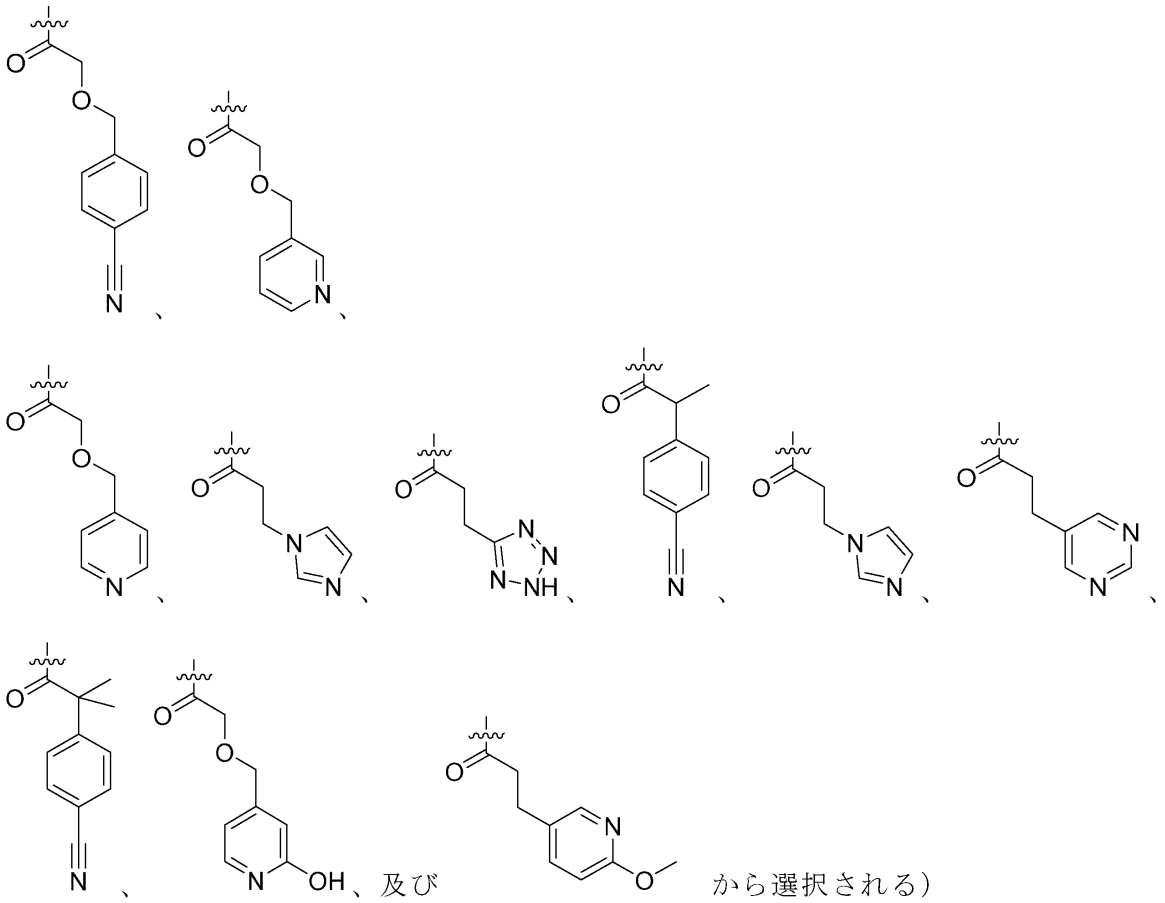
R^{1b1}は、ピリジニルであり；

R^{8b1}は、Ｈであり；

R^{9b1}は、Ｈであり；

R^{6b1}及びR^{7b1}は、独立して、Ｈ、

【化２１４】

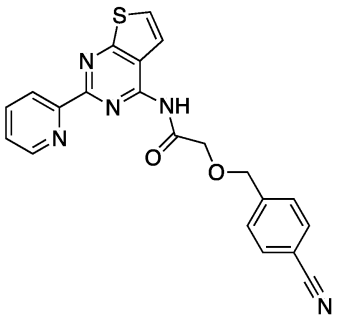
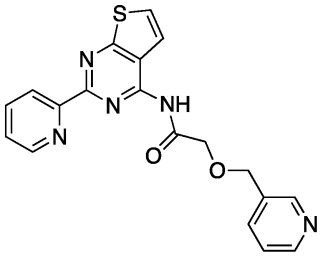
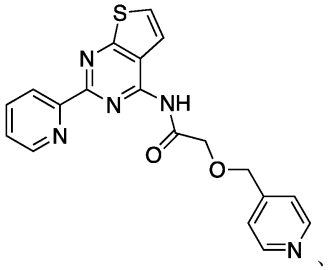
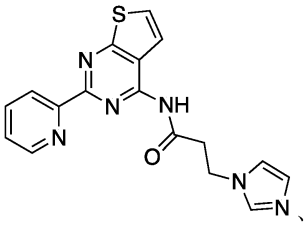
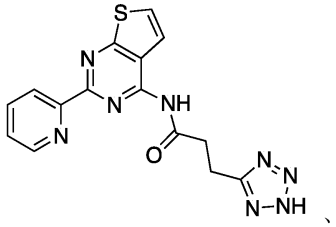
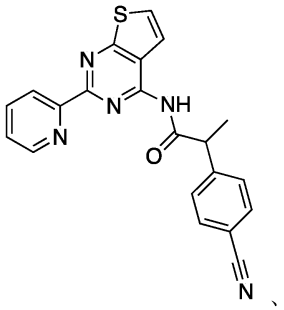
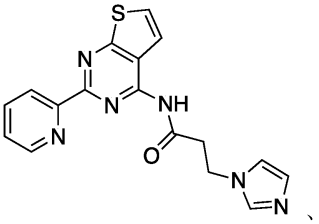
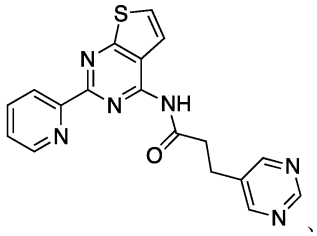
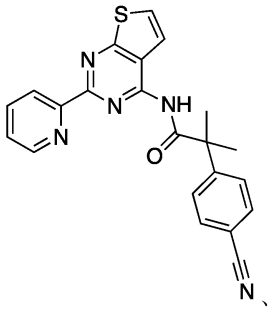
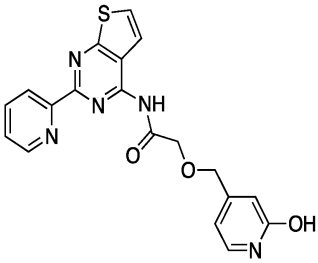
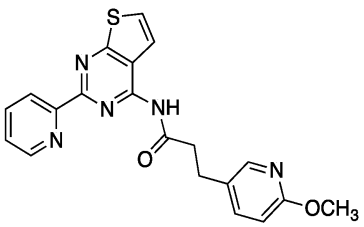


である。

【０６０９】

一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

【化２１５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

または


である。

【０６１０】

式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

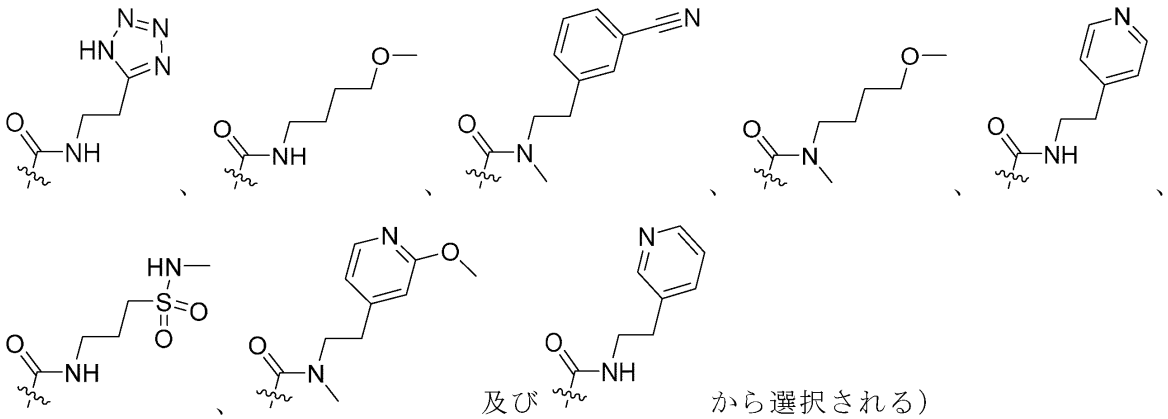
R^{1b1}は、ピリジニルであり；

R^{8b1}は、Ｈであり；

$NR^{6b1}R^{7b1}$は、モルホリノまたは－Ｎ（$CH_2CH_2OCH_3$）$_2$であり；

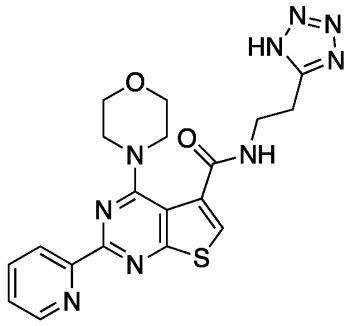
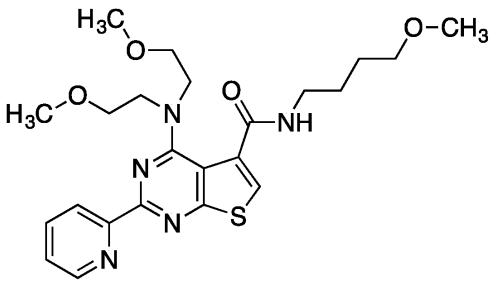
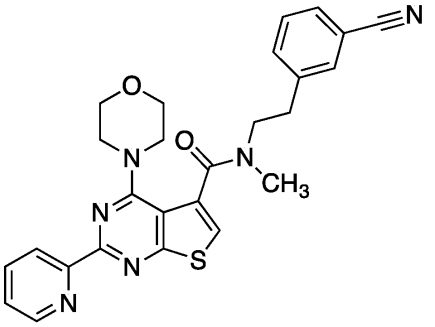
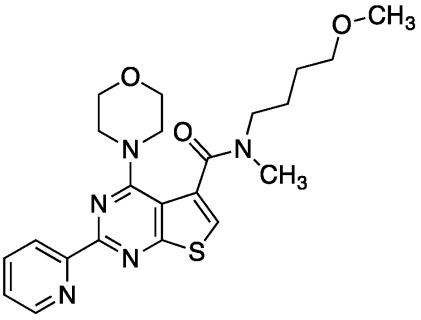
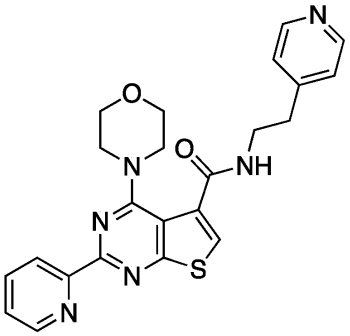
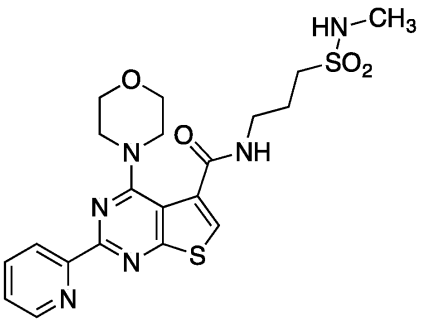
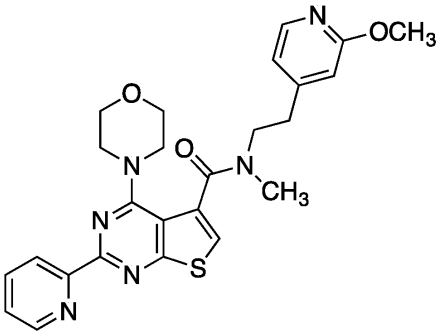
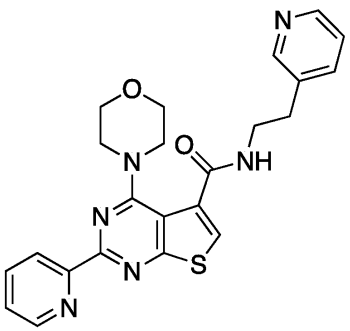
R^{9b1}は、－Ｃ（Ｏ）NR^6R^7であり；

【化２１６】



である。一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

【化２１７】


、

、

、

、

、

、

、または


である。

【０６１１】

式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

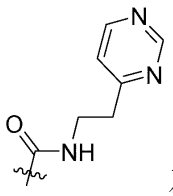
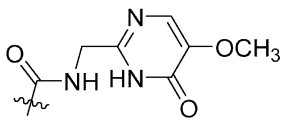
R^{1b1}は、ピリジニルであり；

R^{8b1}は、Ｈであり；

$NR^{6b1}R^{7b1}$は、NH_2、モルホリノまたは－Ｎ（$CH_2CH_2OCH_3$）$_2$であり；

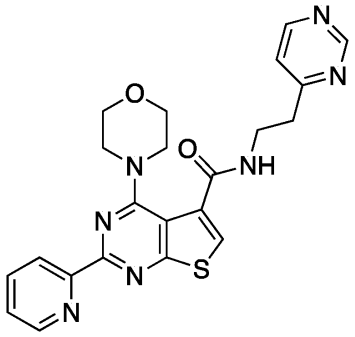
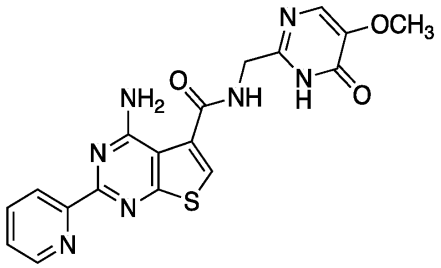
R^{9b1}は、－Ｃ（Ｏ）NR^6R^7であり；

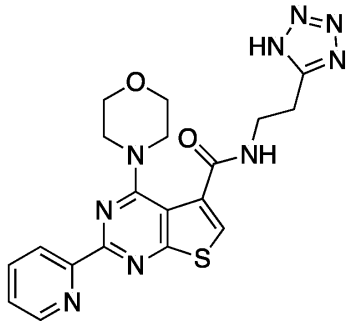
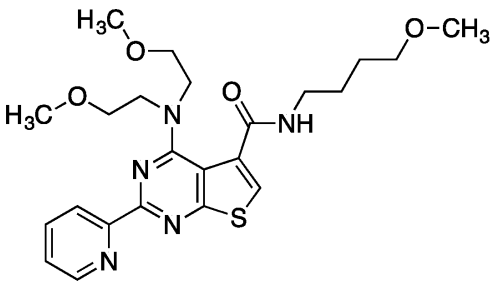
【化２１８】

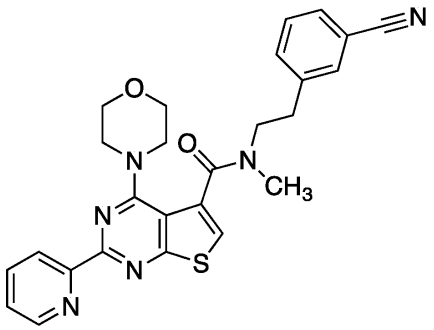
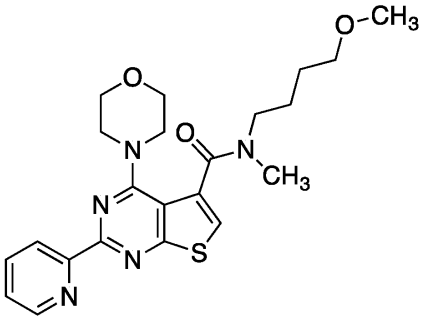


及び から選択される）

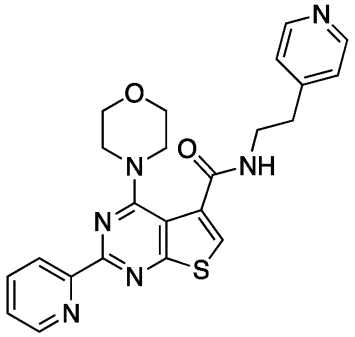
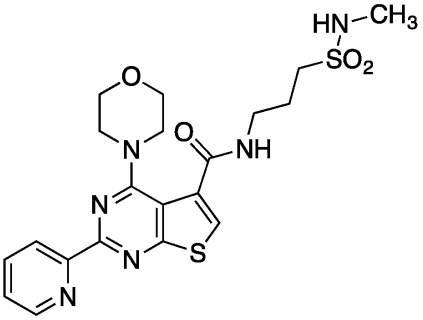
である。一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

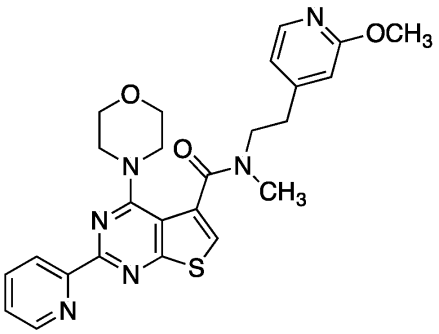
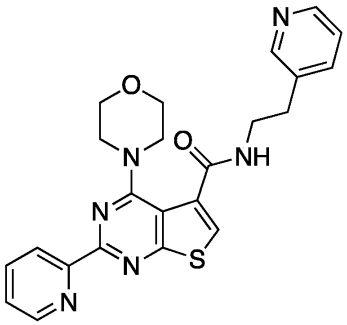
【化２１９】


または 


、 
、


、 
、


、 
、


、または


である。

【０６１２】

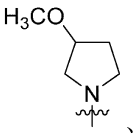
式ＶＩＩＩｂ１の別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物（式中

R^{1b1}は、ピリジニル、Ｎ－メチル－イミダゾリルであり；

R^{8b1}は、ピリミジニル、フェニル、ピリミジニル、メチル、テトラヒドロピラニルであり；

$NR^{6b1}R^{7b1}$は、

【化２２０】


、

モルホリノ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－ｃＰｒ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$であり；

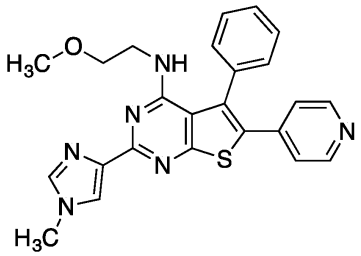
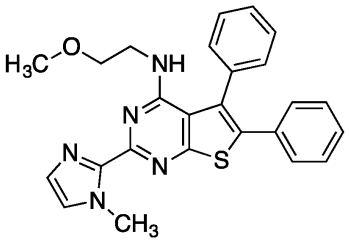
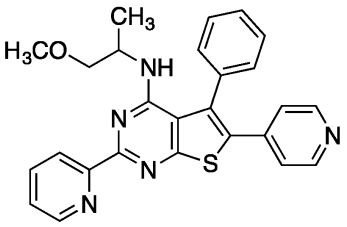
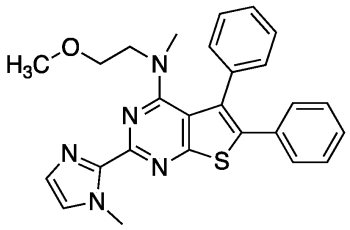
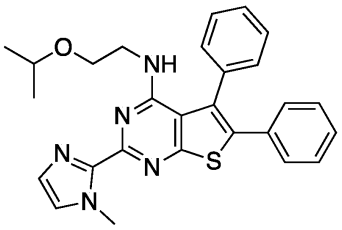
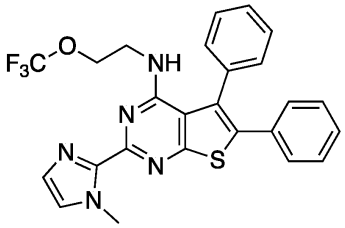
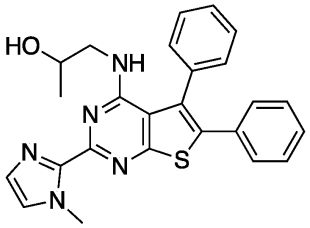
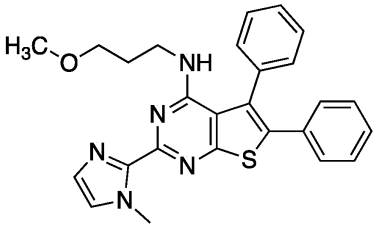
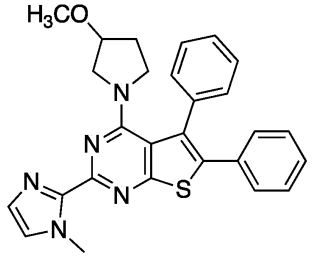
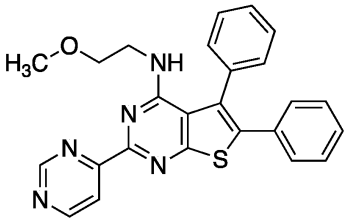
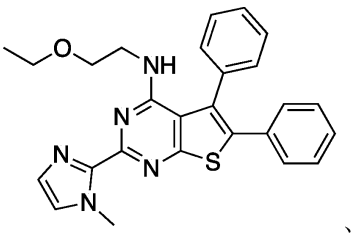
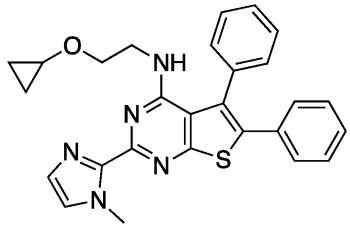
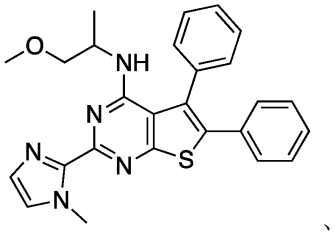
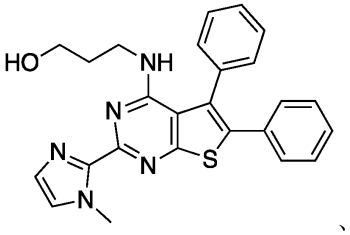
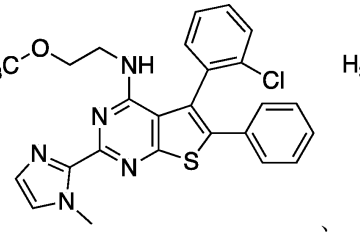
R^{9b1}は、ピリジルまたはフェニルである）

である。

【０６１３】

一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

【化２２１】


、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

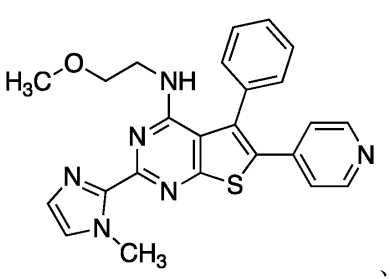
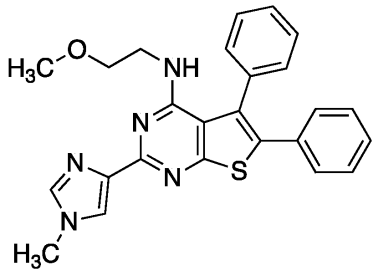
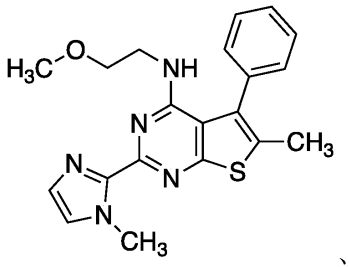
10

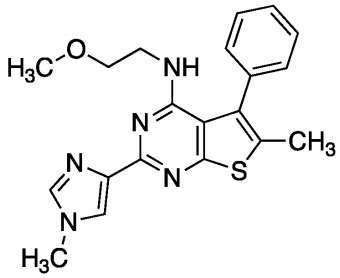
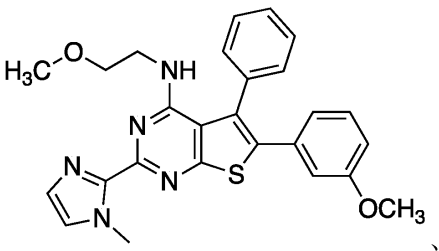
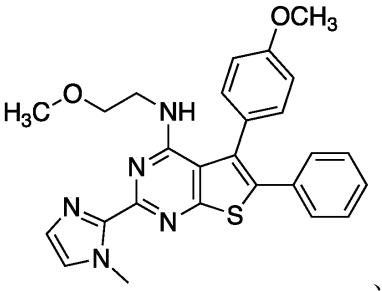
20

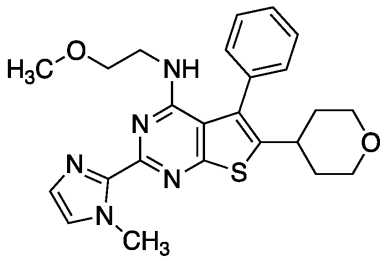
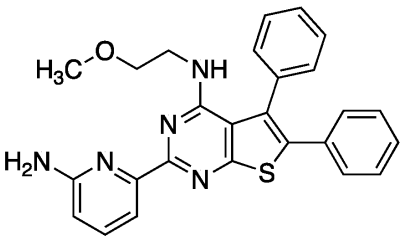
30

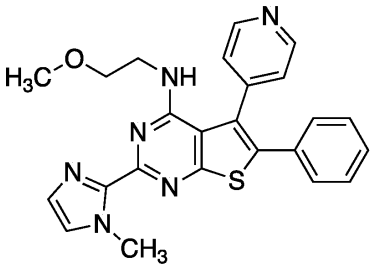
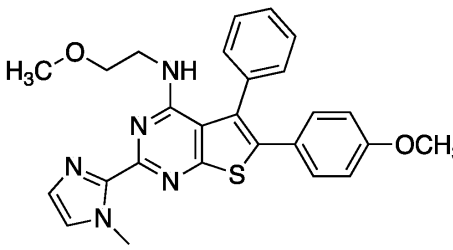
40

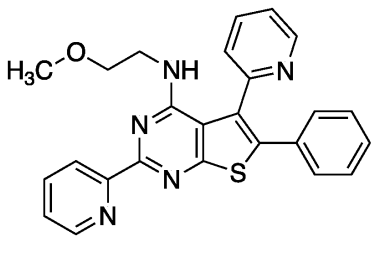
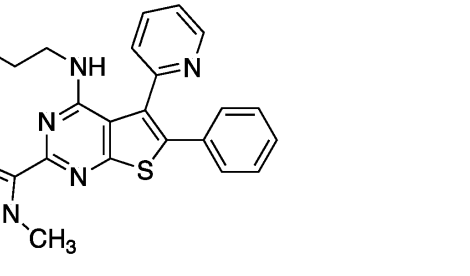
50

 、  、  、

 、  、  、

 、  、

 、  、

 、  、

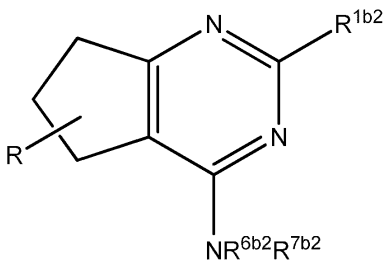
、または

である。

【０６１４】

別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、式ＶＩＩＩｂ２の化合物：

【化２２２】



式ＶＩＩＩｂ２

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1b2}は、Ｈ、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{6b2}及びＲ^{7b2}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6b2}及びＲ^{7b2}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

Ｒは、Ｈまたはアルキルから独立して選択される０～６個の置換基からなり得る）

である。

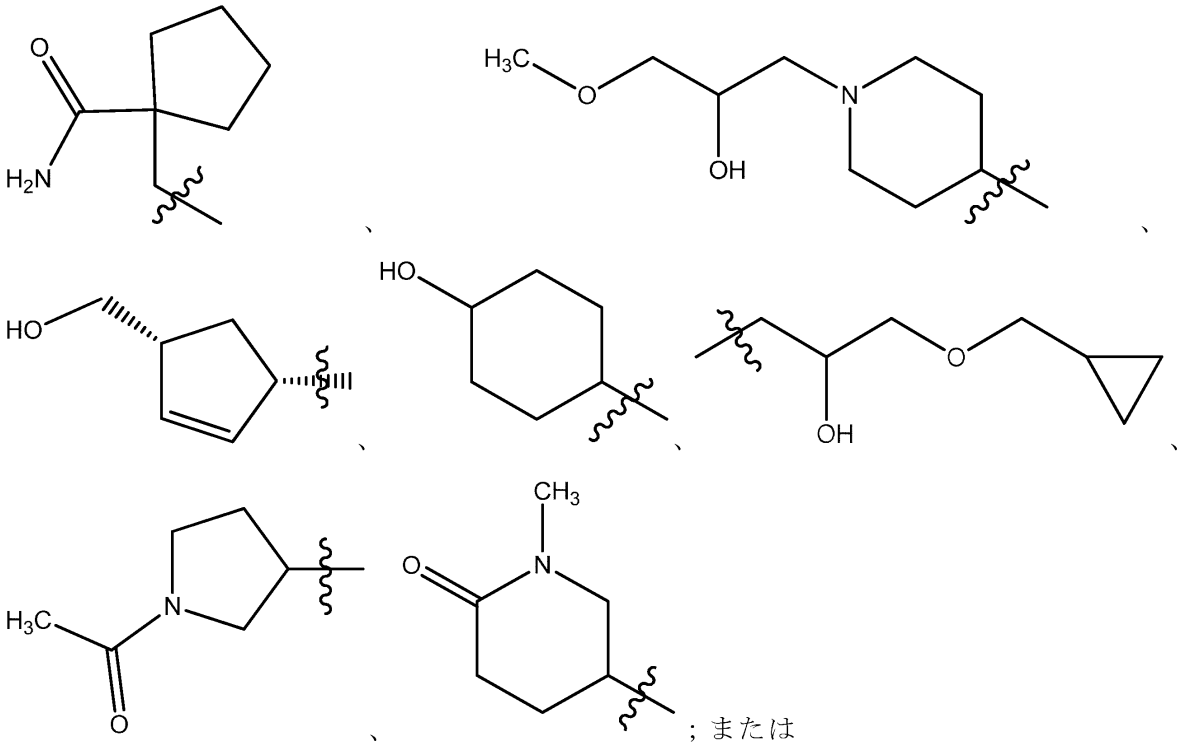
【０６１５】

別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、化合物（式中

Ｒ^{1b2}は、ピリジニルであり；

Ｒ^{6b2}及びＲ^{7b2}は、独立して、以下のうちの１つから選択され：

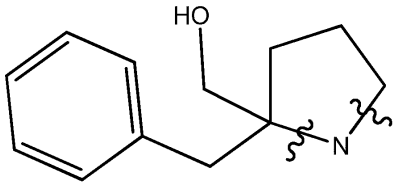
【化２２３】



；または

Ｒ^{6b2}及びＲ^{7b2}は、以下に図示されるように、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し、

【化２２４】

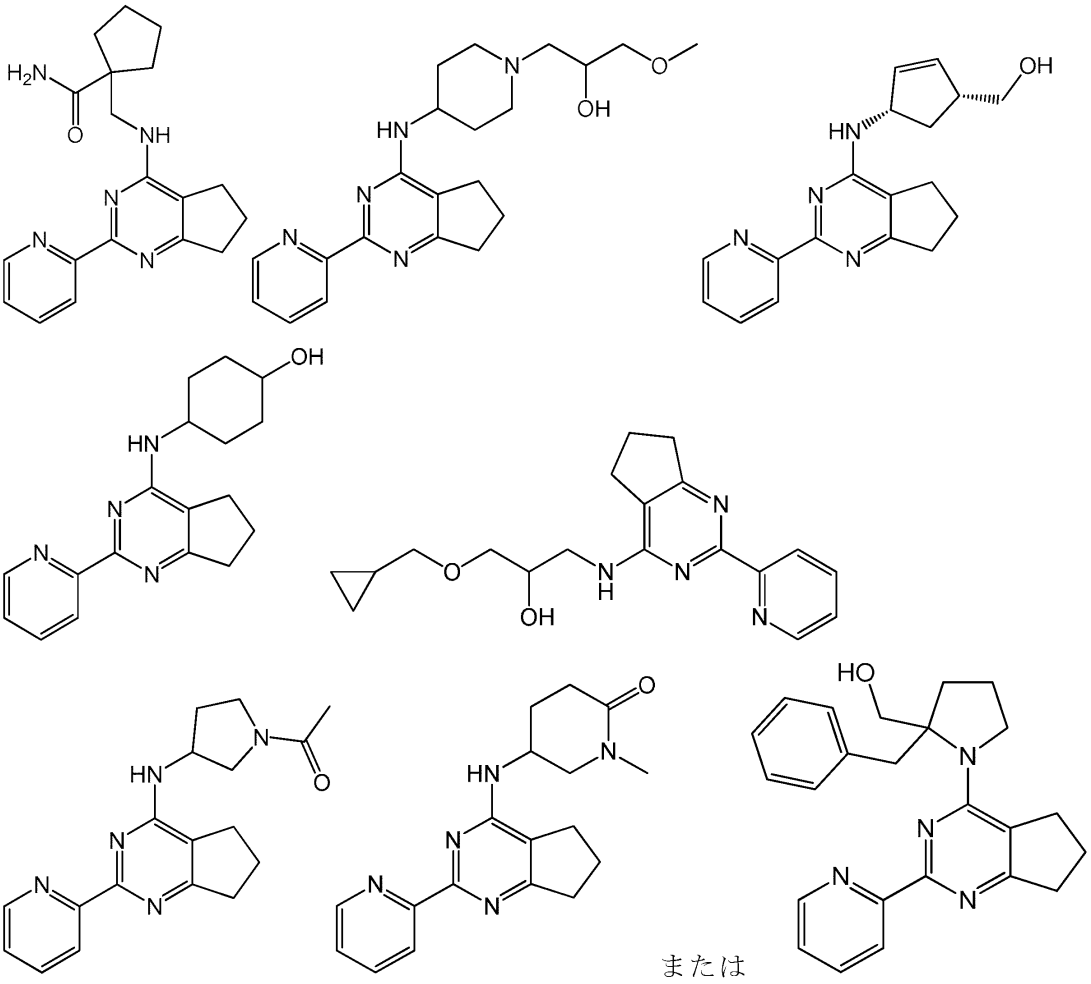


Ｒは、Ｈである）
である。

【０６１６】

一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ２の化合物は：

【化２２５】



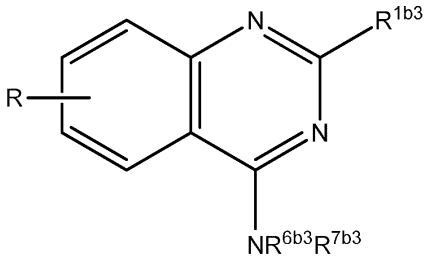
または

である。

【０６１７】

別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、式ＶＩＩＩｂ３の化合物：

【化２２６】



式ＶＩＩＩｂ３

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1b3}は、Ｈ、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

各Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｒ^{6b3}及びＲ^{7b3}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6b3}及びＲ^{7b3}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

Ｒは、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}から独立して選択される０～４個の置換基からなり得る）である。

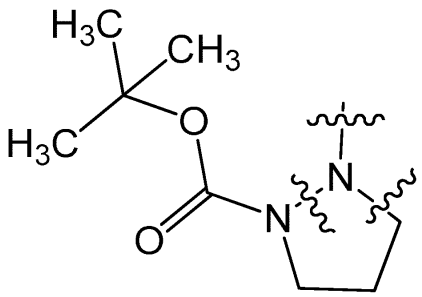
【０６１８】

別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂ３の化合物は、化合物（式中：

Ｒ^{1b3}は、チエニルであり；

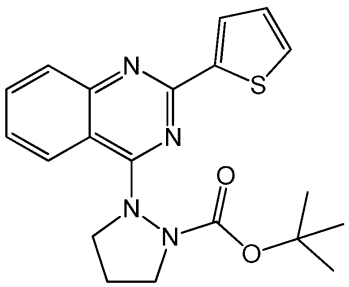
Ｒ^{6b3}及びＲ^{7b3}は、以下に図示されるように、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し、

【化２２７】

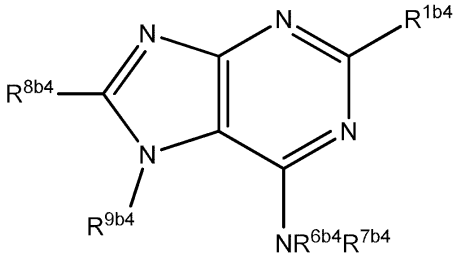


;

Ｒは、Ｈである）
である。
【０６１９】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ３の化合物は：
【化２２８】



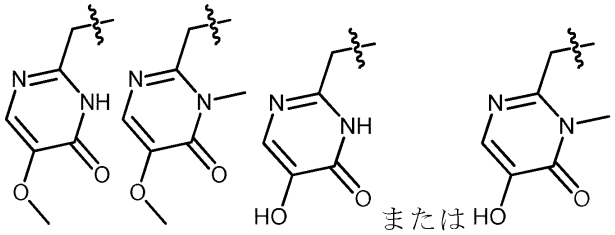
である。
【０６２０】
別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、式ＶＩＩＩｂ４の化合物：
【化２２９】



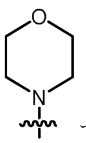
式ＶＩＩＩｂ４

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1b4}は、Ｈ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；
R^{8b4}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはNR^6R^7であり；
R^{9b4}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、$C(O)R^4$、または$S(O)_pR^4$であり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテ

ロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
各Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ^{6b4}及びＲ^{7b4}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6b4}及びＲ^{7b4}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０６２１】
式ＶＩＩＩｂ４の一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ４の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1b4}は、２－ピリジルであり；
Ｒ^{8b4}は、Ｈであり；
Ｒ^{9b4}は、CH_2CONHRであり、、Ｒは、Ｈ、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールであり；
ＮＲ^{6b4}Ｒ^{7b4}は、モルホリン環であり；
ｐは、０～２である）
である。
【０６２２】
式ＶＩＩＩｂ４の一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ４の化合物は、化合物（式中
Ｒ^{1b4}は、ピリジニルであり；
Ｒ^{8b4}は、Ｈであり；
Ｒ^{9b4}は、CH_2CONHRであり、Ｒは、Ｈ、
【化２３０】



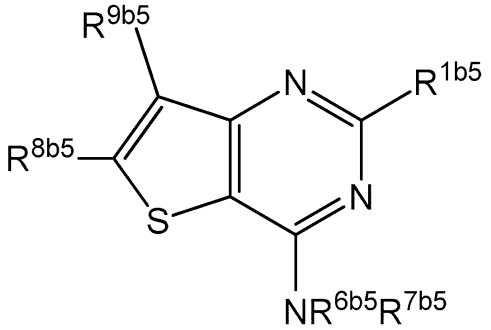
であり
ＮＲ^{6b4}Ｒ^{7b4}は、
【化２３１】



である）

である。

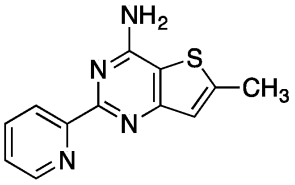
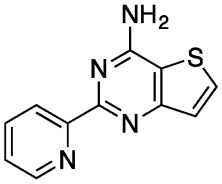
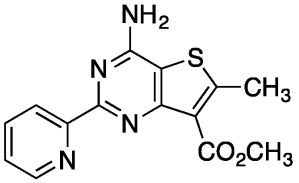
【０６２３】
別の実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、式ＶＩＩＩｂ５の化合物：
【化２３２】



式ＶＩＩＩｂ５

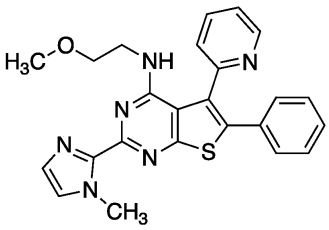
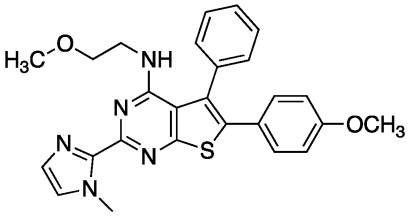
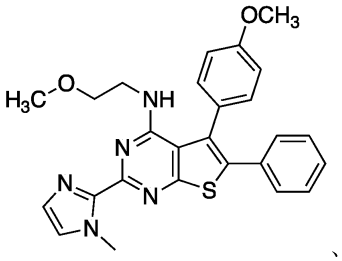
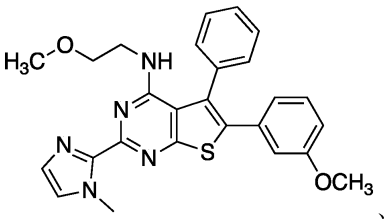
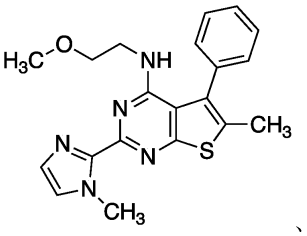
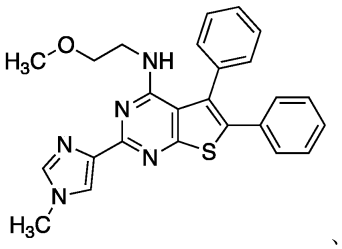
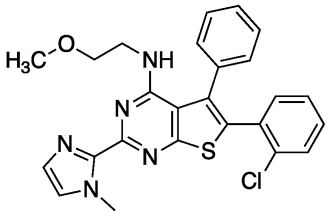
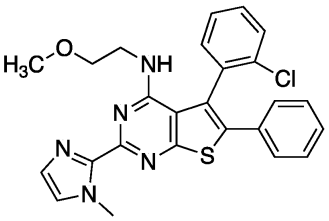
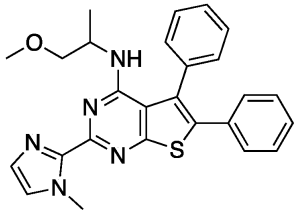
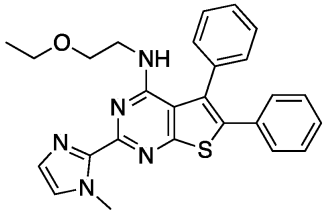
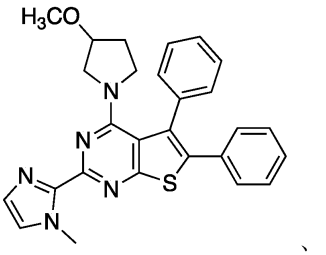
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1b5}は、Ｈ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；
R^{8b5}は、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、またはNR^6R^7であり；
R^{9b5}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、$C(O)R^4$、または$S(O)_pR^4$であり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
各R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R^{6b5}及びR^{7b5}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6b5}及びR^{7b5}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０６２４】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ５の化合物は、化合物（式中
R^{1b5}は、ピリジニルであり；
R^{6b5}及びR^{7b5}は、それぞれＨであり；
R^{8b5}は、Ｈまたはメチルであり；

Ｒ^{9b5}は、ＨまたはＣＯＯＣＨ$_3$である）
である。
【０６２５】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は：
【化２３３】


、

、または


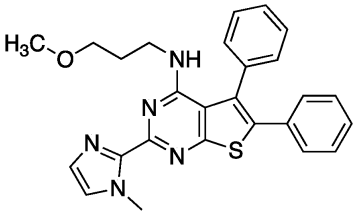
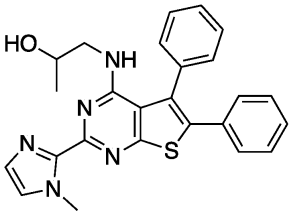
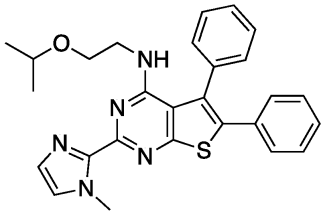
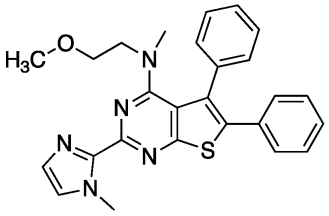
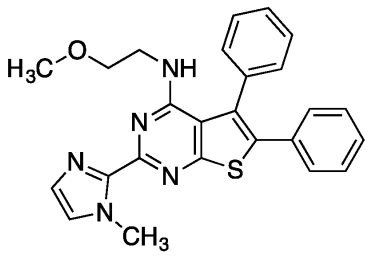
である。
【０６２６】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は：

【化２３４】

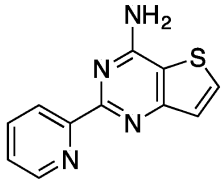

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

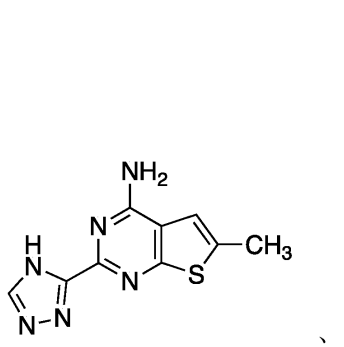
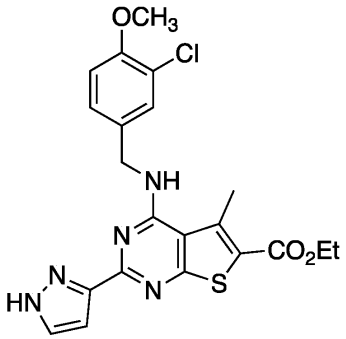
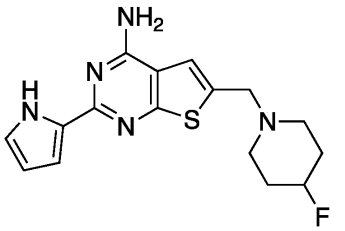
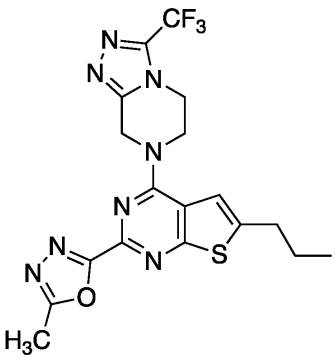
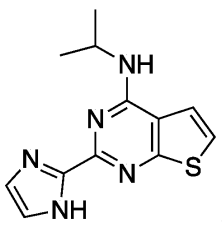
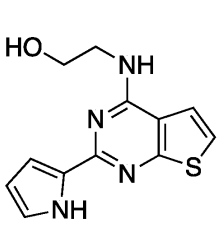
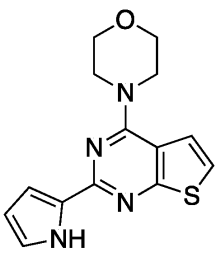
、

、

、

、

、

、
ま た は

である。

【０６２７】
式ＶＩＩＩｂ１のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1b1}は、ピリジル、イミダゾリル、Ｎ－メチル－２－イミダゾリル、Ｎ－メチル－４－イミダゾリル、２－ピリミジニルまたは４－ピリミジニルである。
【０６２８】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、Ａが置換または非置換のフェニルまたはチエニル環であり、Ｒ^{6}がＨである場合；そのときはＲ^{7}は４－ピリジル、ピリミジニル、クロロピリジニルまたはインダゾールではないという条件で選択される。
【０６２９】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、Ｒ^{6}がＨである場合；そのときはＲ^{7}は４－ピリジル、ピリミジニル、クロロピリジニルまたはインダゾールではないという条件で選択される。
【０６３０】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ３の化合物は、Ｒ^{6}がＨである場合；そのときはＲ^{7}は４－ピリジル、ピリミジニル、クロロピリジニルまたはインダゾールではないという条件で選択される。
【０６３１】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂの化合物は、化合物が
【化２３５】

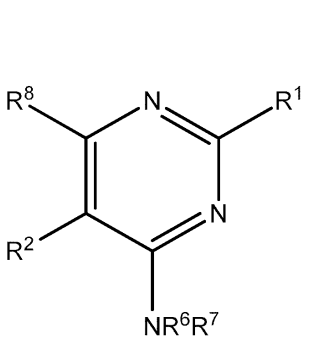


ではないという条件で選択される。
【０６３２】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、化合物が
【化２３６】

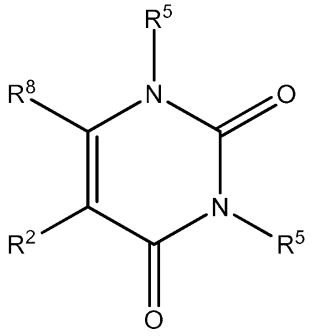

、

、

、

、

、

、または


ではないという条件で選択される。

【０６３３】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、ＮＲ^{6b1}Ｒ^{7b1}が＝ＮＮＨ$_2$ではないという条件で選択される。
【０６３４】
一実施形態では、式ＶＩＩＩｂ１の化合物は、Ｒ^{8b1}及びＲ^{9b1}が組み合わさって環状環構造を形成しないというという条件で選択される。
【０６３５】
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＩＸａまたは式ＩＸｂ：
【化２３７】



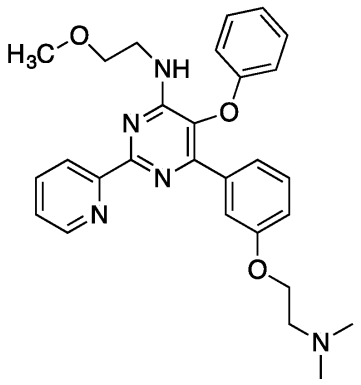
式ＩＸａ



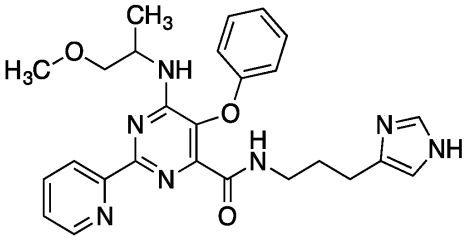
式ＩＸｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^1、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^3、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^4、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル及びアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
のものである。
【０６３６】
一実施形態では、式ＩＸａの化合物は、

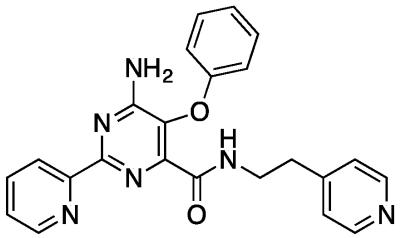
【化２３８】



、



または

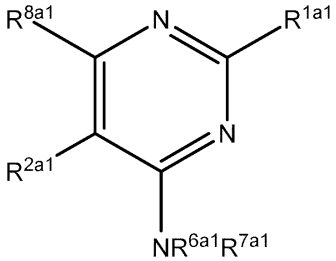


である。

【０６３７】

別の実施形態では、式ＩＸａの化合物は、式ＩＸａ１の化合物：

【化２３９】



式ＩＸａ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1a1}は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{2a1}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^{8a1}は、アルキルであり；

R^{6a1}及びR^{7a1}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル及びアルキルスルホニルから選択され；またはR^{6a1}及びR^{7a1}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）

である。

【０６３８】

式ＩＸａ１の別の実施形態では、

R^{1a1}は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{2a1}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^{8a1}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^{6a1}及びR^{7a1}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル及びアルキルスルホニルから選択され；またはR^{6a1}及びR^{7a1}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する。

【０６３９】

式ＩＸａ１の一実施形態では、R^{1a1}は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{2a1}は、Ｈまたはアルキルであり；

R^{8a1}は、アルキルであり；

R^{6a1}及びR^{7a1}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニル及びアルキルスルホニルから選択され；またはR^{6a1}及びR^{7a1}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する。

【０６４０】

式ＩＸａ１の一実施形態では、R^{1a1}は、２－ピリジルであり；

R^{2a1}は、Ｈまたはアルキルであり；

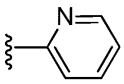
R^{8a1}は、アルキルであり；

R^{6a1}及びR^{7a1}は、独立して、水素、Ｃ（Ｏ）Ｒから選択され、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。

【０６４１】

一実施形態では、R^{1a1}は、

【化２４０】



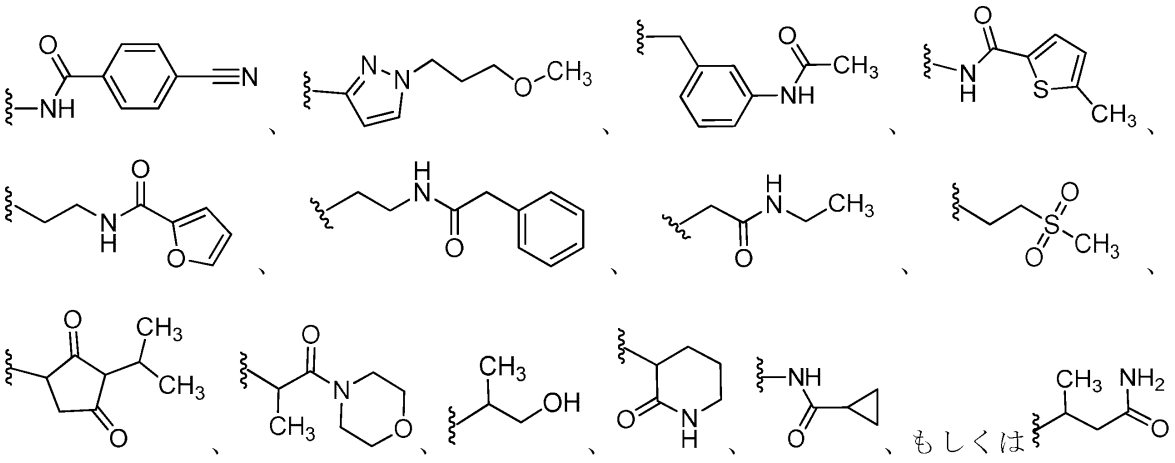
であり；

R^{2a1}は、Ｈまたはメチルであり；

R^{8a1}は、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルであり；

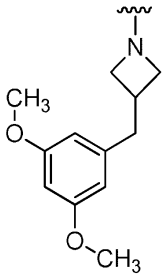
R^{6a1}及びR^{7a1}は、独立して、Ｈ、

【化２４１】



から選択され；またはR^{6a1}及びR^{7a1}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む

【化２４２】

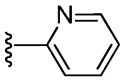


を形成する。

【０６４２】

式ＩＸａ１の一実施形態では、Ｒ^{１ａ１}は、

【化２４３】



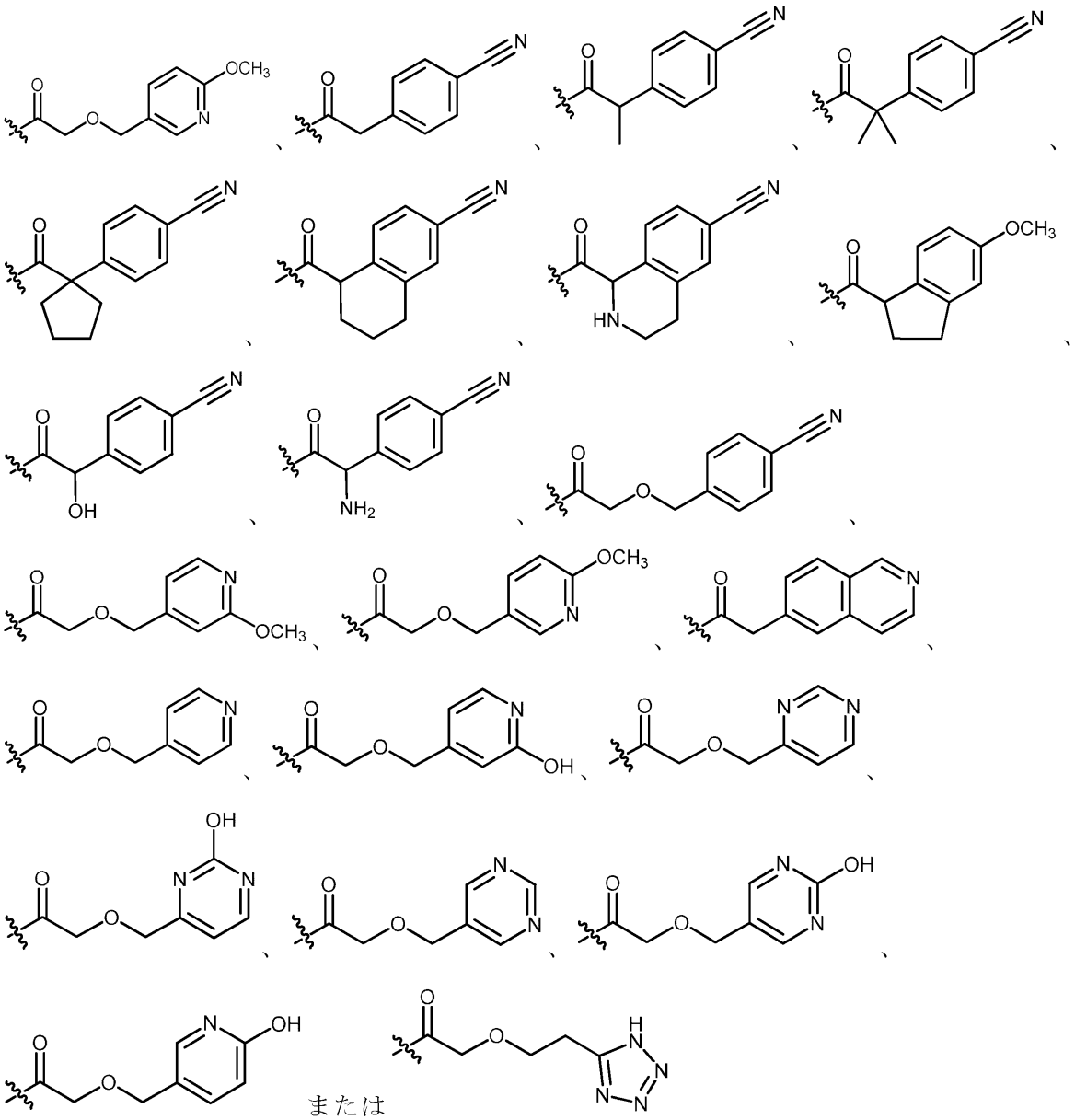
であり；

Ｒ^{２ａ１}は、Ｈまたはメチルであり；

Ｒ^{８ａ１}は、Ｈであり；

Ｒ^{６ａ１}及びＲ^{７ａ１}は、独立して、Ｈ、

【化２４４】

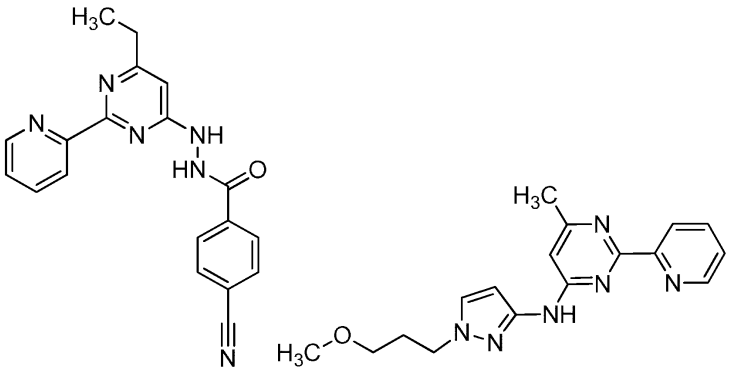


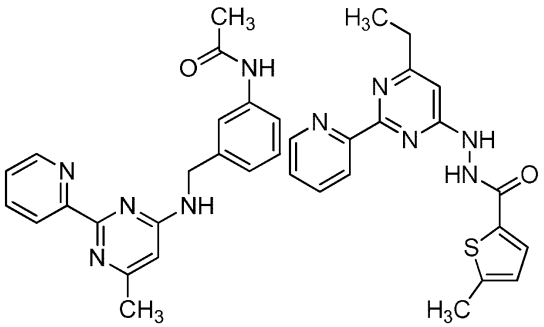
から選択される。

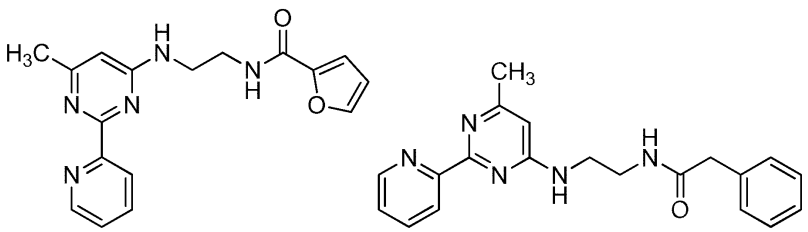
【０６４３】

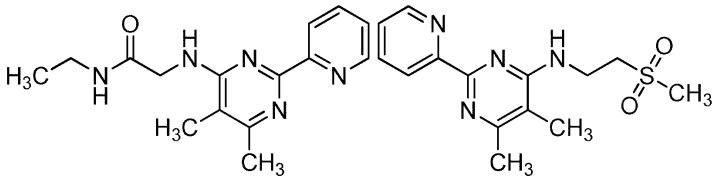
一実施形態では、式ＩＸａ１の化合物は：

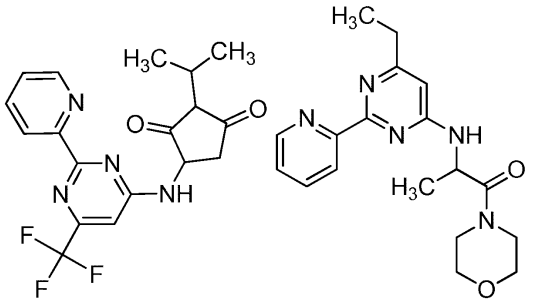
【化２４５】

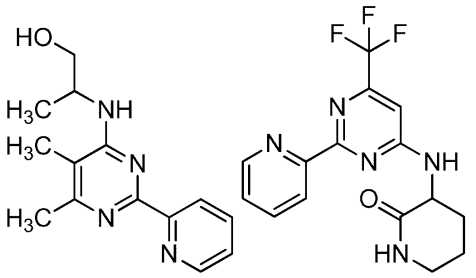


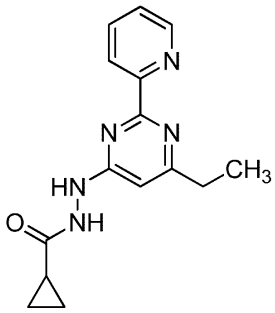


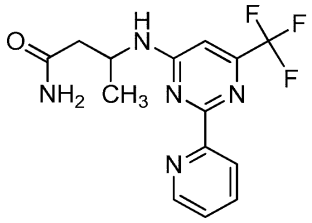




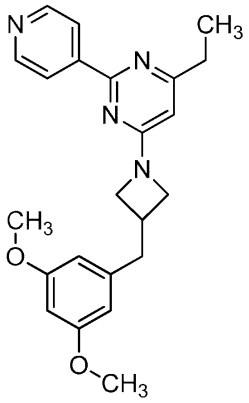








または

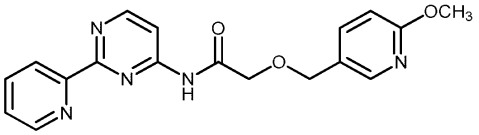


である。

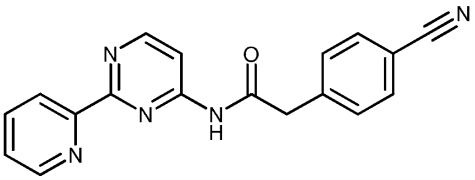
【０６４４】

一実施形態では、式ＩＸａ１の化合物は：

【化２４６】



または

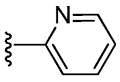


である。

【０６４５】

一実施形態では、Ｒ^{１ａ１}は、

【化２４７】



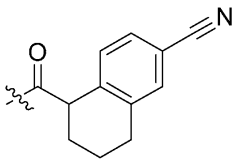
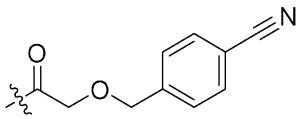
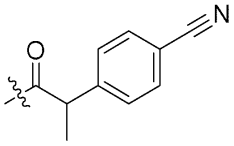
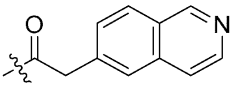
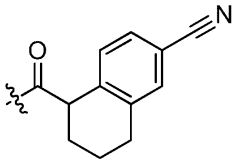
であり；

Ｒ^{２ａ１}は、Ｈまたはメチルであり；

Ｒ^{８ａ１}は、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルであり；

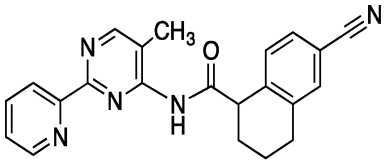
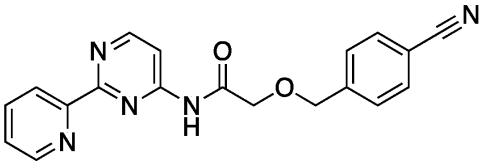
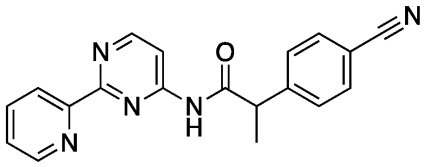
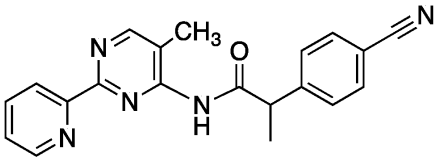
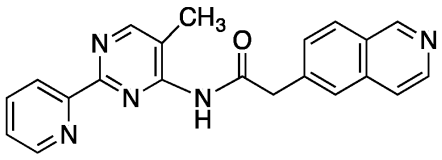
Ｒ^{６ａ１}及びＲ^{７ａ１}は、独立して、Ｈ、

【化２４８】


、

、

及び

、


から選択される。一実施形態では、式ＩＸａ１の化合物は：

【化２４９】

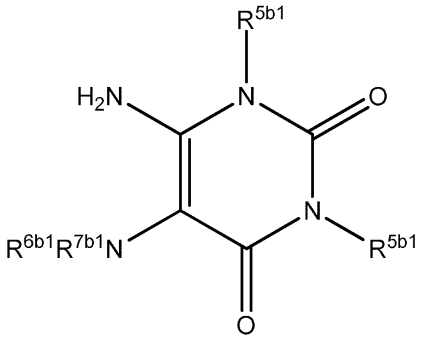

、

、

、

（ＲまたはＳ）、
または


である。

【０６４６】

別の実施形態では、式ＩＸｂの化合物は、式ＩＸｂ１の化合物：

【化２５０】



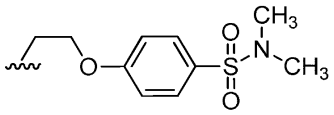
式ＩＸｂ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

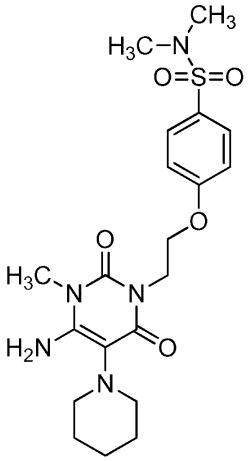
（式中、各Ｒ^{5b1}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6b1}及びＲ^{7b1}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニ

ル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０６４７】
一実施形態では、各Ｒ^{5ｂ1}は、メチルまたは
【化２５１】

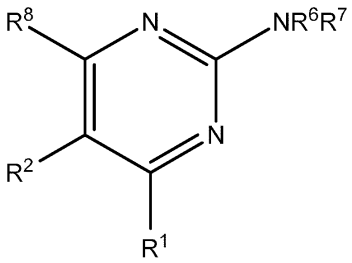


であり；
Ｒ^{6ｂ1}及びＲ^{7ｂ1}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含むピペリジン構造を形成する。
【０６４８】
一実施形態では、式ＩＸｂ１の化合物は：
【化２５２】



である。
【０６４９】
一実施形態では、式ＩＸａの化合物は、Ｒ^{1}がヘテロアリールである場合、そのときはＮＲ^{6}Ｒ^{7}はモルホリノではないという条件で選択される。
【０６５０】
一実施形態では、式ＩＸａ１の化合物は、Ｒ^{1ａ}がヘテロアリールである場合、そのときはＮＲ^{6ａ}Ｒ^{7ａ}はモルホリノではないという条件で選択される。
【０６５１】
一実施形態では、式ＩＸａの化合物は、Ｒ^{1}がモルホリノである場合、そのときはＮＲ^{6}Ｒ^{7}はＮＨ$_{2}$ではないという条件で選択される。
【０６５２】
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式Ｘ：

【化２５３】



式Ｘ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

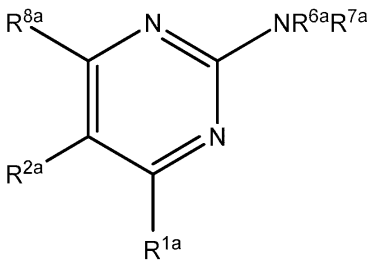
ｐは、０～２である）

のものである。

【０６５３】

別の実施形態では、式Ｘの化合物は、式Ｘａの化合物：

【化２５４】



式Ｘａ

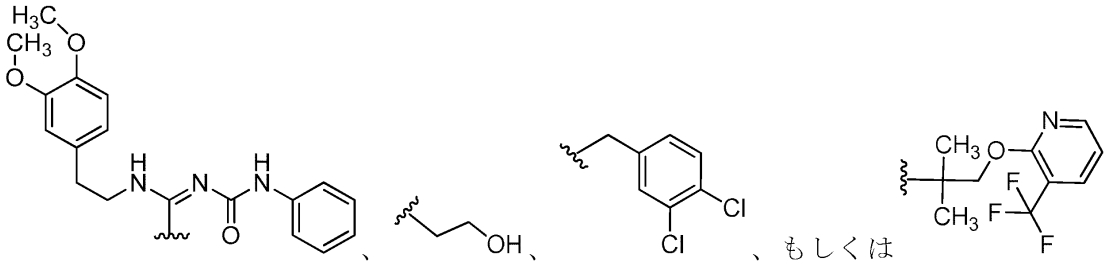
またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a}は、Ｈまたはアルキルであり；

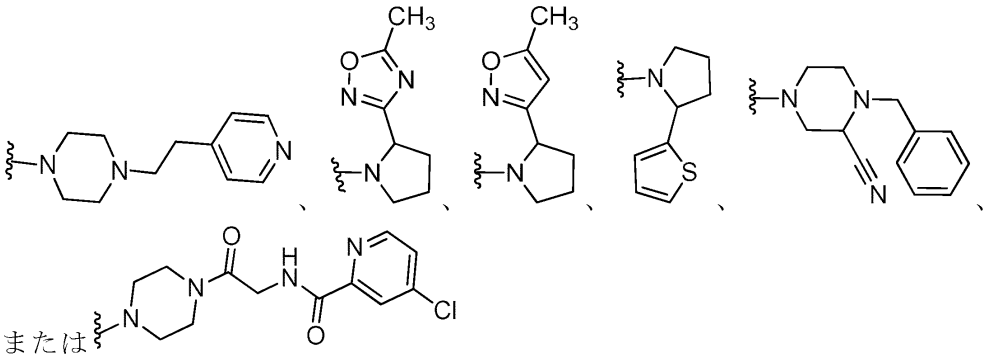
Ｒ^{2a}は、Ｈまたはハロであり；

Ｒ^{8a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ６ａ及びＲ７ａは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ６ａ及びＲ７ａは、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。
【０６５４】
一実施形態では、Ｒ１ａは、Ｈ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；
Ｒ２ａは、ＨまたはＢｒであり；
Ｒ８ａは、Ｈ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；
Ｒ６ａ及びＲ７ａは、独立して、水素、
【化２５５】

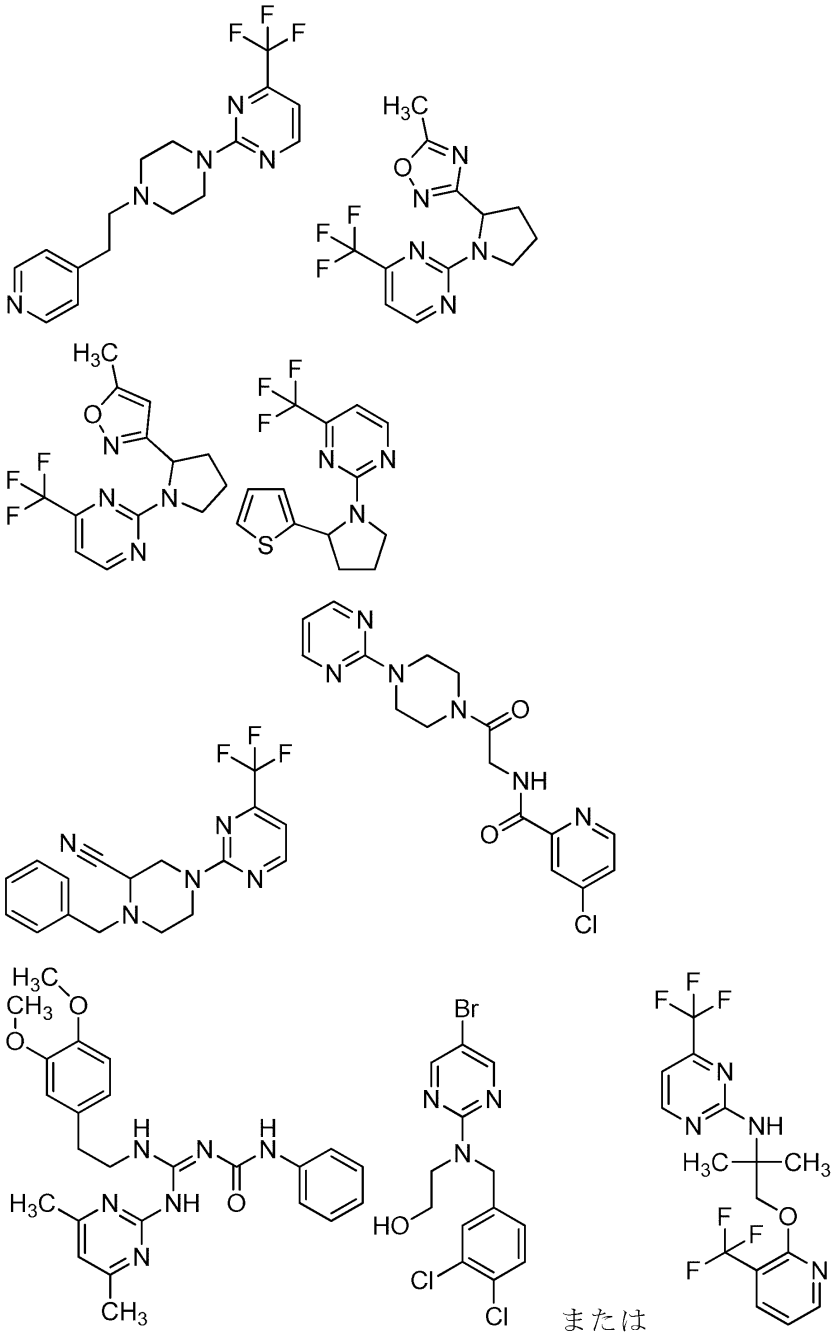


から選択されるか、またはＲ６ａ及びＲ７ａは、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む
【化２５６】



を形成する。
【０６５５】
一実施形態では、式Ｘａの化合物は：

【化２５７】



または

である。

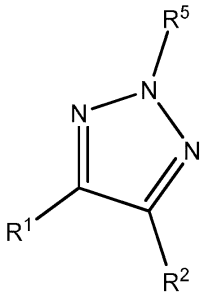
【０６５６】

一実施形態では、式Ｘの化合物は、R^1がメチルであり、NR^6R^7がNH_2である場合、そのときはR^8はアリールではないという条件で選択される。

【０６５７】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＩ：

【化２５８】



式ＸＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

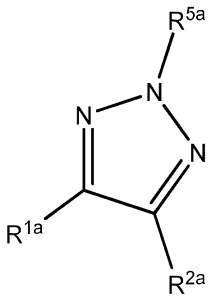
ｐは、０～２である）

のものである。

【０６５８】

別の実施形態では、式ＸＩの化合物は、式ＸＩａの化合物：

【化２５９】



式ＸＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{2a}は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

ール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5a}は、Ｈ、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）

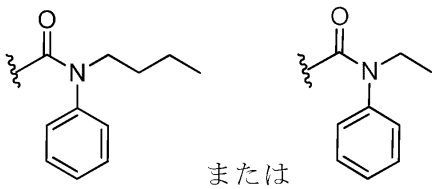
である。

【０６５９】

一実施形態では、Ｒ^{1a}は、Ｈまたはメチルであり；

Ｒ^{2a}は、

【化２６０】



または

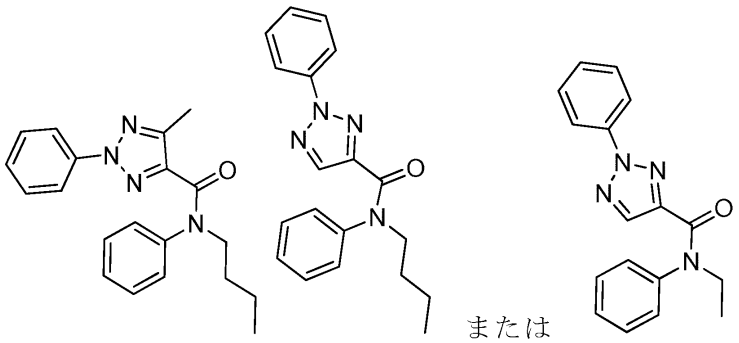
であり；

Ｒ^{5a}は、Ｐｈである。

【０６６０】

一実施形態では、式ＸＩａの化合物は：

【化２６１】



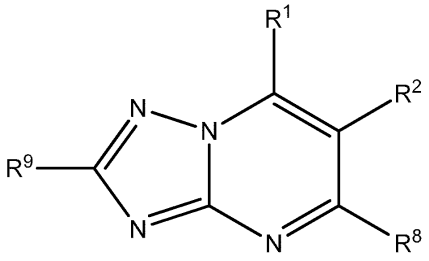
または

である。

【０６６１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＩＩ：

【化２６２】



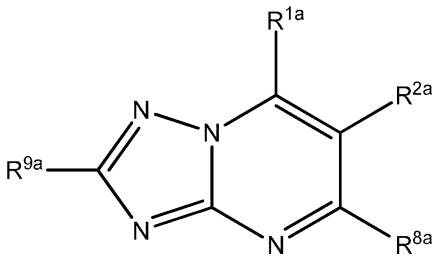
式ＸＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
のものである。

【０６６２】

別の実施形態では、式ＸＩＩの化合物は、式ＸＩＩａの化合物：

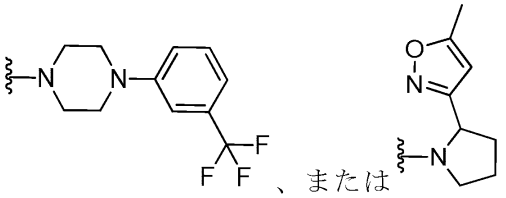
【化２６３】



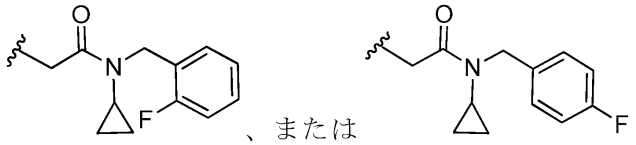
式ＸＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1a}は、アルキルまたはNR^6R^7であり；
R^{2a}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{8a}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{9a}は、Ｈまたは$R^6R^7NC(O)$アルキルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルから選択され；またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）
である。

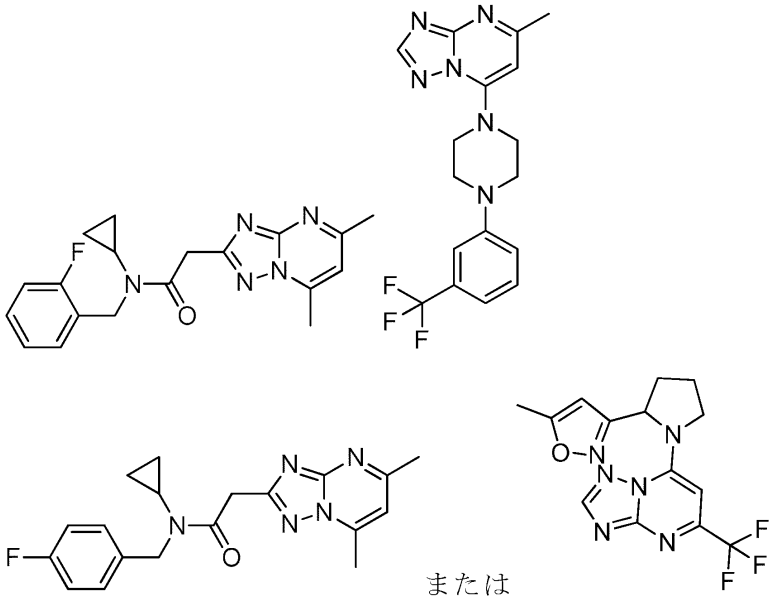
【０６６３】
一実施形態では、Ｒ^{1a}は、メチル、
【化２６４】



であり；
Ｒ^{2a}は、Ｈであり；
Ｒ^{8a}は、メチルまたはトリフルオロメチルであり；
Ｒ^{9a}は、Ｈ、
【化２６５】

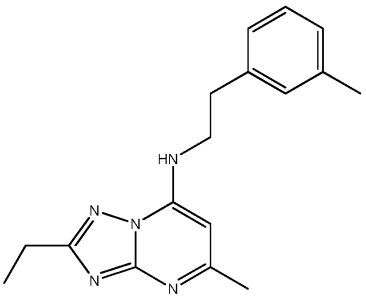


である。
【０６６４】
一実施形態では、式ＸＩＩａの化合物は：
【化２６６】

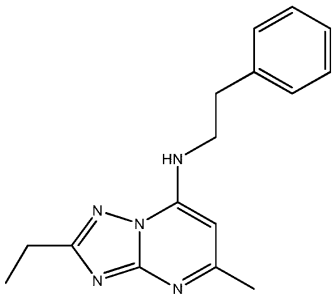


である。
【０６６５】
一実施形態では、式ＸＩＩの化合物は、化合物が

【化２６７】



、または

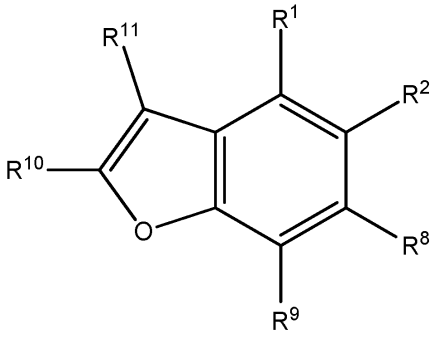


ではないという条件で選択される。

【０６６６】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＩＩＩ：

【化２６８】



式ＸＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}及びR^{11}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

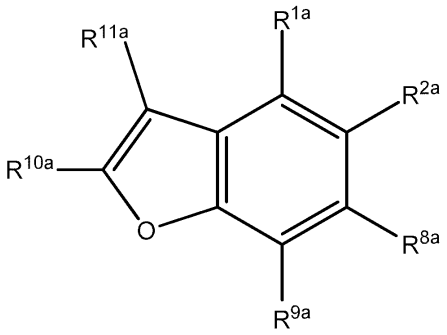
ｐは、０～２である）

のものである。

【０６６７】

別の実施形態では、式ＸＩＩＩの化合物は、式ＸＩＩＩａの化合物：

【化２６９】



式ＸＩＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{2a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{8a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{9a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{10a}は、アリール、ヘテロアリールまたはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；

Ｒ^{11a}は、Ｈ、－アルキルＯＲ^{3}またはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する）

である。

【０６６８】

別の実施形態では、Ｒ^{1a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{2a}は、Ｈ、ＯＲ^{3a}またはアルキルであり；

Ｒ^{8a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{9a}は、Ｈまたはアルキルであり；

Ｒ^{10a}は、アリール、ヘテロアリールまたはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；

Ｒ^{11a}は、Ｈ、－アルキルＯＲ^{3}またはＣ（Ｏ）Ｒ^{4}であり；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキル

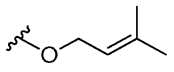
カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成する。

【０６６９】

一実施形態では、R^{1a}は、Ｈであり；

R^{2a}は、Ｈまたは

【化２７０】

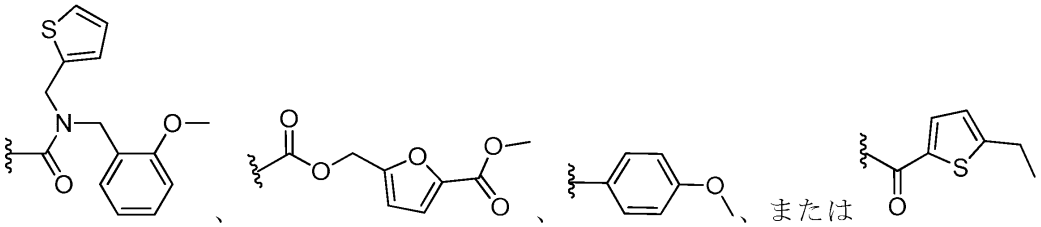

;

R^{8a}は、Ｈであり；

R^{9a}は、Ｈであり；

R^{10a}は、

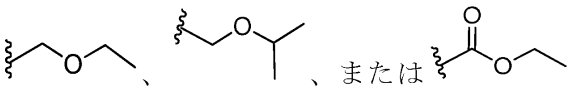
【化２７１】


、または

であり；

R^{11a}は、Ｈ、

【化２７２】

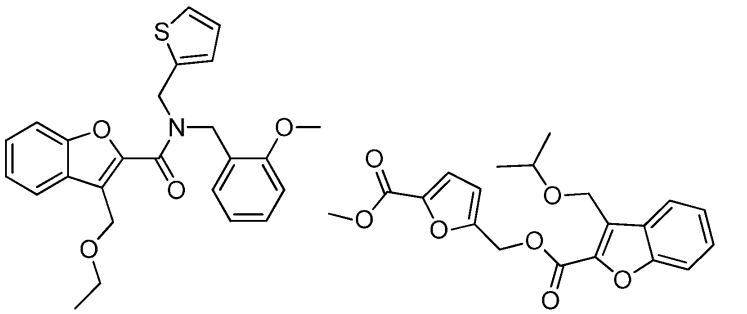

、または

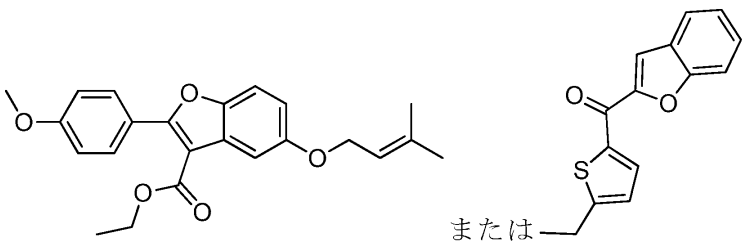
である。

【０６７０】

一実施形態では、式ＸＩＩＩａの化合物は：

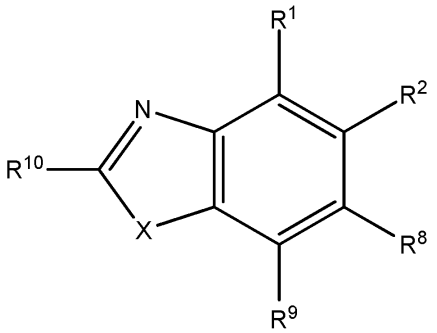
【化２７３】




または

である。

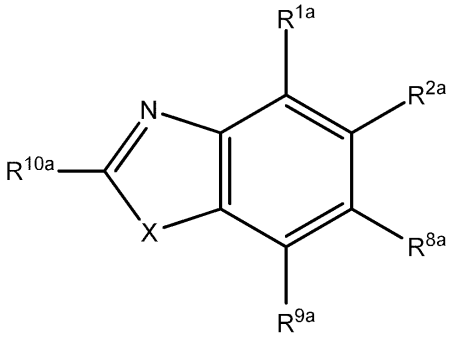
【０６７１】
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＩＶ：
【化２７４】



式ＸＩＶ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1、R^2、R^8、R^9及びR^{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＳまたはＮR^5である）
のものである。
【０６７２】
別の実施形態では、式ＸＩＶの化合物は、式ＸＩＶａの化合物：

【化２７５】



式ＸＩＶａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1a}、R^{8a}及びR^{9a}は、独立して、Ｈ、アルキルまたはハロからなる群から選択され；

R^{2a}は、Ｈ、アルキル、ハロ、Ｃ（Ｏ）R^{4}及びＳ（Ｏ）$_{p}R^{4}$であり；

R^{10a}は、ヘテロシクリル、－アルキルＮ$R^{6}R^{7}$またはＮ$R^{6}R^{7}$であり；

R^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－Ｎ$R^{6}R^{7}$であり；

R^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^{6}及びR^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6}及びR^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

Ｘは、ＳまたはＮR^{5}である）

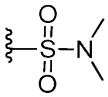
である。

【０６７３】

一実施形態では、R^{1a}、R^{8a}及びR^{9a}は、Ｈであり；

R^{2a}は、Ｈまたは

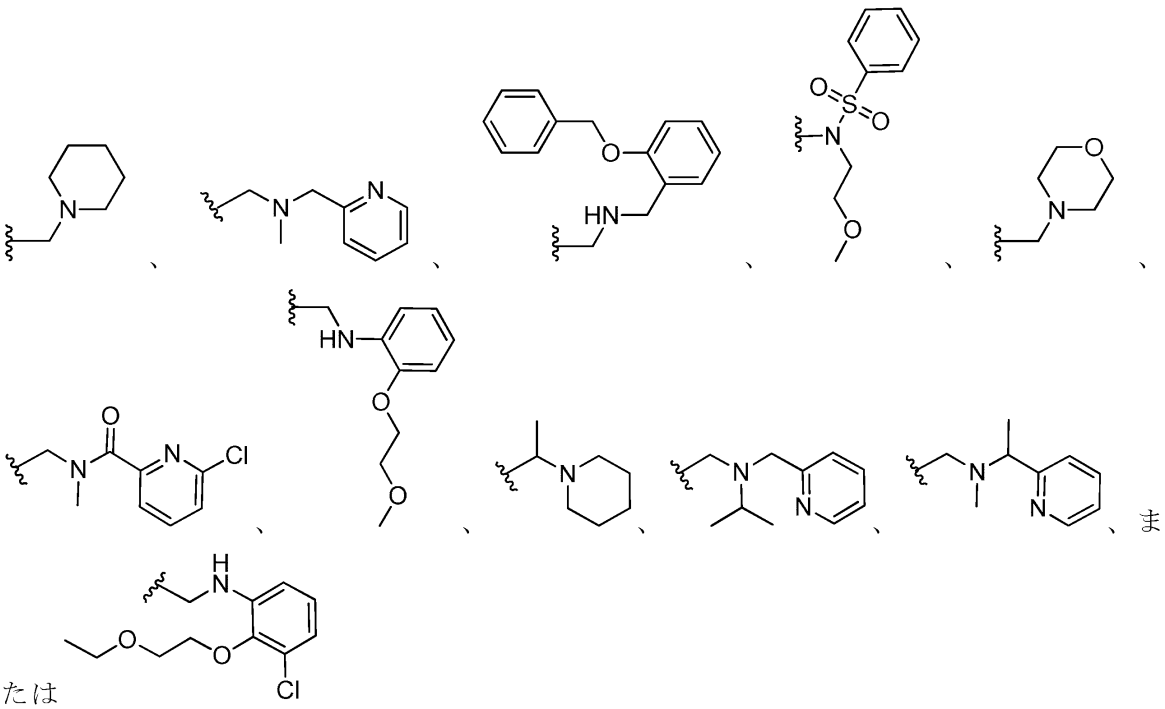
【化２７６】



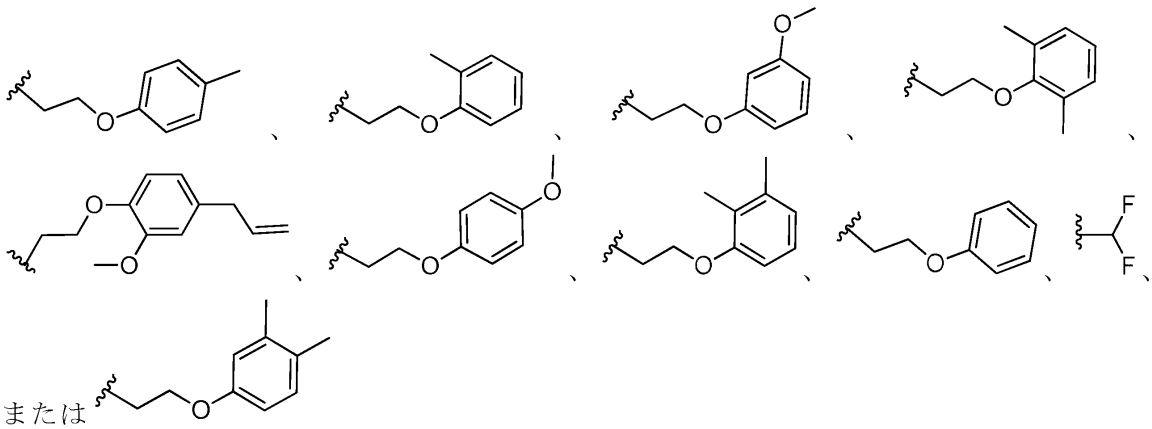
であり；

R^{10a}は、

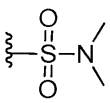
【化２７７】



【化２７８】



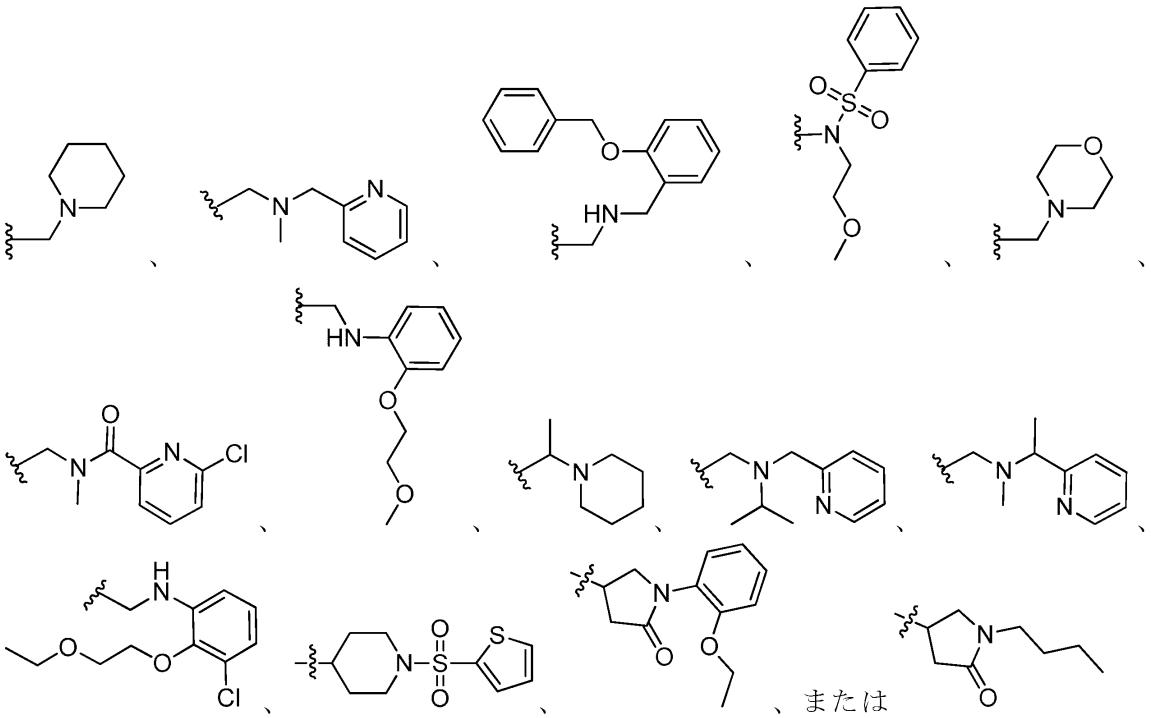
【化２７９】



であり；

Ｒ^{10a}は、

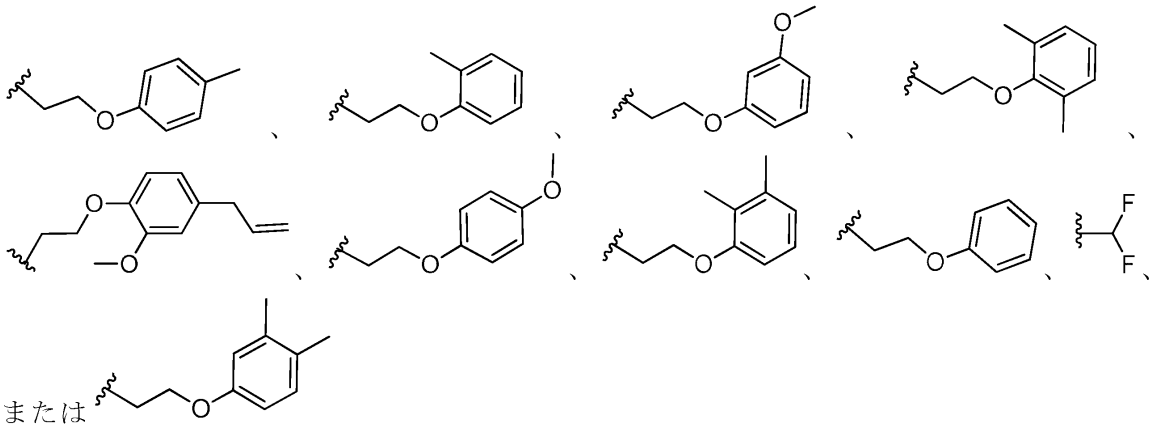
【化２８０】



であり；

Ｒ^{5}は、Ｈ、メチル、ｎ－プロピル、

【化２８１】



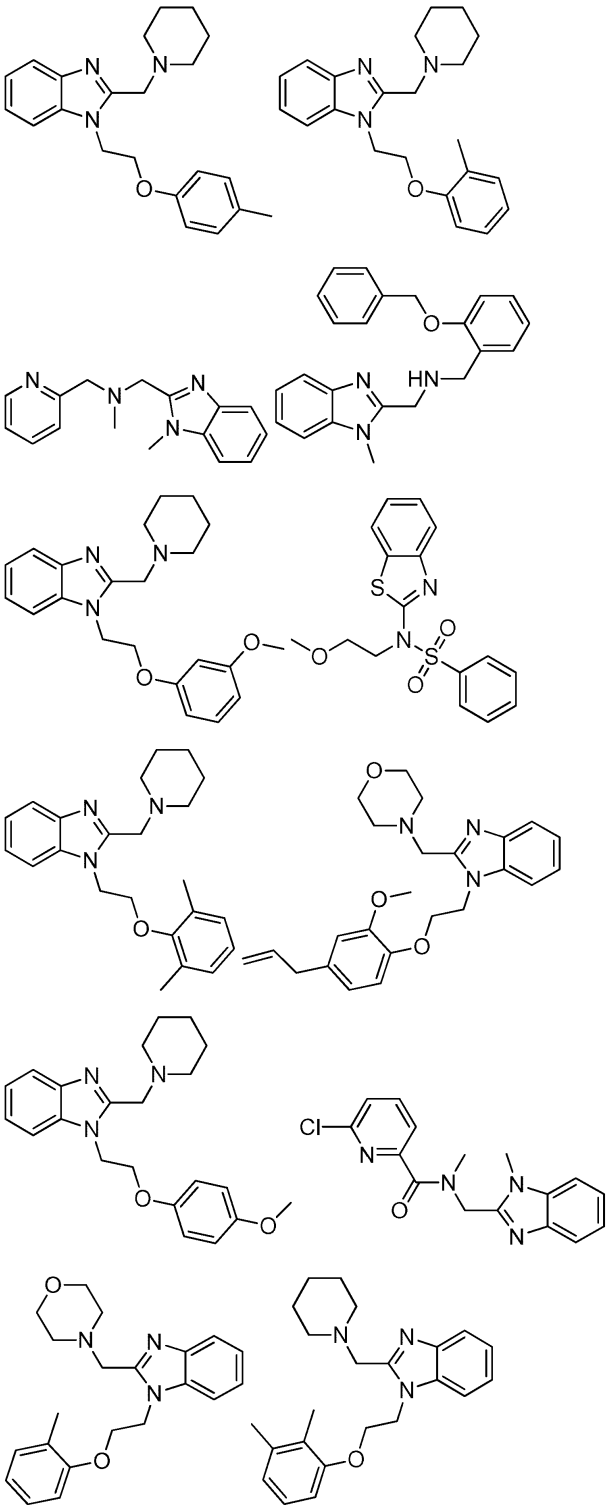
であり；

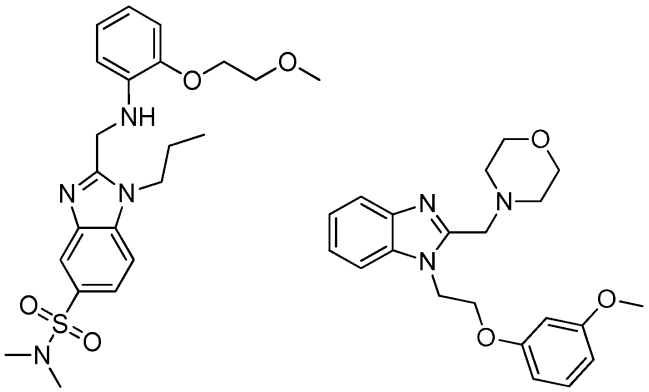
Ｘは、ＳまたはＮＲ^{5}である。

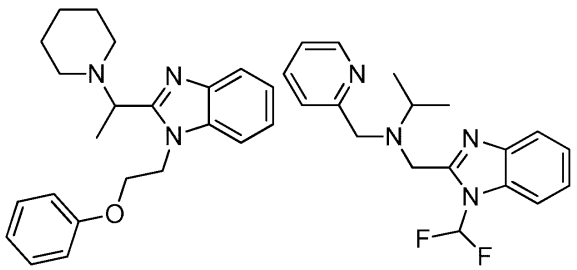
【０６７５】

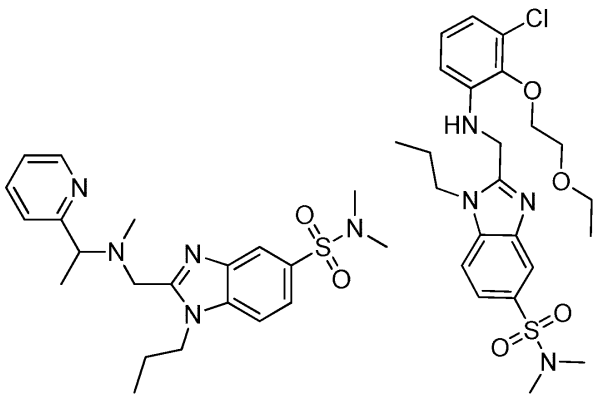
一実施形態では、式ＸＩＶａの化合物は：

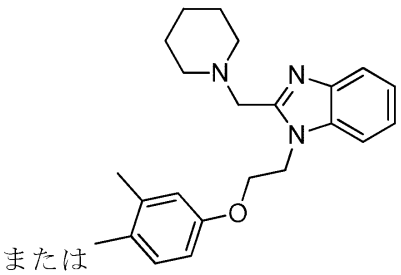
【化２８２】











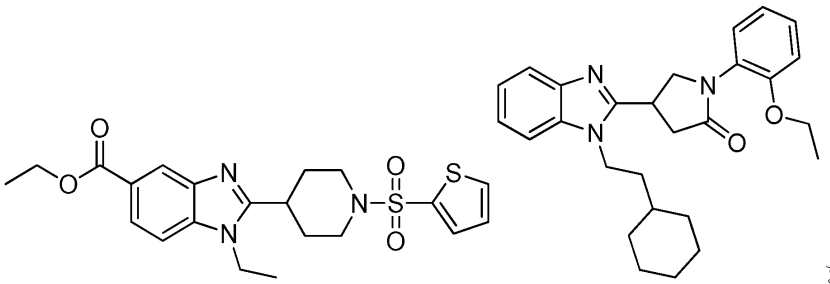
または

である。

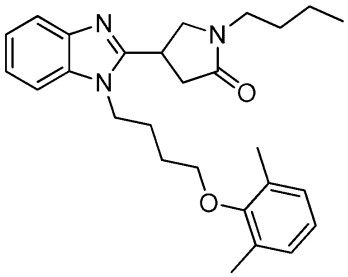
【０６７６】

別の実施形態では、式ＸＩＶａの化合物は：

【化２８３】



または



である。

【０６７７】

一実施形態では、式ＸＩＶの化合物は、R^{10}がモルホリノメチル、ピペリジニルメチル、メチルピペリジニルメチル、モルホリノ－ＣＨ（CH_3）－、ピペリジニル－ＣＨ（CH_3）－、メチルピペリジニル－ＣＨ（CH_3）－ではなく；Ｘは、R^5がアリールオキシアルキルまたはアリールアルキルである場合、NR^5ではないという条件で選択される。

【０６７８】

別の実施形態では、式ＸＩＶの化合物で治療される疾患は、網膜腫瘍ではない。

【０６７９】

一実施形態では、式ＸＩＶａの化合物は、R^{10a}がモルホリノメチル、ピペリジニルメチル、メチルピペリジニルメチル、モルホリノ－ＣＨ（CH_3）－、ピペリジニル－ＣＨ（CH_3）－、メチルピペリジニル－ＣＨ（CH_3）－ではなく；Ｘは、R^5がアリールオキシアルキルまたはアリールアルキルである場合、NR^5ではないという条件で選択される。

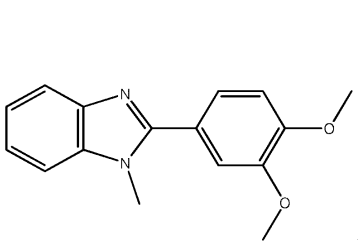
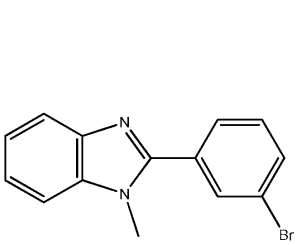
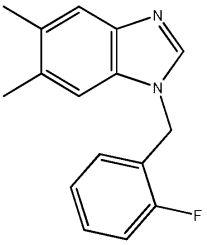
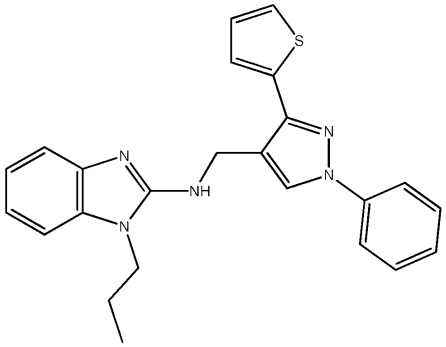
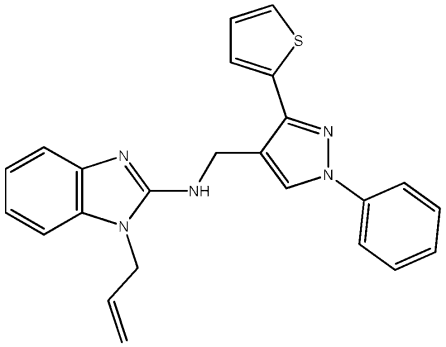
【０６８０】

別の実施形態では、式ＸＩＶａの化合物で治療される疾患は、網膜腫瘍ではない。

【０６８１】

一実施形態では、式ＸＩＶの化合物は、化合物が

【化２８４】


、

、

、



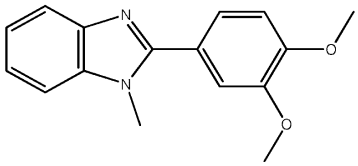
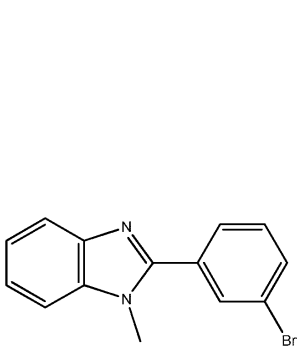
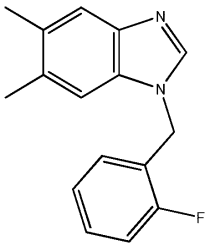
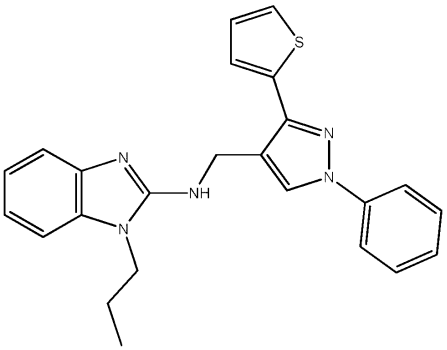
または

ではないという条件で選択される。

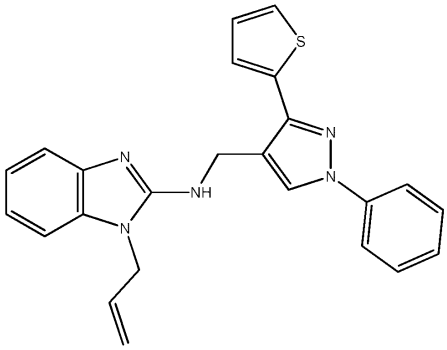
【０６８２】

一実施形態では、式ＸＩＶａの化合物は、化合物が

【化２８５】


、




または



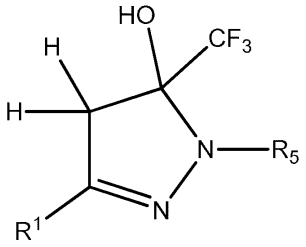
ではないという条件で選択される。

【０６８３】

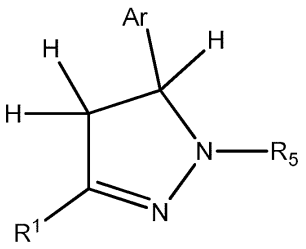
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式

ＸＶａまたは式ＸＶｂ：

【化２８６】



式ＸＶａ



式ＸＶｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

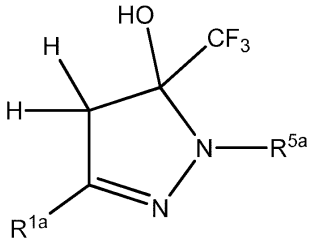
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）

のものである。

【０６８４】

別の実施形態では、式ＸＶａの化合物は、式ＸＶａ１の化合物：

【化２８７】



式ＸＶａ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a}は、Ｈ、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{5a}は、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルである）

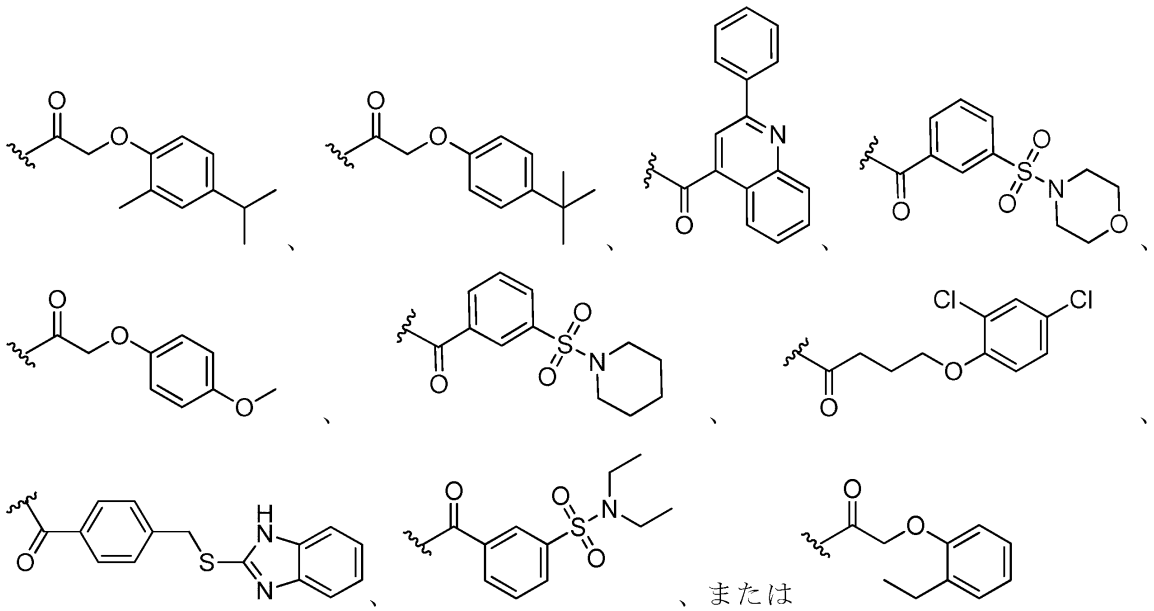
である。

【０６８５】

一実施形態では、Ｒ^{1a}は、Ｈ、フェニルであり；

Ｒ^{5a}は、

【化２８８】

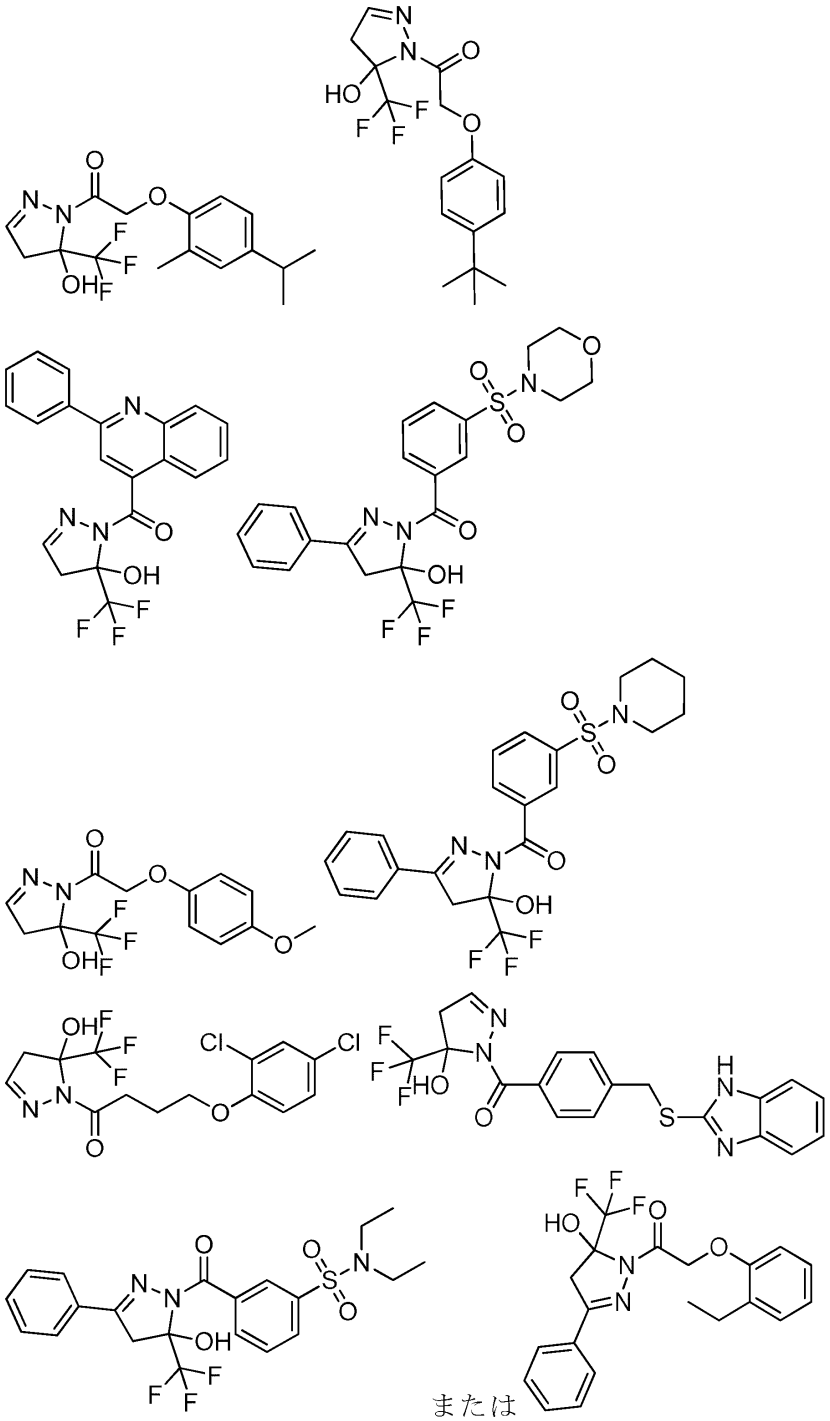


である。

【０６８６】

一実施形態では、式ＸＶａ１の化合物は：

【化２８９】



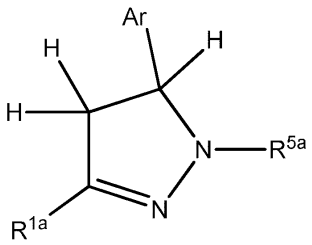
または

である。

【０６８７】

別の実施形態では、式ＸＶｂの化合物は、式ＸＶｂ１の化合物：

【化２９０】



式ＸＶｂ１

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ１ａは、Ｈ、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｒ５ａは、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルであり；

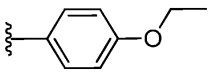
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）

である。

【０６８８】

一実施形態では、Ｒ１ａは、

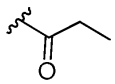
【化２９１】



であり；

Ｒ５ａは、

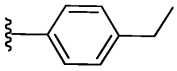
【化２９２】



であり；

Ａｒは、

【化２９３】

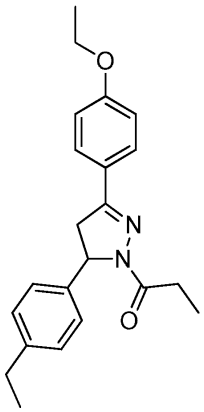


である。

【０６８９】

一実施形態では、式ＸＶｂ１の化合物は：

【化２９４】

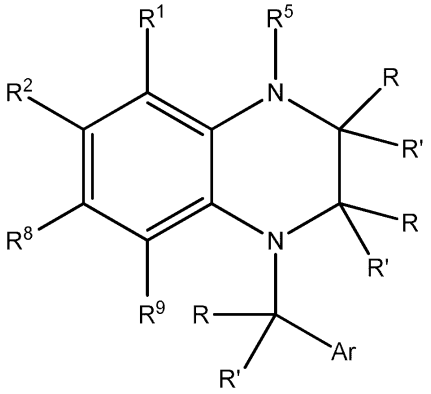


である。

【０６９０】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＶＩ：

【化２９５】



式ＸＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

各Ｒ及びＲ’は、独立して、Ｈ、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；

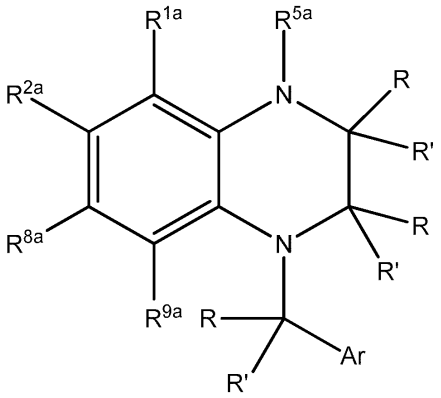
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）

のものである。

【０６９１】

別の実施形態では、式ＸＶＩの化合物は、式ＸＶＩａの化合物：

【化２９６】



式ＸＶＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{8a}及びＲ^{9a}は、独立して、Ｈ、アルキル及びハロからなる群から選択され；

Ｒ^{5a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6a}及びＲ^{7a}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6a}及びＲ^{7a}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

各Ｒ及びＲ’は、独立して、Ｈ、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；

Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）

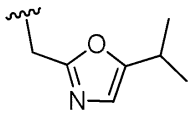
である。

【０６９２】

一実施形態では、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{8a}及びＲ^{9a}は、独立して、Ｈ、及びＦからなる群から選択され；

Ｒ^{5a}は、シクロプロピルまたは

【化２９７】

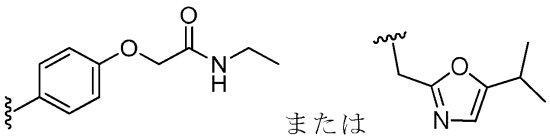


であり；

各Ｒ及びＲ’は、Ｈまたはメチルであり；

Ａｒは、

【化２９８】



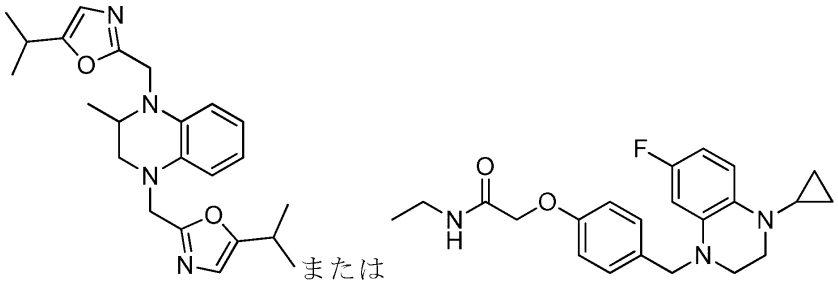
または

である。

【０６９３】

一実施形態では、式ＸＶＩａの化合物は：

【化２９９】

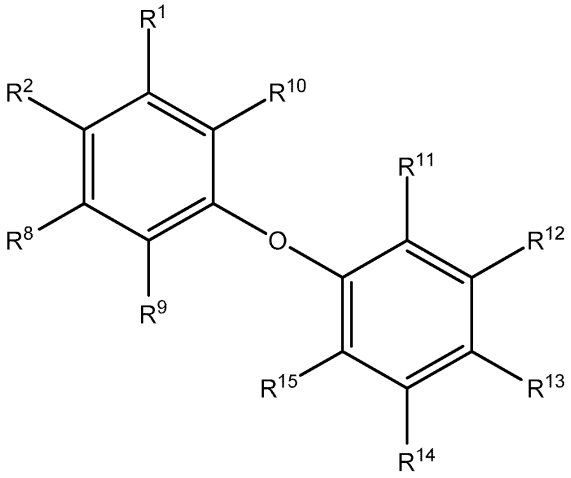


である。

【０６９４】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＶＩＩ：

【化３００】



式ＸＶＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

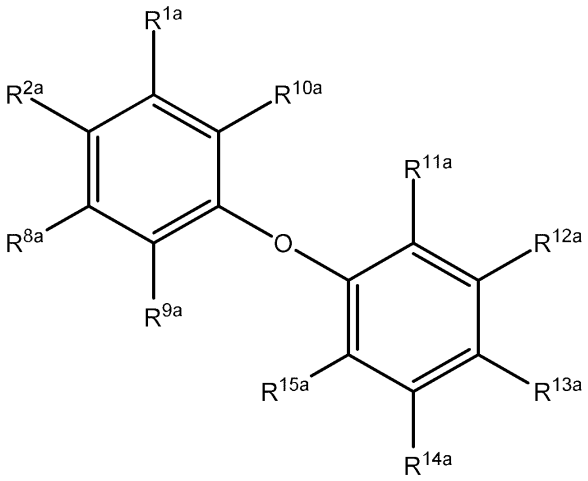
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選

択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
のものである。
【０６９５】
別の実施形態では、式ＸＶＩＩの化合物は、式ＸＶＩＩａの化合物：
【化３０１】



式ＸＶＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{8a}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10a}、Ｒ^{12a}、Ｒ^{13a}、Ｒ^{14a}及びＲ^{15a}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{11a}は、ＮＲ^{6a}Ｒ^{7a}であり；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
Ｒ^{6}'は、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；
Ｒ^{7}'は、Ｈまたはアルキルであり、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０６９６】

一実施形態では、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}及びR^{15a}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^{11a}は、$NR^{6a}R^{7a}$であり；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

R^6は、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^7は、Hまたはアルキルであり、R^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

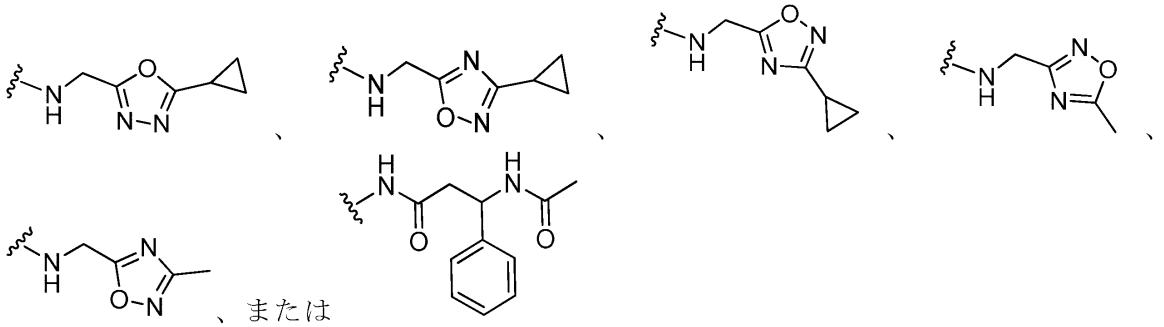
pは、０～２である。

【０６９７】

一実施形態では、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}及びR^{15a}は、独立して、H、メチル、F、トリフルオロメチル、またはOEtからなる群から選択され；

R^{11a}は、

【化３０２】



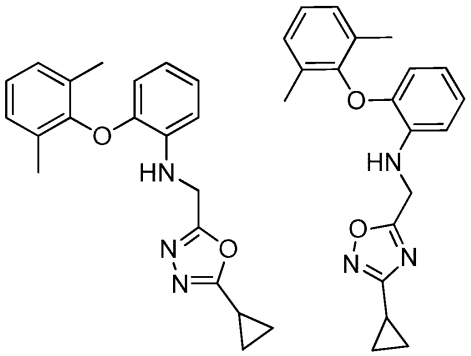
、または

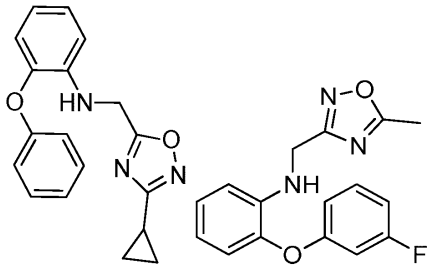
である。

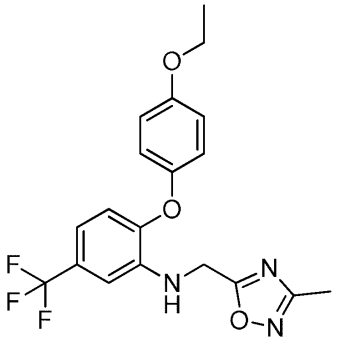
【０６９８】

一実施形態では、式ＸＶＩＩａの化合物は：

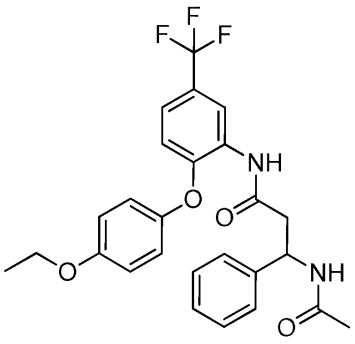
【化３０３】







または

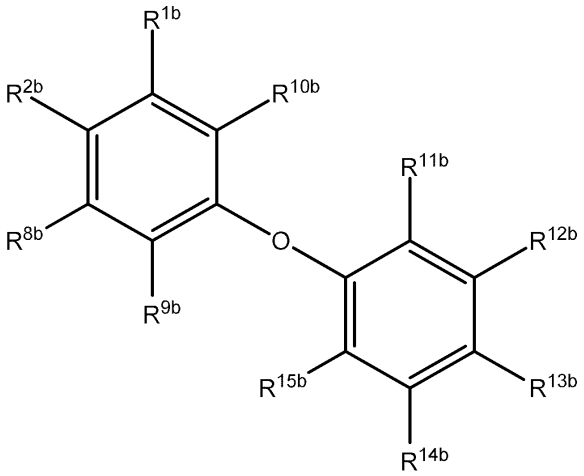


である。

【０６９９】

別の実施形態では、式ＸＶＩＩの化合物は、式ＸＶＩＩｂの化合物：

【化３０４】



式ＸＶＩＩｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{8a}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10a}は、独立して、Ｈ、アルキル、ハロ、及びＯＲ^{3}からなる群から選択され；

R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}及びR^{15a}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、C（O）R^4、S（O）$_pR^4$、NR^5C（O）R^4、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

$R^{6'}$は、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；

$R^{7'}$は、Hまたはアルキルであり、R^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

pは、０～２である）

である。

【０７００】

一実施形態では、R^{1b}、R^{2b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}は、独立して、H、アルキル、ハロ、及びOR^3からなる群から選択され；

R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}及びR^{15b}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、C（O）R^4、S（O）$_pR^4$、NR^5C（O）R^4、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

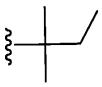
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

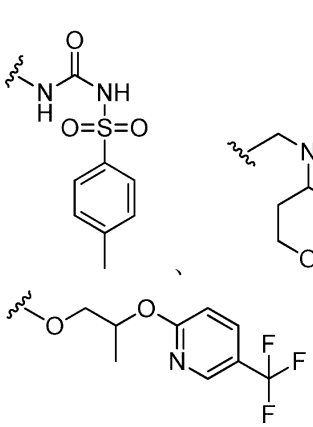
R^6は、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^7は、Hまたはアルキルであり、R^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合し

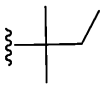
ている窒素原子を含む環状構造を形成し；
　ｐは、０～２である。
【０７０１】
　一実施形態では、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}は、独立して、Ｈ、Ｆ、ＯＭｅ、ＯＰｈ、CF_3、及び
【化３０５】



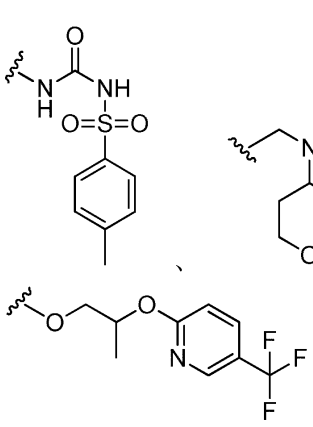
からなる群から選択され；
　R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}及びR^{15a}は、独立して、Ｈ、CF_3、
【化３０６】



からなる群から選択される。
【０７０２】
　一実施形態では、R^{1b}、R^{2b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}は、独立して、Ｈ、Ｆ、ＯＭｅ、ＯＰｈ、CF_3、及び
【化３０７】

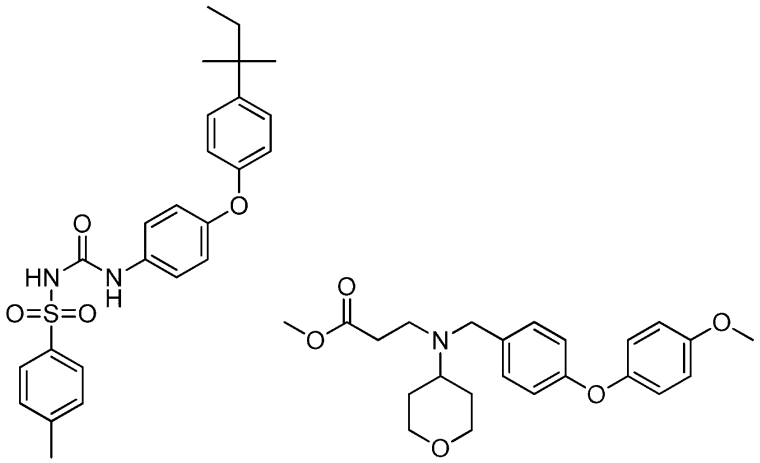


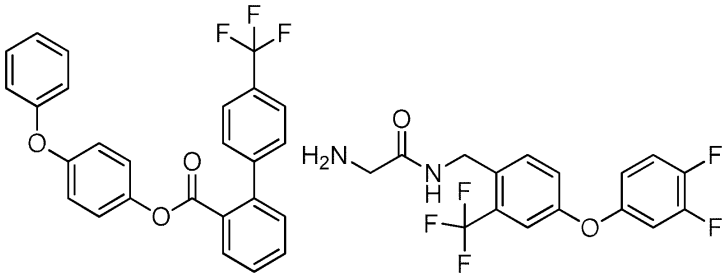
からなる群から選択され；
　R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}及びR^{15b}は、独立して、Ｈ、CF_3、
【化３０８】

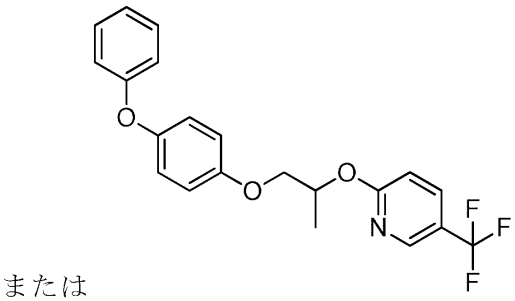


からなる群から選択される。

【０７０３】
一実施形態では、式ＸＶＩＩｂの化合物は：
【化３０９】

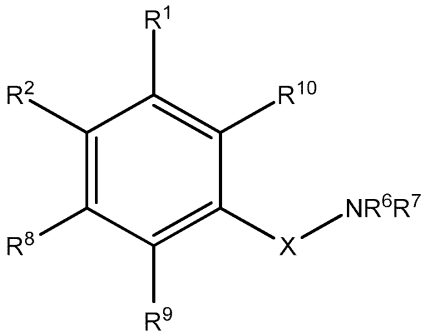






または

である。
【０７０４】
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＶＩＩＩ：
【化３１０】



式ＸＶＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ８、Ｒ９及びＲ１０は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、

アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

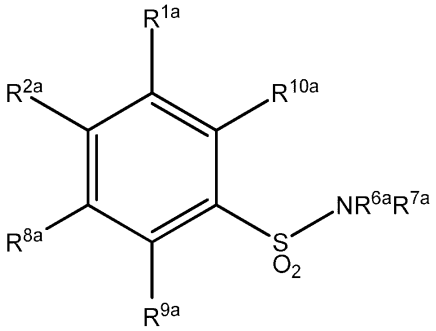
Ｘは、Ｓ（Ｏ）$_{p}$またはＣＲ$_{2}$であり、各Ｒは、独立して、水素及び低級アルキルから選択される）

のものである。

【０７０５】

別の実施形態では、式ＸＶＩＩＩの化合物は、式ＸＶＩＩＩａの化合物：

【化３１１】



式ＸＶＩＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{8a}、Ｒ^{9a}及びＲ^{10a}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ニトロ、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテ

ロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

R^{6a}及びR^{7a}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6a}及びR^{7a}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

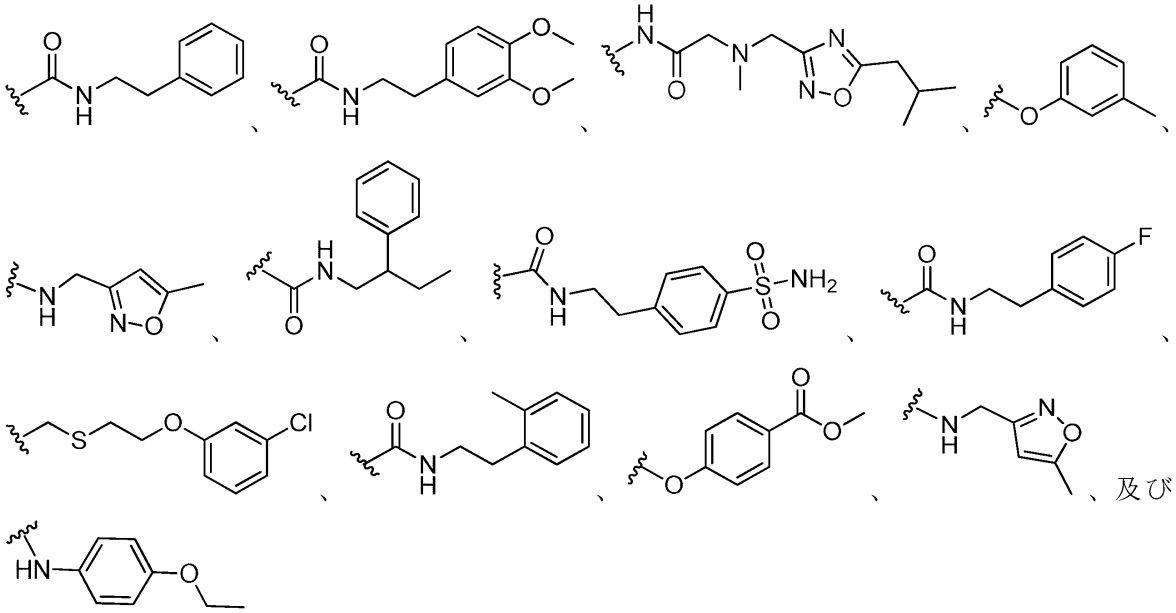
pは、０～２である）

である。

【０７０６】

一実施形態では、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}、R^{9a}及びR^{10a}は、独立して、H、CH_3、Cl、CF_3、NO_2、OCH_3、

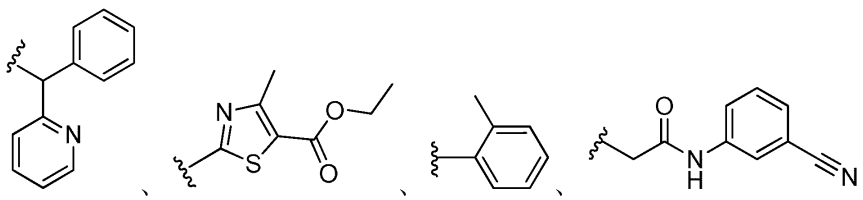
【化３１２】



からなる群から選択され；

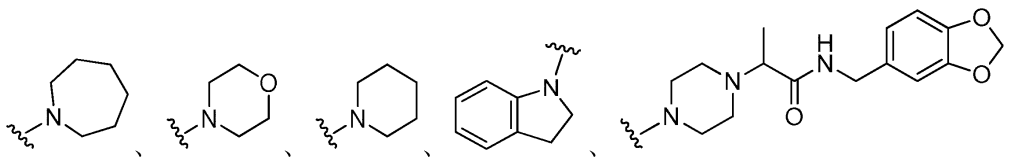
R^6及びR^7は、独立して、水素、CH_3、CH_2CH_3シクロプロピル、

【化３１３】



から選択され、R^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む

【化３１４】

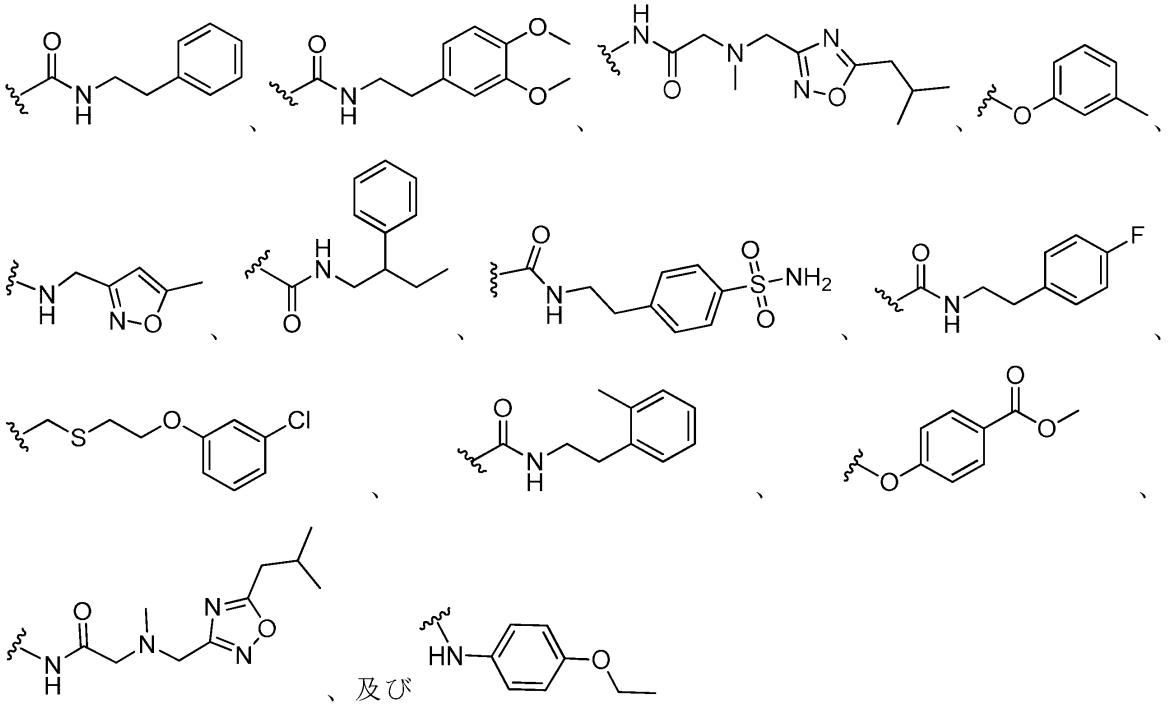


を形成する。

【０７０７】

一実施形態では、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}、R^{9a}及びR^{10a}は、独立して、H、CH_3、Cl、CF_3、NO_2、OCH_3、

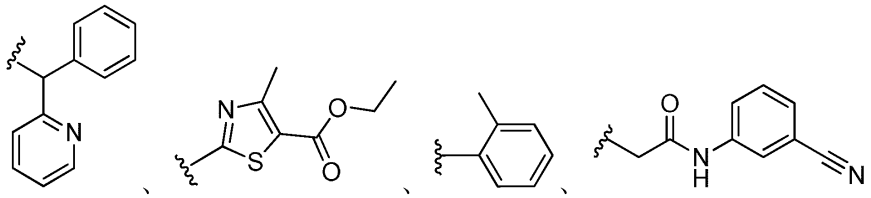
【化３１５】



からなる群から選択され；

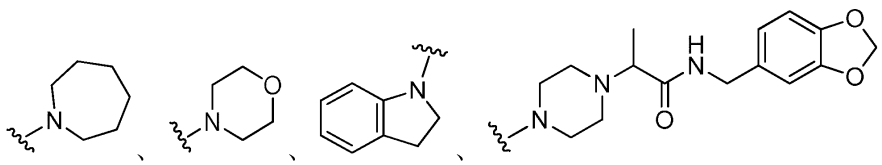
R^{6a}及びR^{7a}は、独立して、水素、CH_3、CH_2CH_3シクロプロピル、

【化３１６】



から選択され、R^{6a}及びR^{7a}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む

【化３１７】

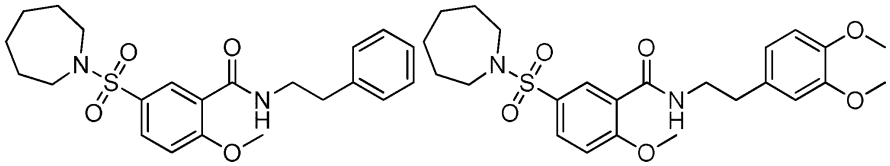
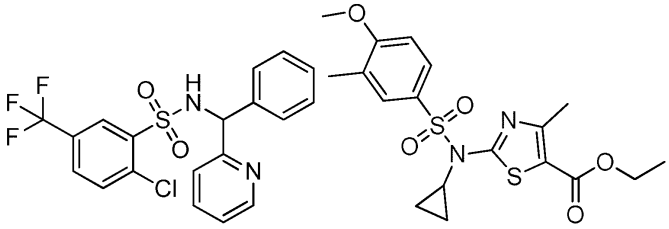
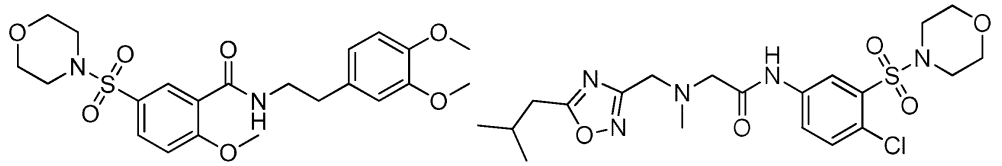
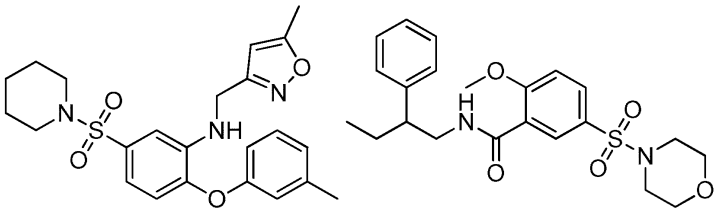
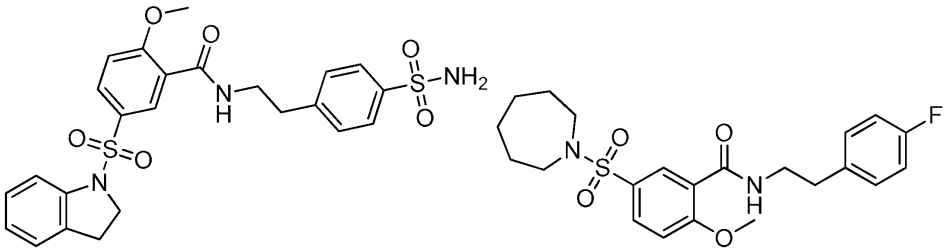


を形成する。

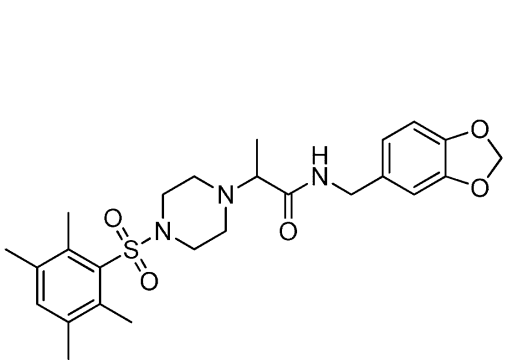
【０７０８】

一実施形態では、式ＸＶＩＩＩａの化合物は：

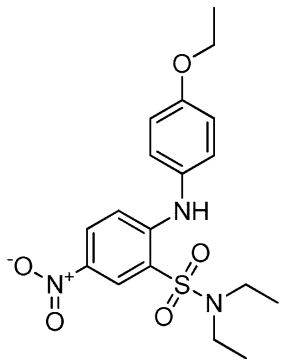
【化３１８】

50



または

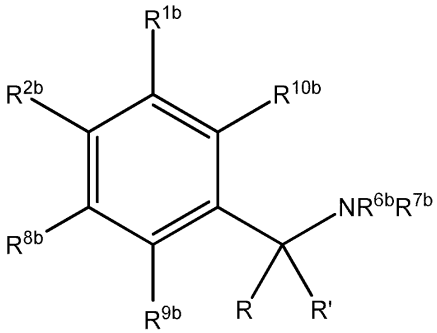


である。

【０７０９】

別の実施形態では、式ＸＶＩＩＩの化合物は、式ＸＶＩＩＩｂの化合物：

【化３１９】



式ＸＶＩＩＩｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1b}、R^{2b}、R^{8a}、R^{9b}及びR^{10b}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ニトロ、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

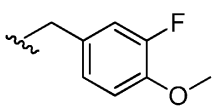
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

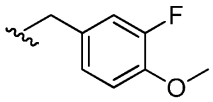
R^{6b}及びR^{7b}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキ

ルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6b}及びR^{7b}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R及びR’は、独立して、水素及び低級アルキルから選択され；
pは、0～2である）
である。
【0710】
別の実施形態では、R^{1b}、R^{2b}、R^{8b}、R^{9b}及びR^{10b}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ニトロ、ハロ、疑ハロ、OR^{3}、C（O）R^{4}、S（O）$_{p}$R^{4}、NR^{5}C（O）R^{4}、及びNR^{6}R^{7}からなる群から選択され；
R^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^{6}R^{7}であり；
R^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^{6}及びR^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6}及びR^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R^{6b}及びR^{7b}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^{6b}及びR^{7b}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R及びR’は、独立して、水素及び低級アルキルから選択され；
pは、0～2である）
である。
【0711】
一実施形態では、R^{1b}、R^{2b}、R^{8a}、R^{9b}及びR^{10b}は、独立して、H、OCH$_3$、SCF$_3$からなる群から選択され；
R^{6b}及びR^{7b}は、独立して、CH$_3$及び
【化320】

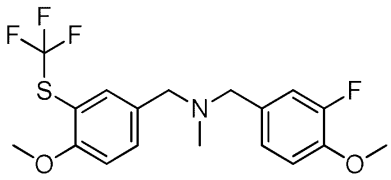


から選択され；
R及びR’は、Hである。
【0712】
別の実施形態では、R^{1b}、R^{2b}、R^{8b}、R^{9b}及びR^{10b}は、独立して、H、OC

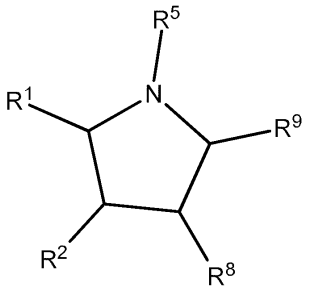
Ｈ３、ＳＣＦ３からなる群から選択され；
Ｒ６ｂ及びＲ７ｂは、独立して、ＣＨ３及び
【化３２１】



から選択され；
Ｒ及びＲ’は、Ｈである。
【０７１３】
一実施形態では、式ＸＶＩＩＩｂの化合物は：
【化３２２】



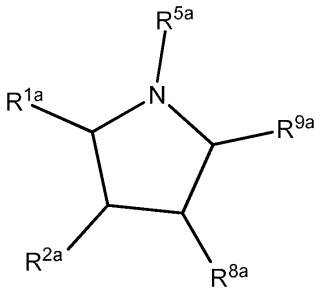
である。
【０７１４】
一実施形態では、式ＸＶＩＩＩの化合物は、ＸがＣＨ２である場合、そのときはＮＲ６Ｒ７はインドリノンまたはベンゾイミダゾロンではないという条件で選択される。
【０７１５】
一実施形態では、式ＸＶＩＩＩｂの化合物は、Ｒ及びＲ’が両方Ｈである場合、そのときはＮＲ６Ｒ７はインドリノンまたはベンゾイミダゾロンではないという条件で選択される。
【０７１６】
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＩＸ：
【化３２３】



式ＸＩＸ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ８及びＲ９は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、オキソ、ＯＲ３、Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｓ（Ｏ）ｐＲ４、ＮＲ５Ｃ（Ｏ）Ｒ４、及びＮＲ６Ｒ７からなる群から選択され；
Ｒ３は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ４は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテ

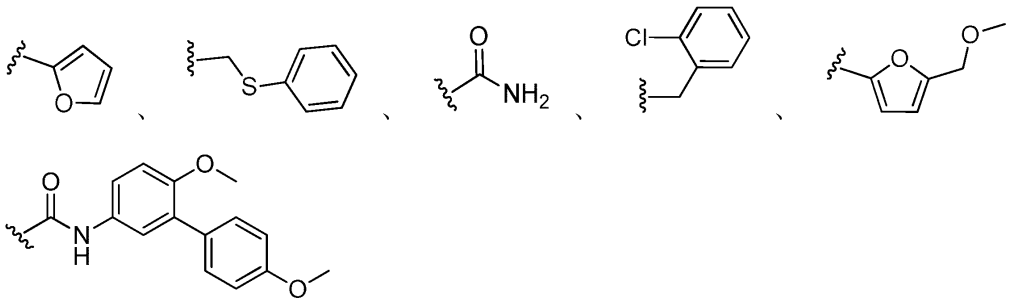
ロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
のものである。
【０７１７】
別の実施形態では、式ＸＩＸの化合物は、式ＸＩＸａの化合物：
【化３２４】



式ＸＩＸａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{8a}及びＲ^{9a}は、独立して、Ｈ、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ及びＣ（Ｏ）Ｒ^{4}からなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5a}は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である。
【０７１８】
一実施形態では、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{8a}及びＲ^{9a}は、独立して、Ｈ、シクロペンチル、シクロヘキシル、ＮＯ$_{2}$、

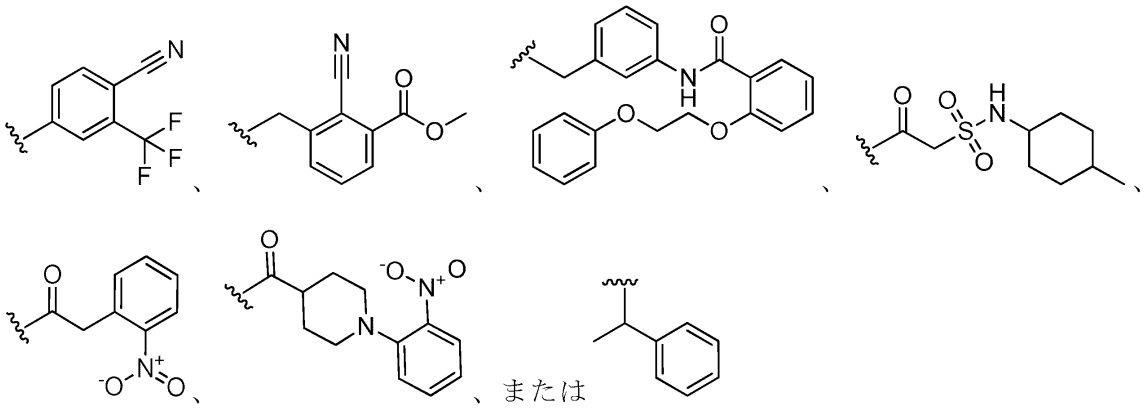
【化３２５】



からなる群から選択され；

R^{5a}は、

【化３２６】

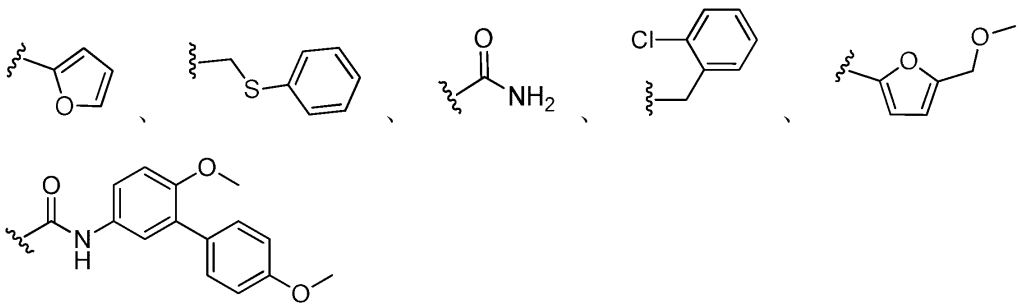


である。

【０７１９】

別の実施形態では、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}及びR^{9a}は、独立して、H、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキソ、

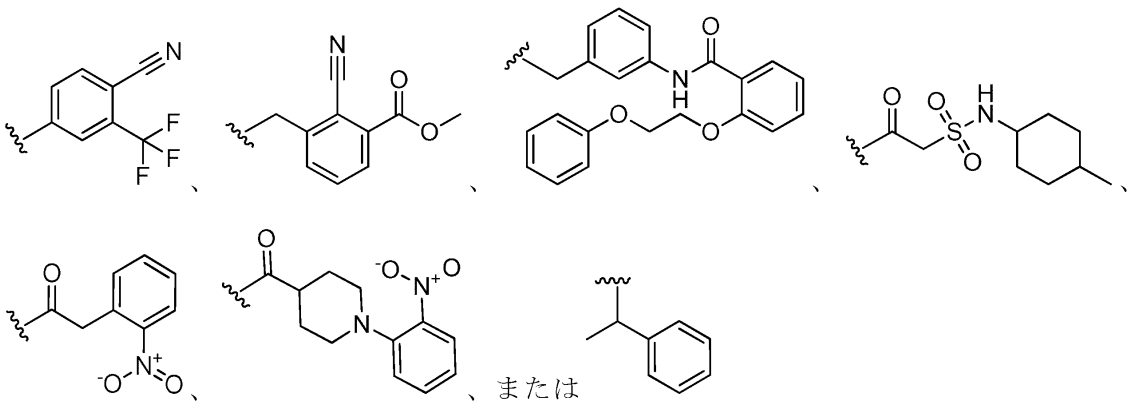
【化３２７】



からなる群から選択され；

R^{5a}は、

【化３２８】

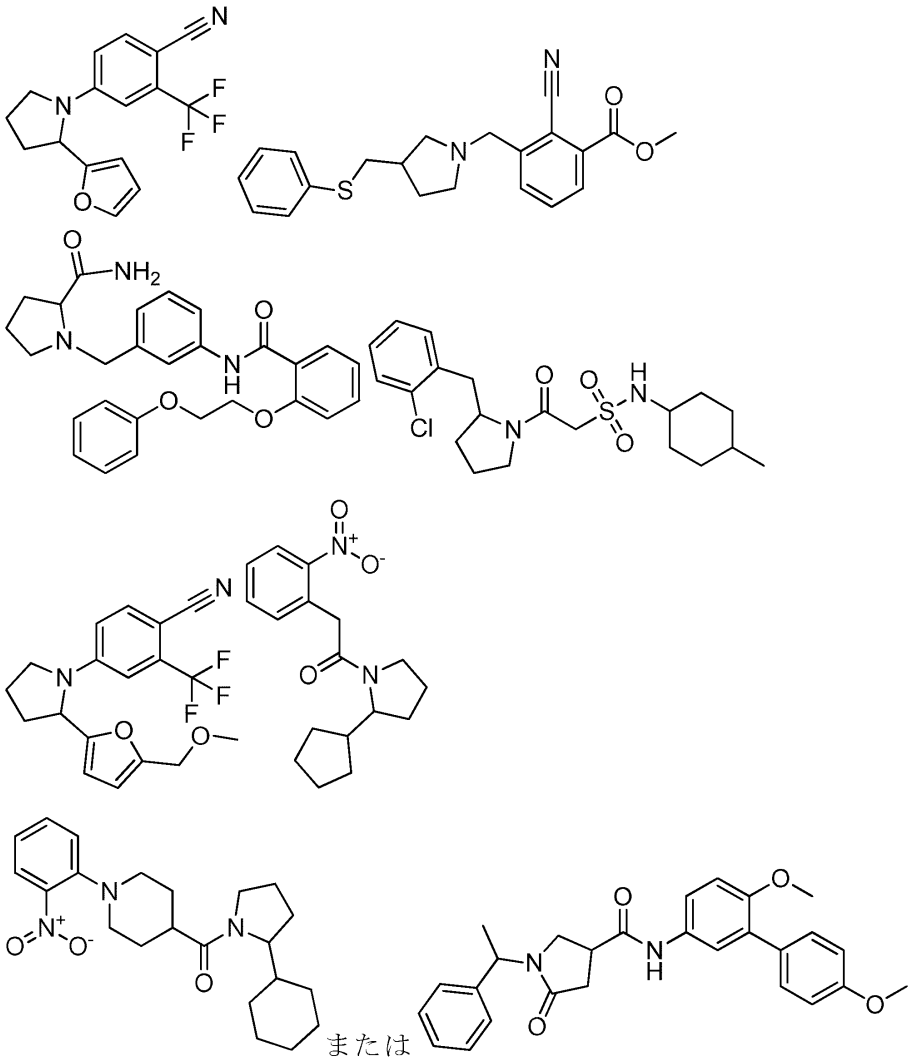


である。

【０７２０】

一実施形態では、式ＸＩＸａの化合物は：

【化３２９】

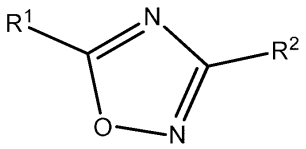


である。

【０７２１】

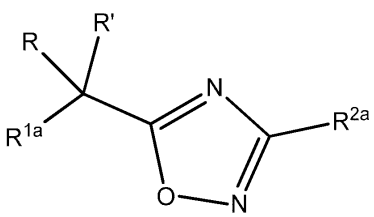
一実施形態では、式ＸＩＸの化合物は、化合物がヒドラジド、大員環、チエノピリジンまたはチエノピリミジンを含有しないという条件で選択される。

【０７２２】
別の実施形態では、式ＸＩＸの化合物で治療される疾患は、肝細胞癌ではない。
【０７２３】
一実施形態では、式ＸＩＸａの化合物は、化合物がヒドラジド、大員環、チエノピリジンまたはチエノピリミジンを含有しないという条件で選択される。
【０７２４】
別の実施形態では、式ＸＩＸａの化合物で治療される疾患は、肝細胞癌ではない。
【０７２５】
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＸ：
【化３３０】



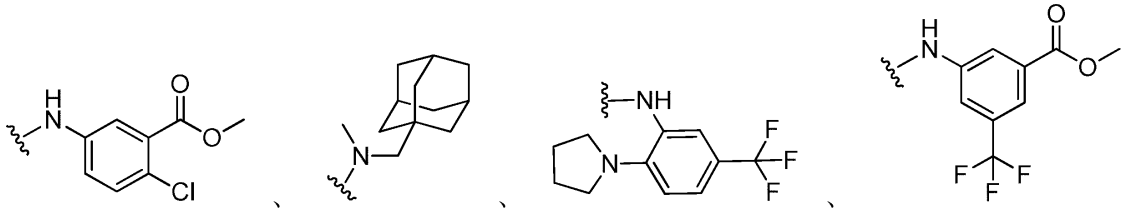
式ＸＸ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
のものである。
【０７２６】
別の実施形態では、式ＸＸの化合物は、式ＸＸａの化合物：
【化３３１】



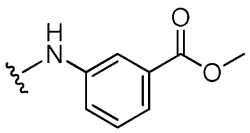
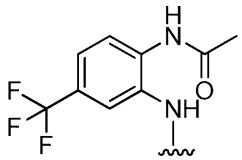
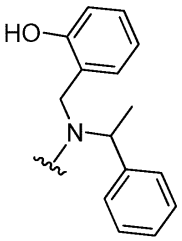
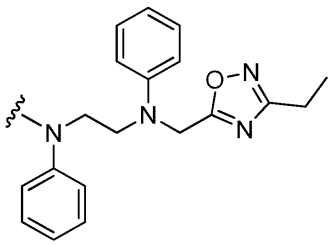
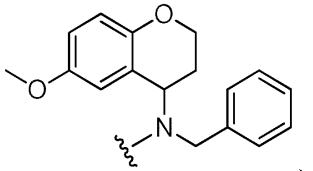
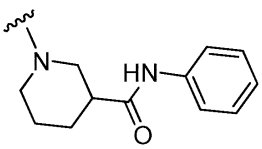
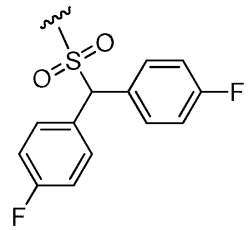
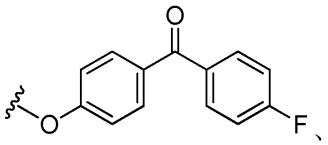
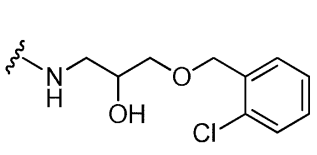
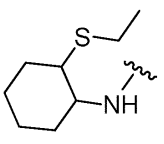
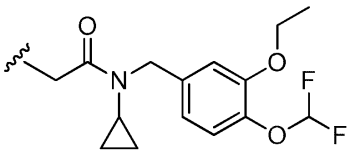
式ＸＸａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1a}は、OR^3、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$またはNR^6R^7であり；
R^{2a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、もしくはアリールカルボニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
R及びR’は、独立して、水素及び低級アルキルから選択され；
pは、０～２である）
である。
【０７２７】
一実施形態では、R^{1a}は、CH_3、Bn、
【化３３２】


、

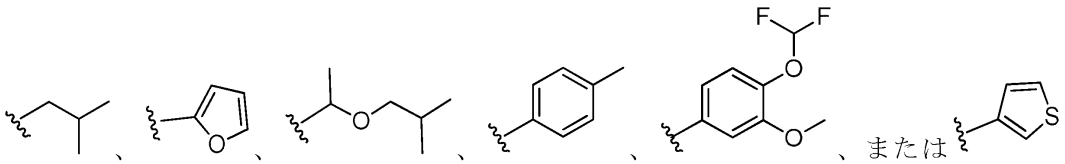
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、または


であり；
R^{2a}は、CH_3、CH_2CH_3、t－Bu、Ph、

【化３３３】



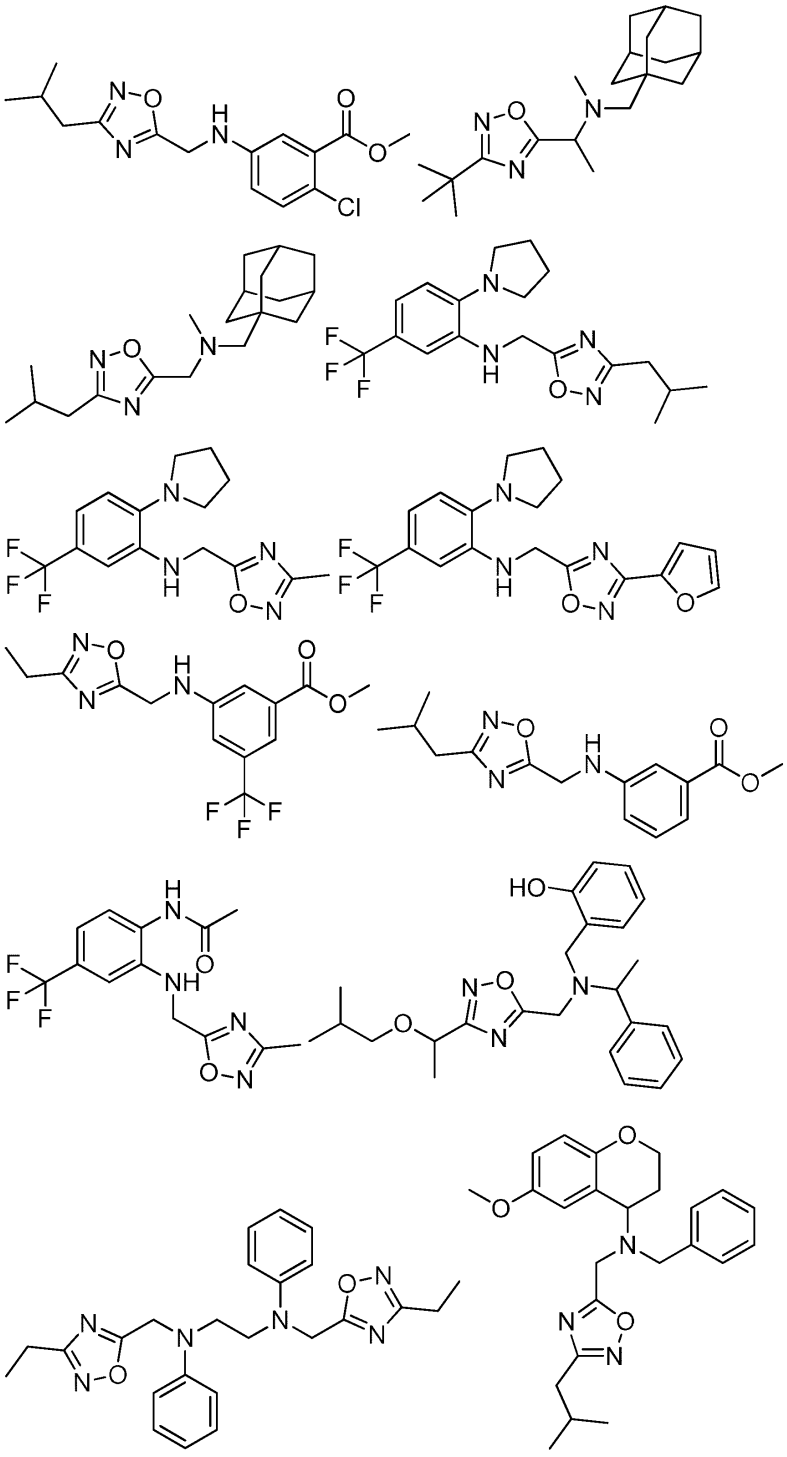
であり；

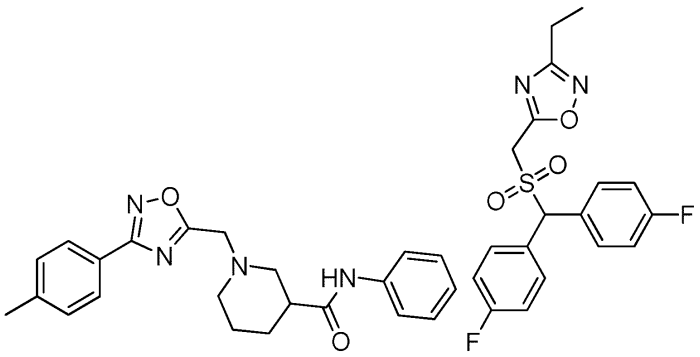
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及びCH_3から選択される。

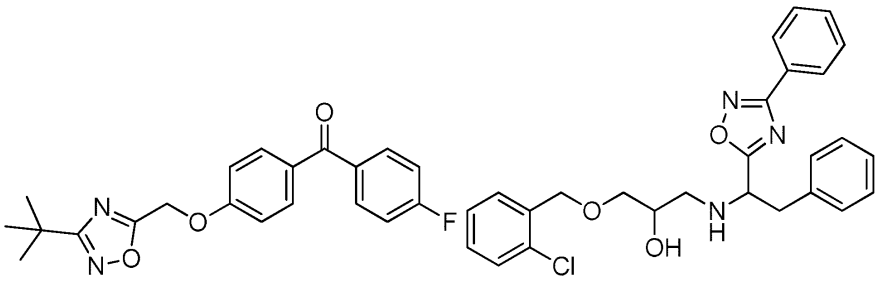
【０７２８】

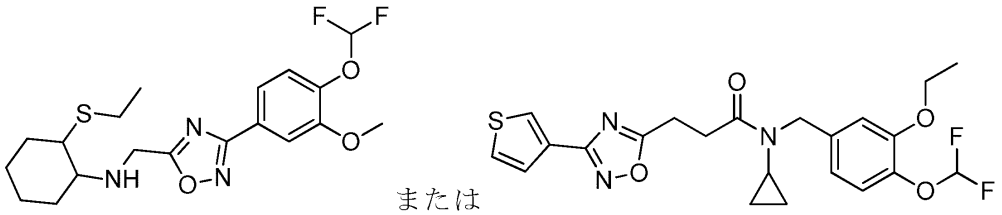
一実施形態では、式ＸＸａの化合物は：

【化３３４】









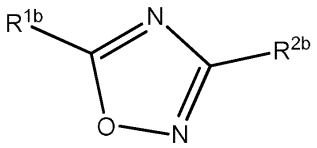
または

である。

【０７２９】

別の実施形態では、式ＸＸの化合物は、式ＸＸｂの化合物：

【化３３５】



式ＸＸｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^{1b}は、アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^{2b}は、アリール、ヘテロアリール、またはＣ（Ｒ）（Ｒ’）NR^6R^7であり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

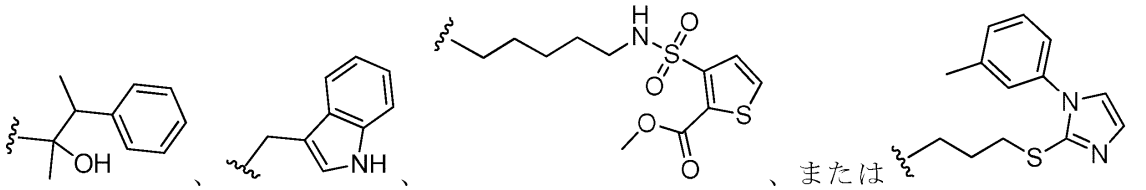
Ｒ及びＲ’は、独立して、水素及び低級アルキルから選択される）

である。

【０７３０】

一実施形態では、R^{1b}は、CH_3、

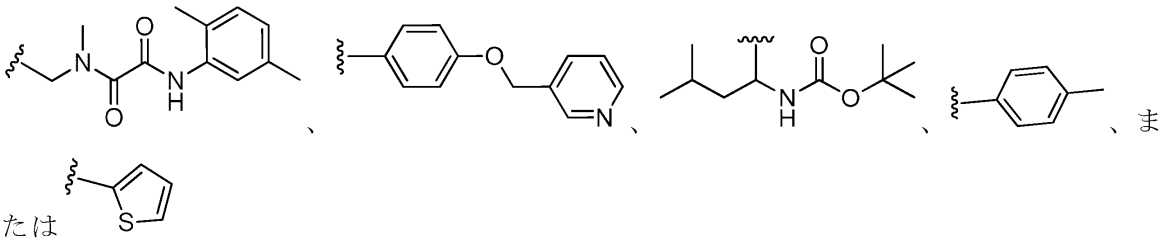
【化３３６】



であり；

R^{2b}は、

【化３３７】

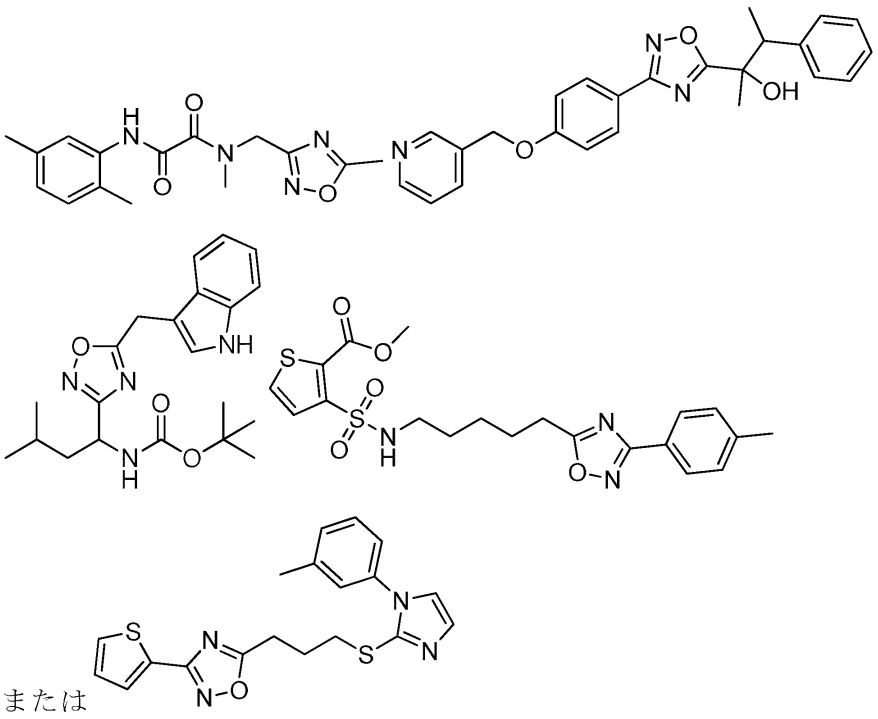


である。

【０７３１】

一実施形態では、式ＸＸｂの化合物は：

【化３３８】

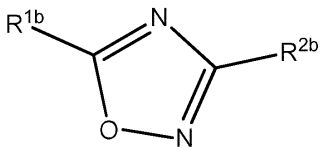


である。

【０７３２】

別の実施形態では、式ＸＸの化合物は、式ＸＸｃの化合物：

【化３３９】



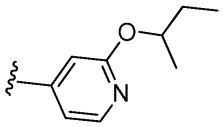
式ＸＸｃ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1b}は、アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{2b}は、ヘテロシクリルである）
である。

【０７３３】

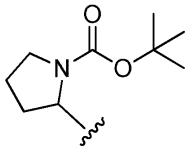
一実施形態では、Ｒ^{1b}は、

【化３４０】



であり；
Ｒ^{2b}は、

【化３４１】

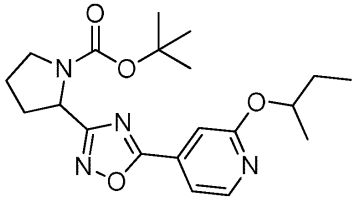


である。

【０７３４】

一実施形態では、式ＸＸｃの化合物は：

【化３４２】



である。

【０７３５】

一実施形態では、式ＸＸの化合物は、Ｒ^{1}がピリジルである場合、そのときはＲ^{2}はフェニルではないという条件で選択される。

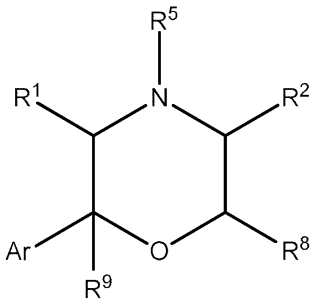
【０７３６】

一実施形態では、式ＸＸの化合物は、Ｒ^{2}がピリジルである場合、そのときはＲ^{1}はフェニルまたはシクロヘキシルではないという条件で選択される。

【０７３７】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＸＩ：

【化３４３】



式ＸＸＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^9は、Ｈまたはアルキルであり；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

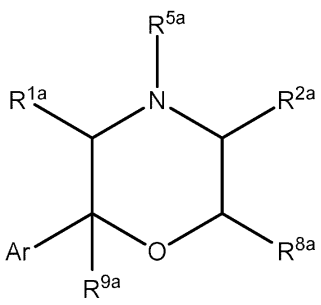
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）

のものである。

【０７３８】

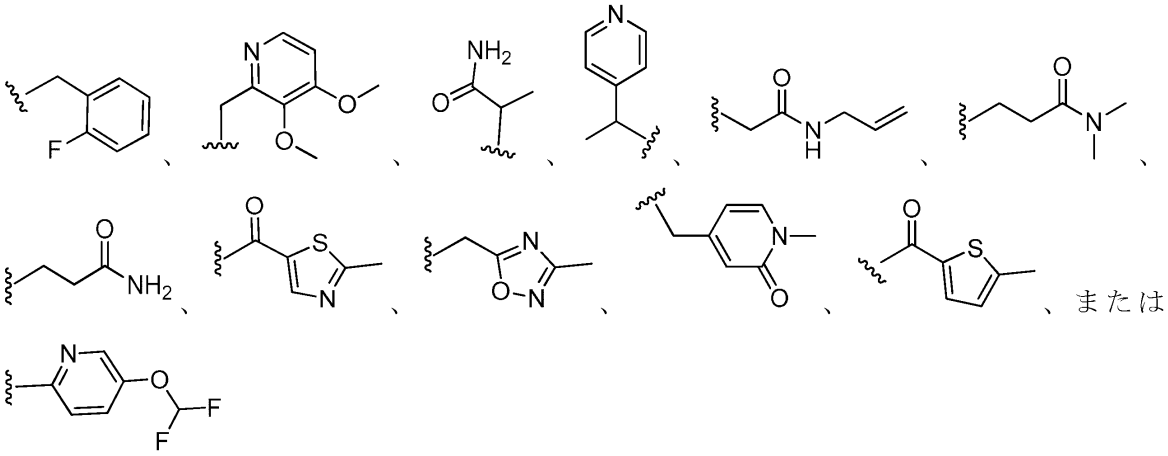
別の実施形態では、式ＸＸＩの化合物は、式ＸＸＩａの化合物：

【化３４４】

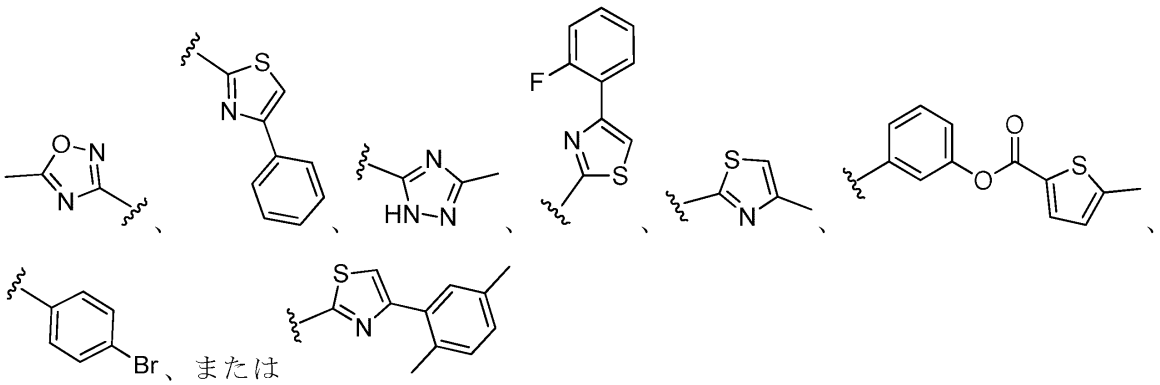


式ＸＸＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1a}、R^{2a}及びR^{8a}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{9a}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{5a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である。
【０７３９】
一実施形態では、R^{1a}、R^{2a}及びR^{8a}は、Ｈであり；
R^{9}は、ＨまたはＣＨ$_3$であり；
R^{5a}は、Ｂｎ、
【化３４５】

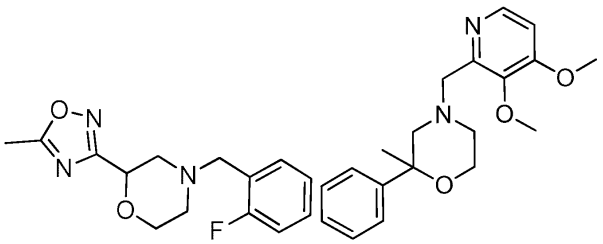


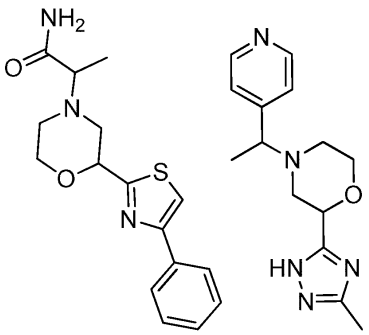
であり；
Ａｒは、Ｐｈ、
【化３４６】

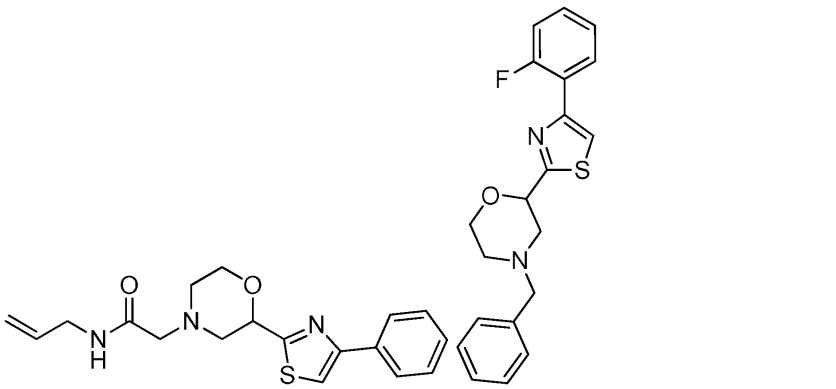


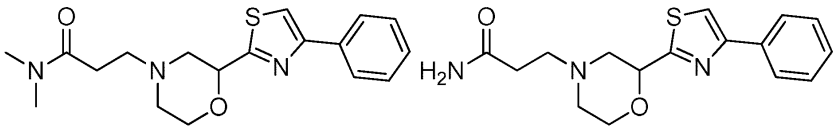
である。
【０７４０】
一実施形態では、式ＸＸＩａの化合物は：

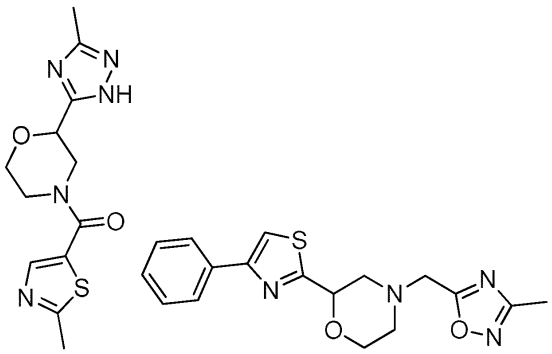
【化３４７】

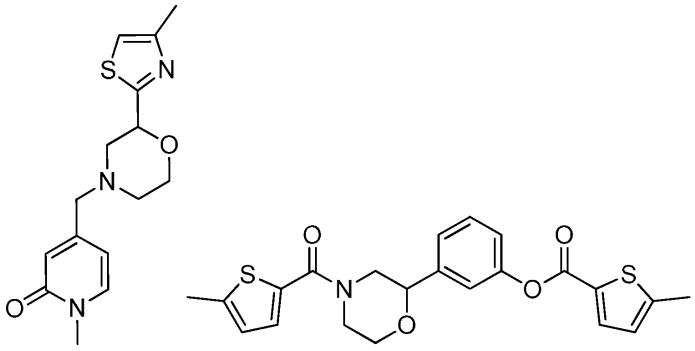


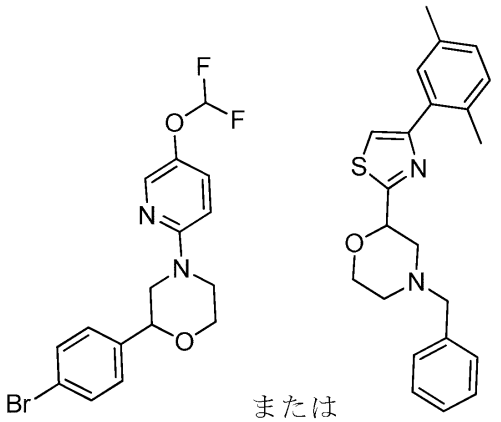












または

である。

【０７４１】

一実施形態では、式ＸＸＩの化合物は、Ａｒがピリジルである場合、そのときはR^5はフェニルではないという条件で選択される。

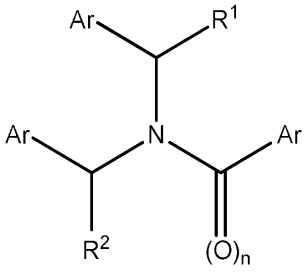
【０７４２】

一実施形態では、式ＸＸＩａの化合物は、Ａｒがピリジルである場合、そのときはR^5はフェニルではないという条件で選択される。

【０７４３】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、式ＸＸＩＩ：

【化３４８】



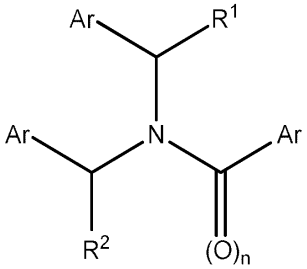
式ＸＸＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

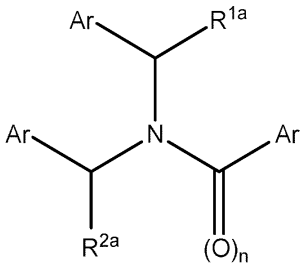
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはア

リールカルボニルであり；
　R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
　R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
　R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　ｎは、０または１であり；
　ｐは、０～２であり；
　各Ａｒは、独立して、アリールまたはヘテロアリールから選択される）
のものである。
【０７４４】
　別の実施形態では、式ＸＸＩＩの化合物は、式ＸＸＩＩａの化合物：
【化３４９】



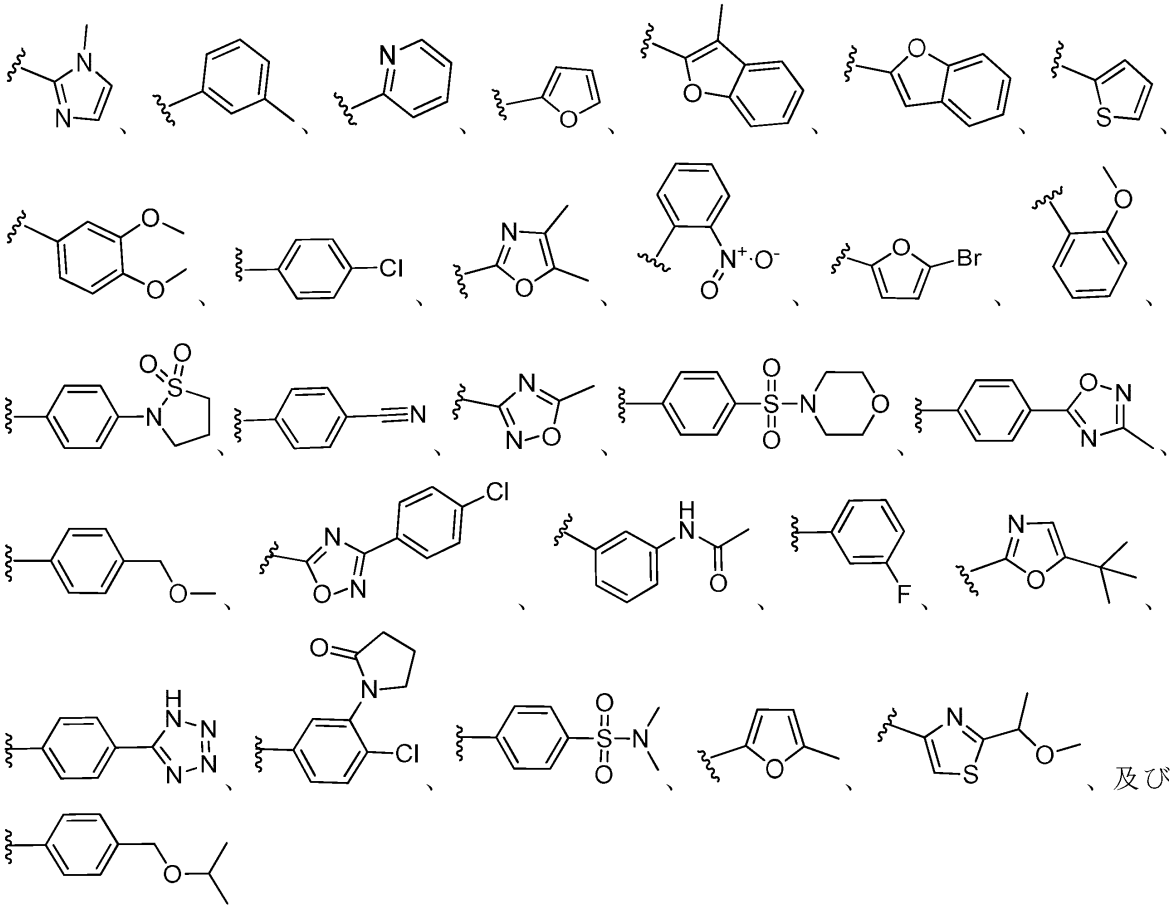
式ＸＸＩＩａ

　またはその薬学的に許容可能な誘導体、
　（式中、R^{1a}は、Ｈまたはアルキルであり；
　R^{2a}は、Ｈであり；
　ｎは、０または１であり；
　各Ａｒは、独立して、アリールまたはヘテロアリールから選択される）
である。
【０７４５】
　別の実施形態では、式ＸＸＩＩａは：
【化３５０】

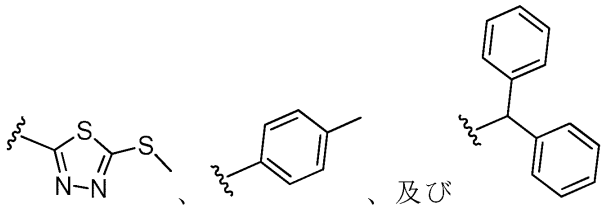


式ＸＸＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^{1a}は、Ｈまたはアルキルであり；
R^{2a}は、Ｈであり；
ｎは、０または１であり；
各Ａｒは、独立して、アリールまたはヘテロアリールから選択される）
である。
【０７４６】
一実施形態では、R^{1a}は、ＨまたはCH_3であり；
R^{2a}は、Ｈであり；
ｎは、０または１であり；
Ａｒは、独立して、Ｐｈ、
【化３５１】



から選択される。
【０７４７】
一実施形態では、R^{1a}は、ＨまたはCH_3であり；
R^{2a}は、Ｈであり；
ｎは、０または１であり；
Ａｒは、独立して、
【化３５２】

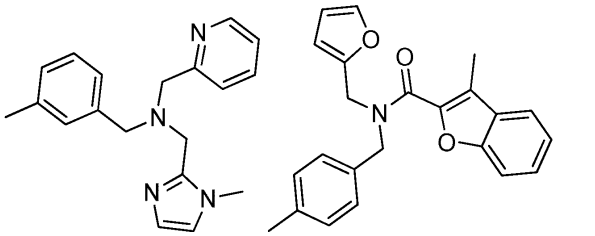
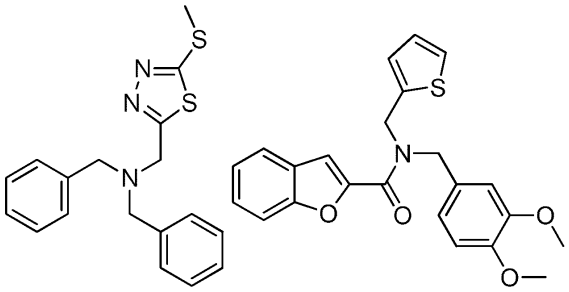
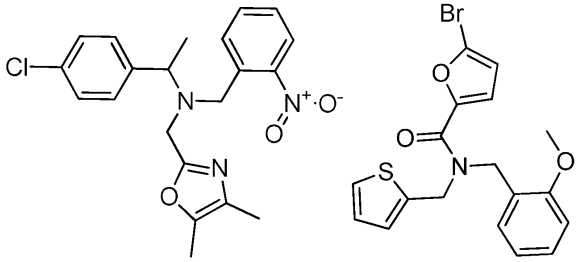
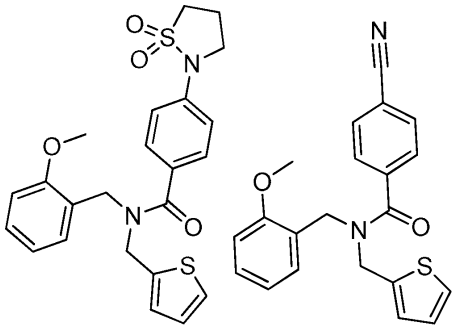
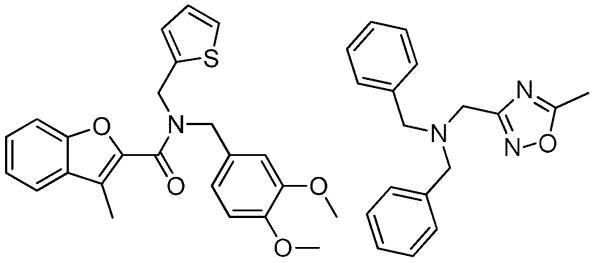


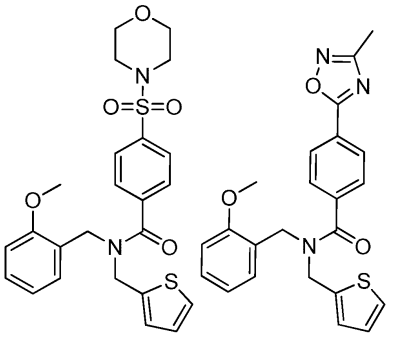
から選択される。

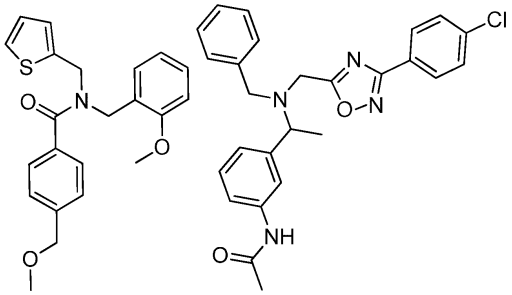
【０７４８】

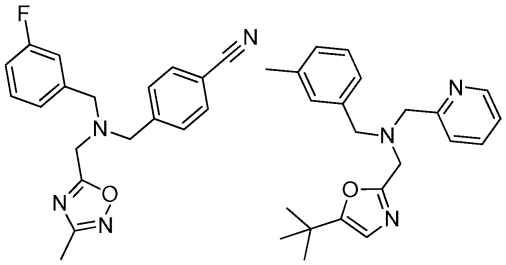
一実施形態では、式ＸＸＩＩａの化合物は：

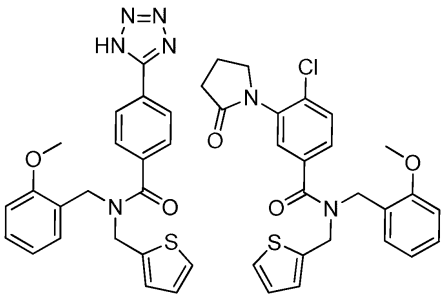
【化３５３】

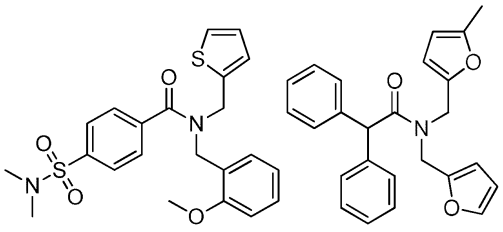






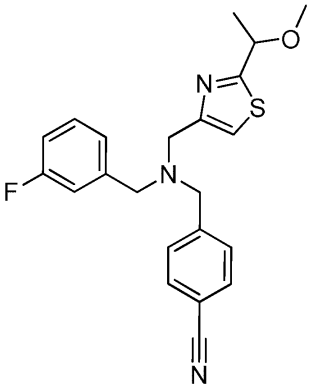




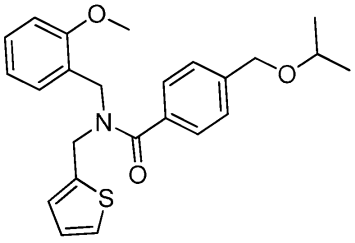








または

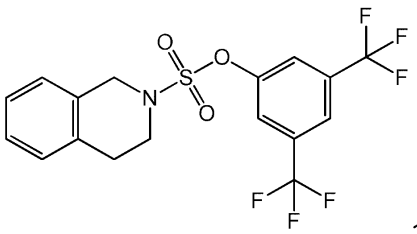


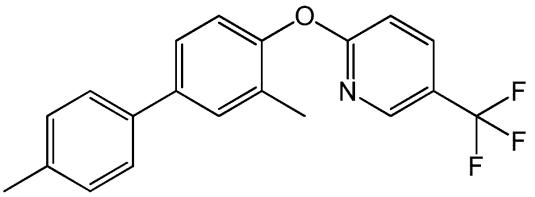
である。

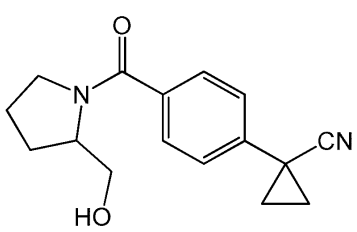
【０７４９】

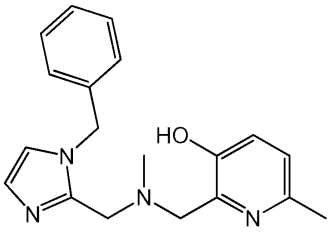
所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、以下：

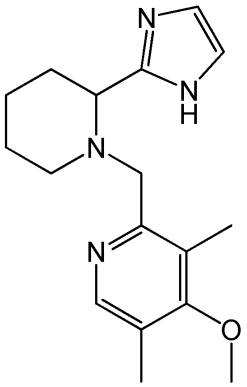
【化３５４】

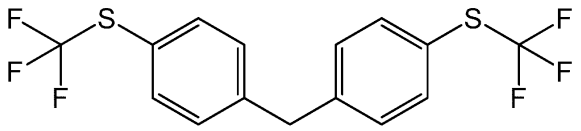


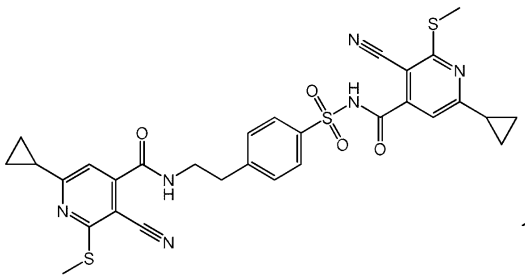


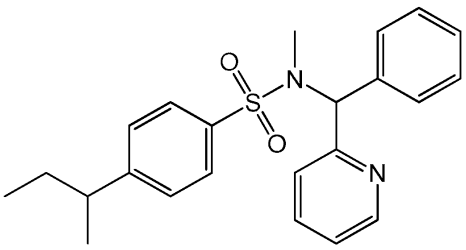


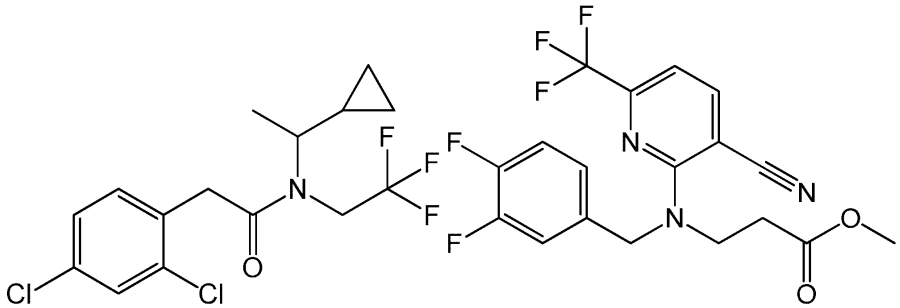


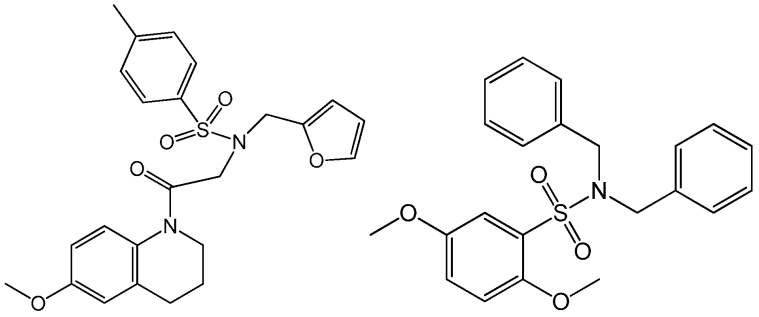


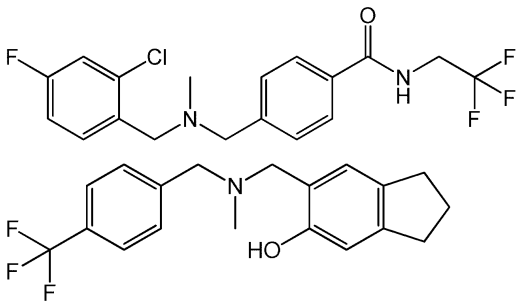


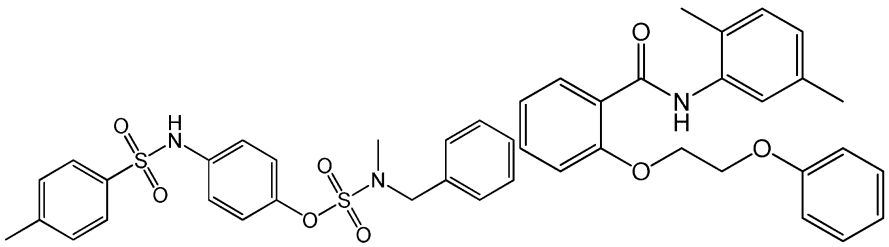


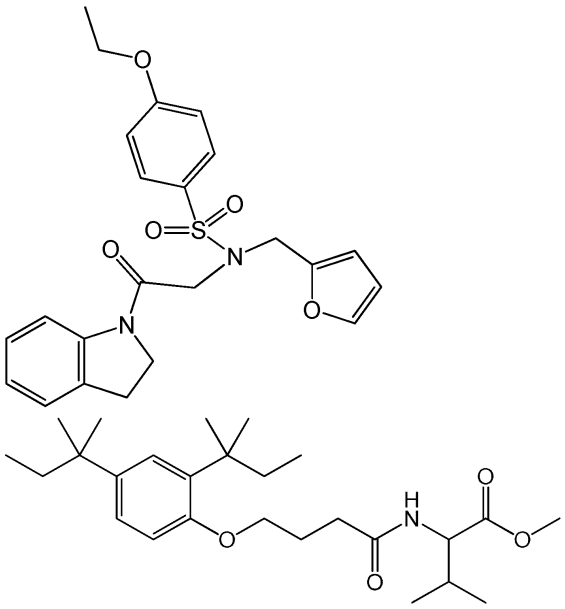


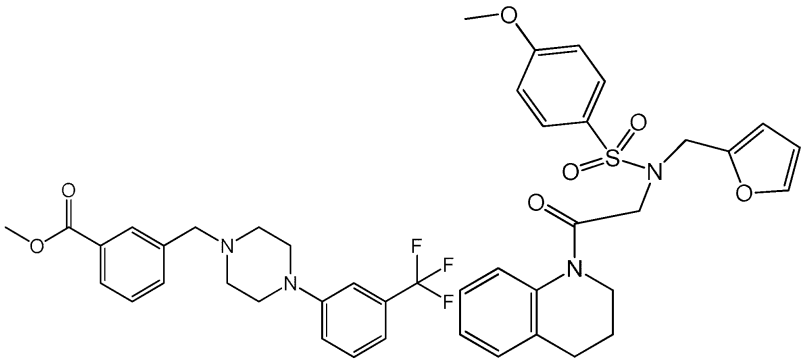


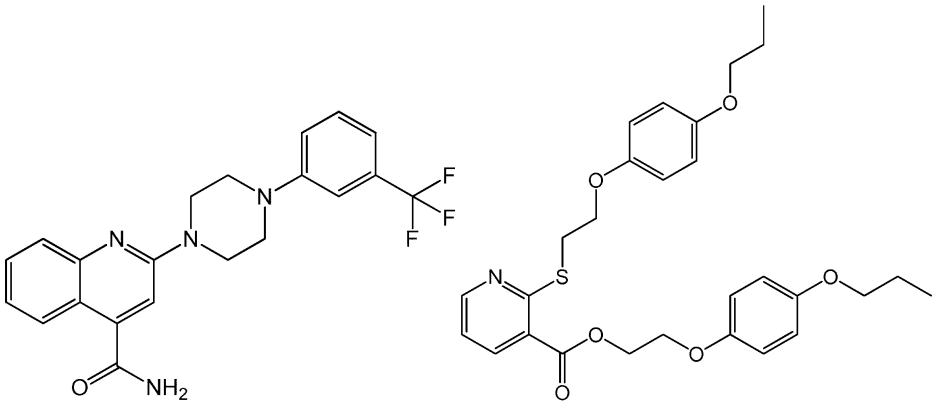


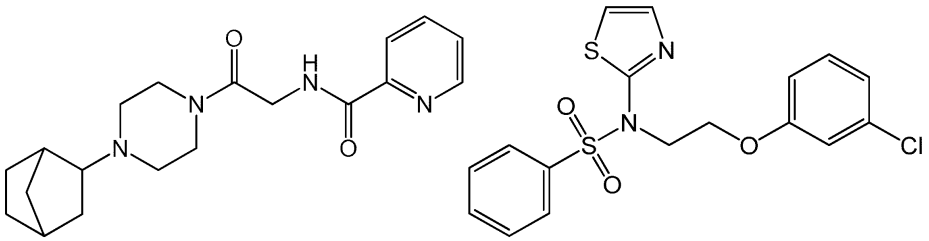


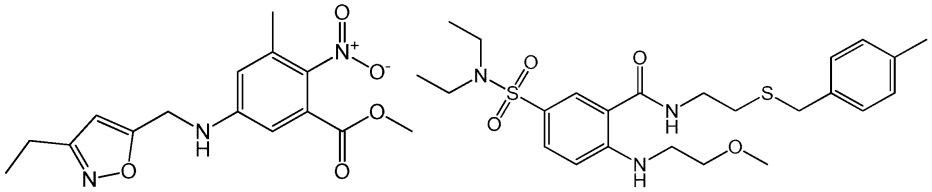


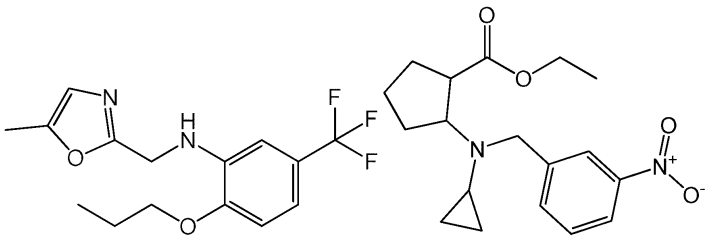


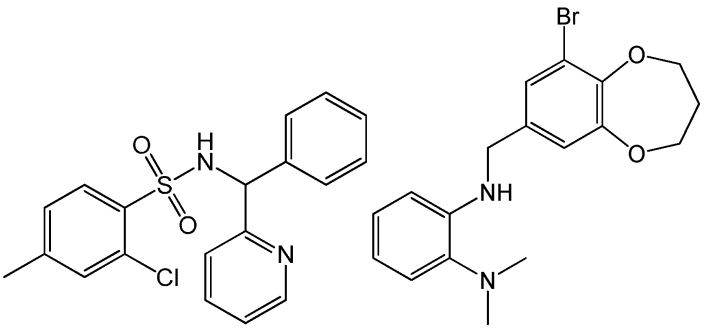


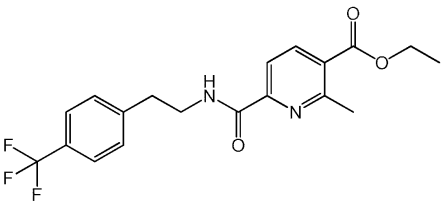


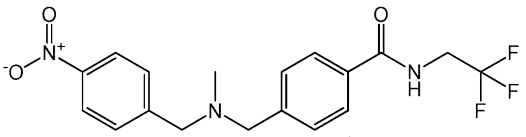


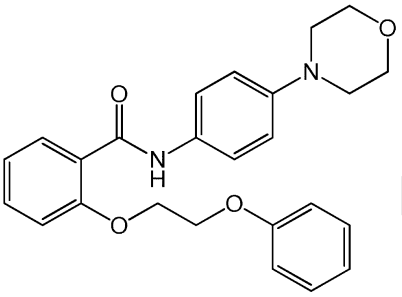


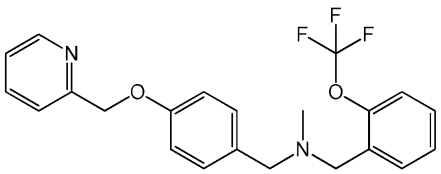


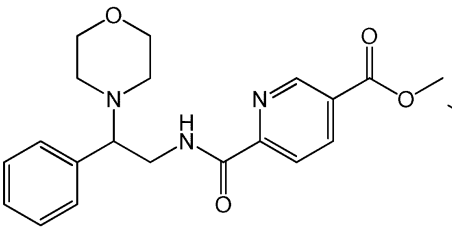


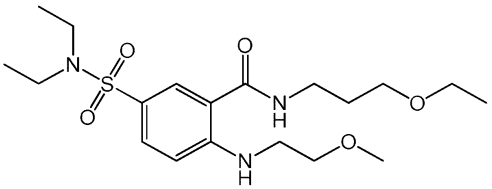


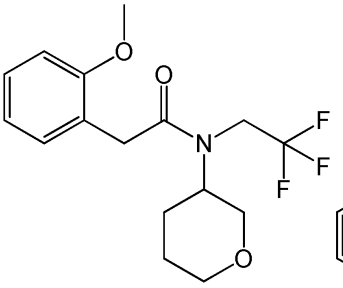


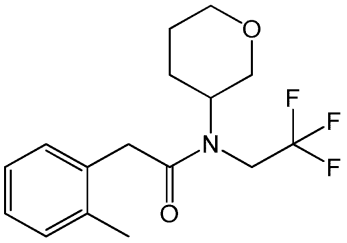


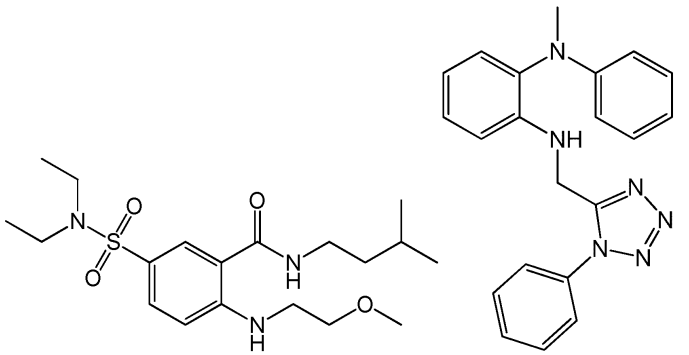


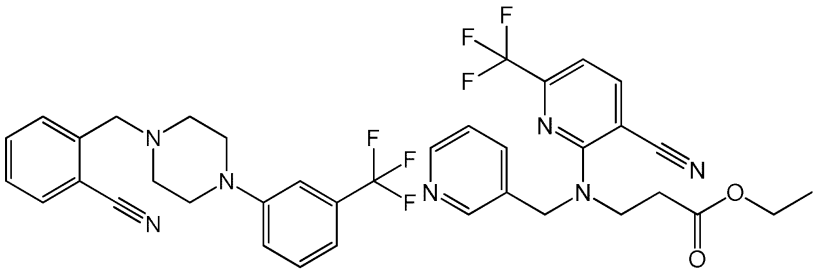


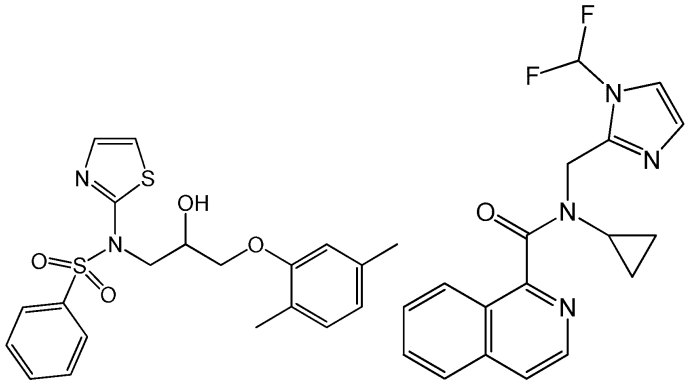


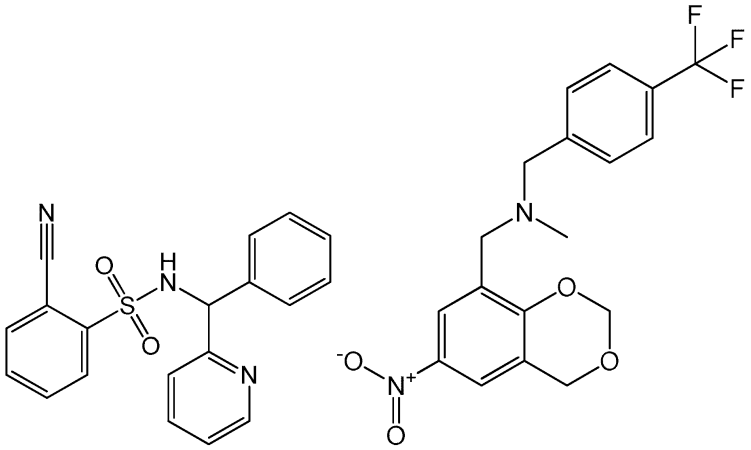


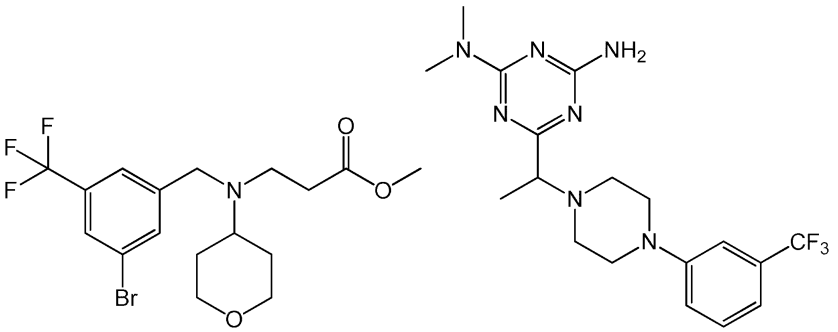


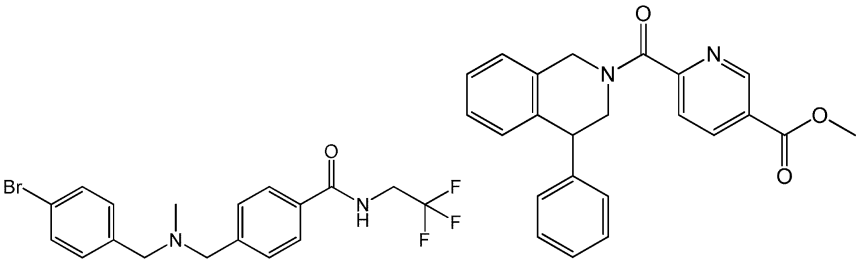


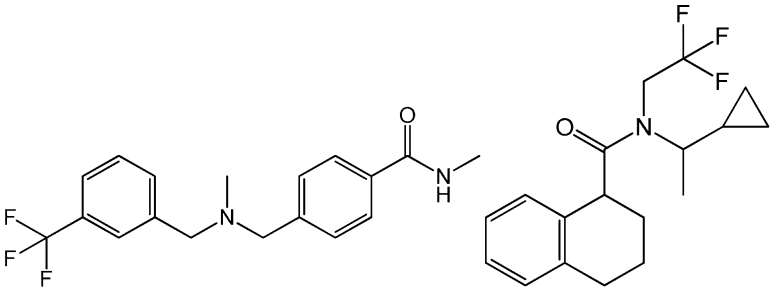


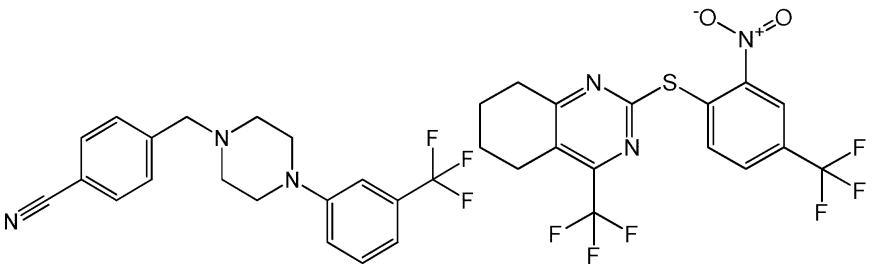


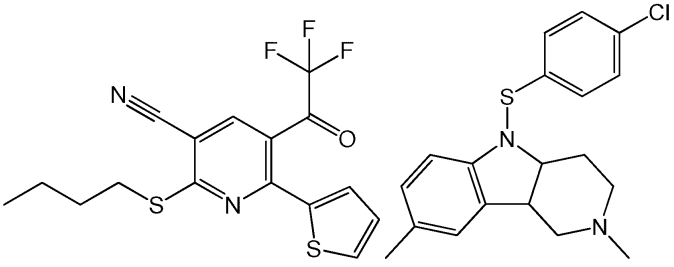


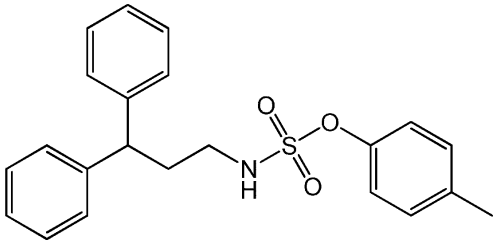


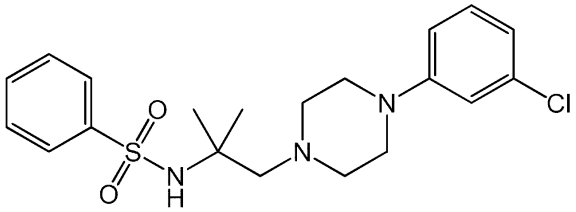


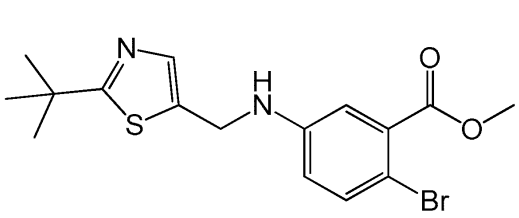


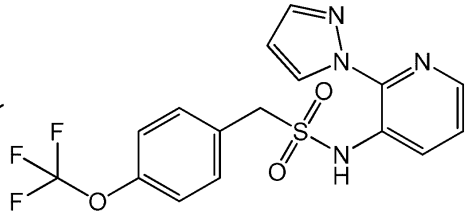


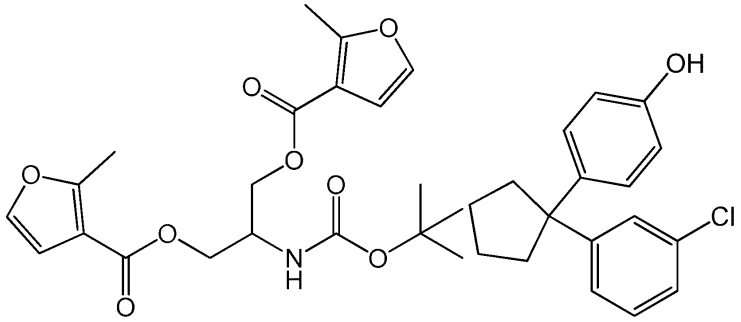


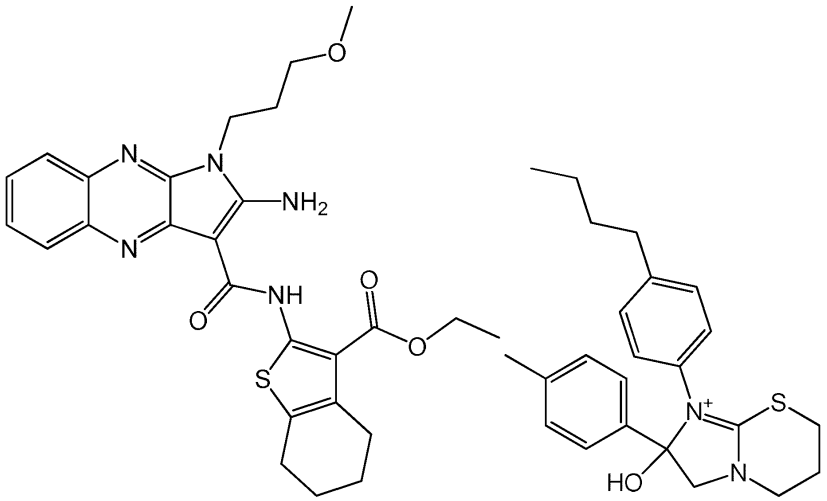


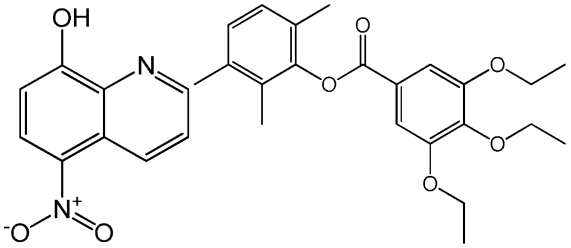


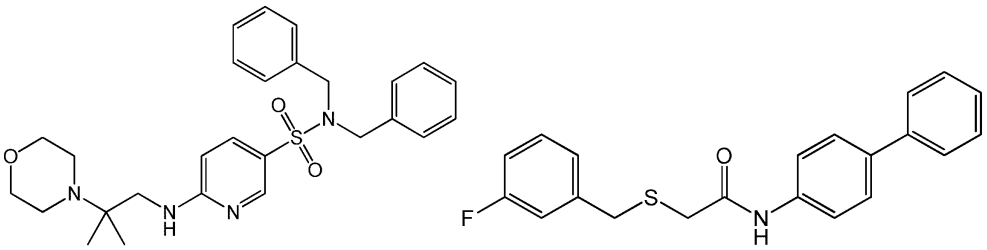


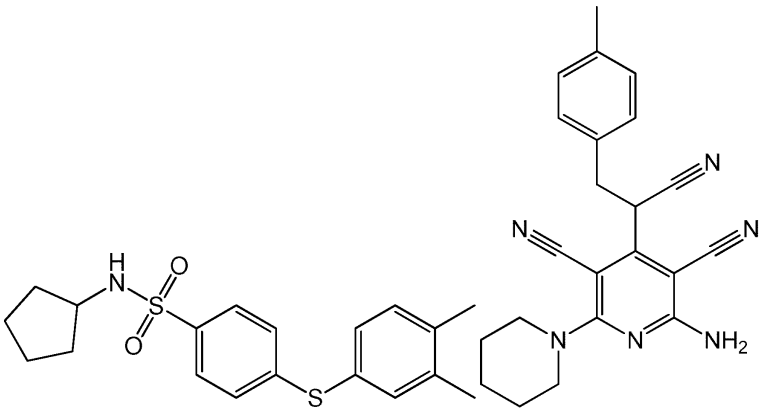


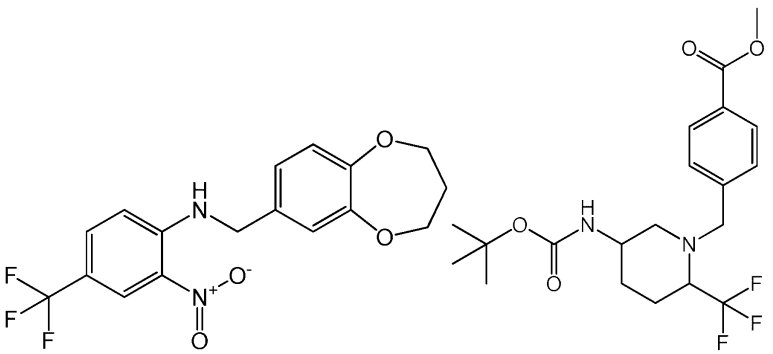


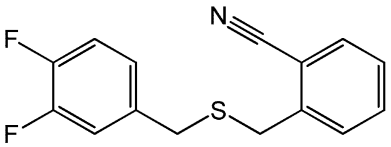


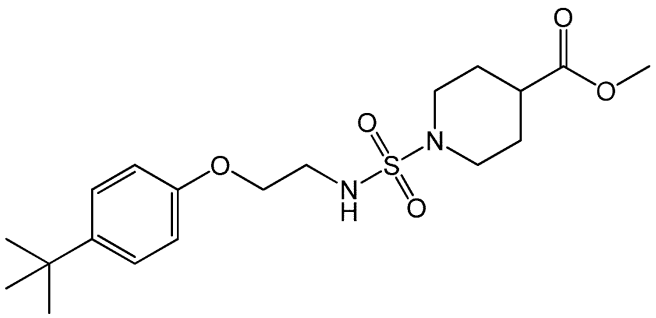


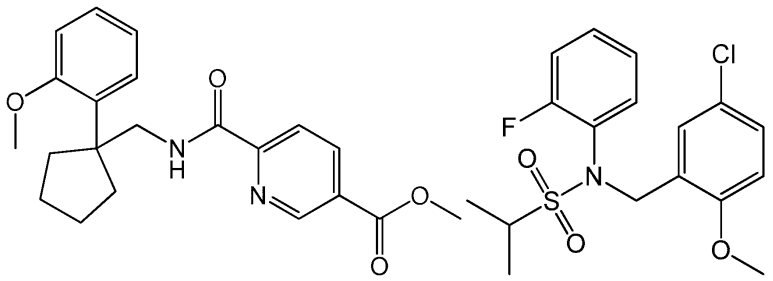


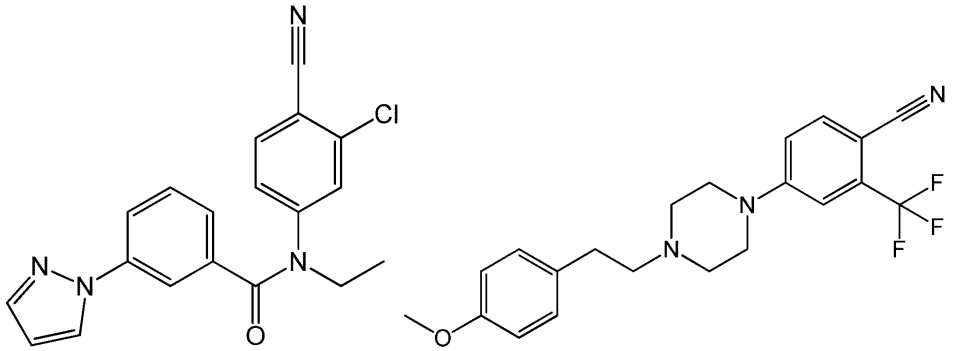


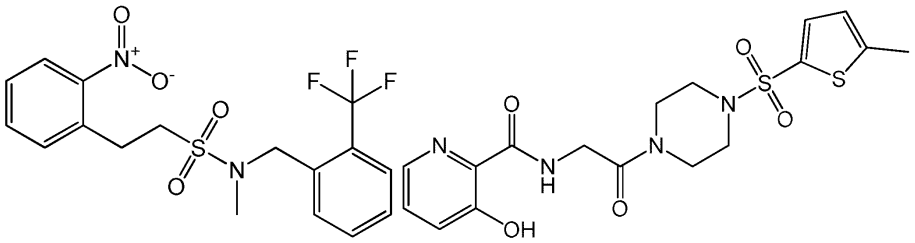


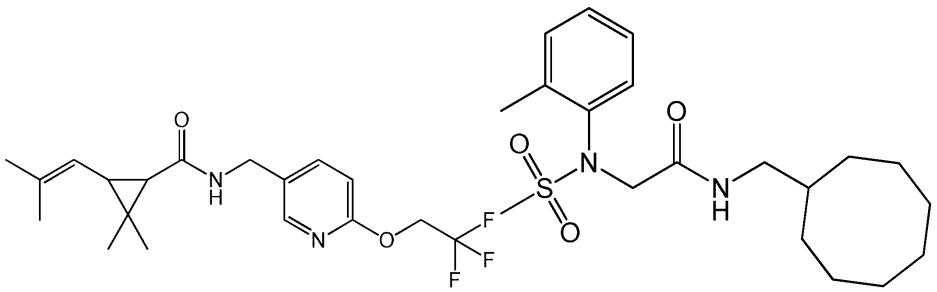


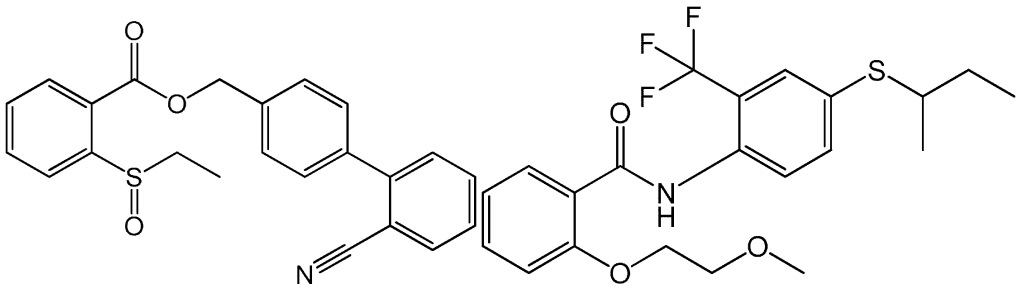


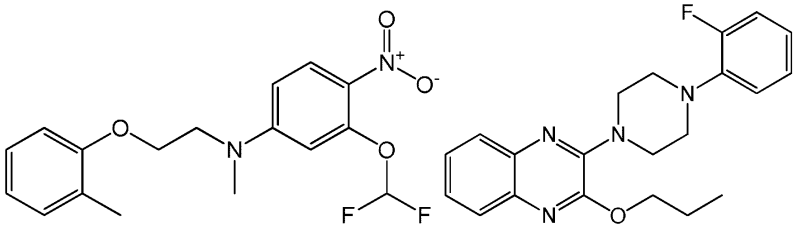


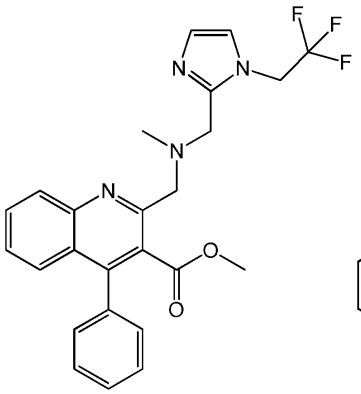


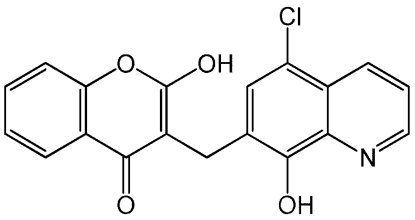


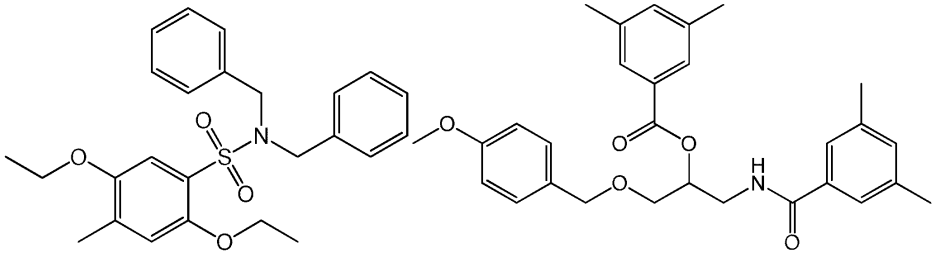


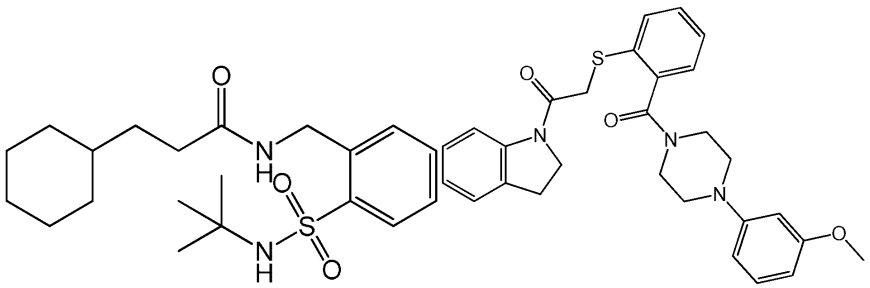


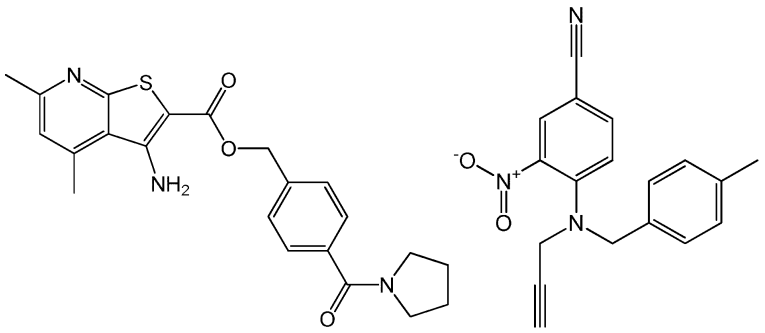


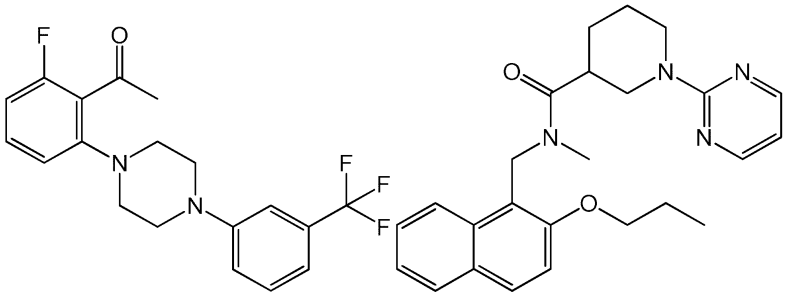


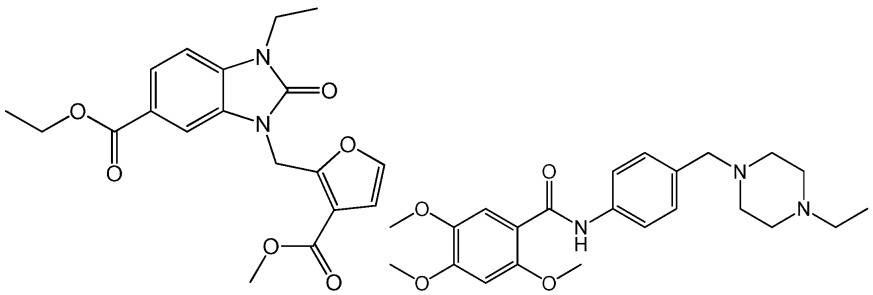


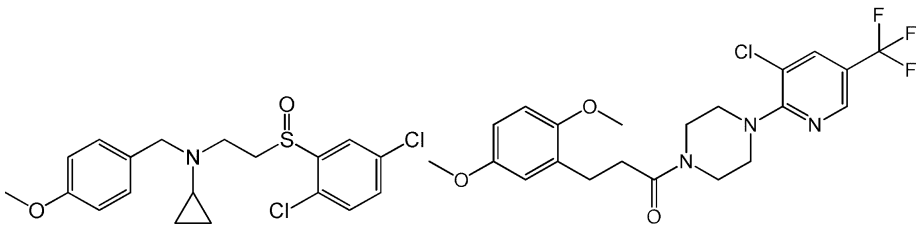


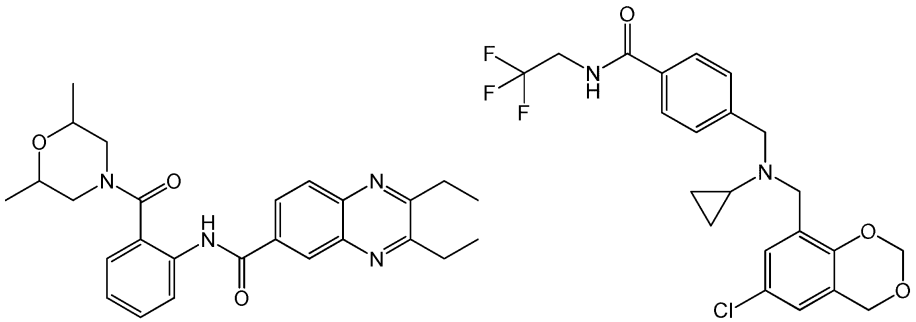


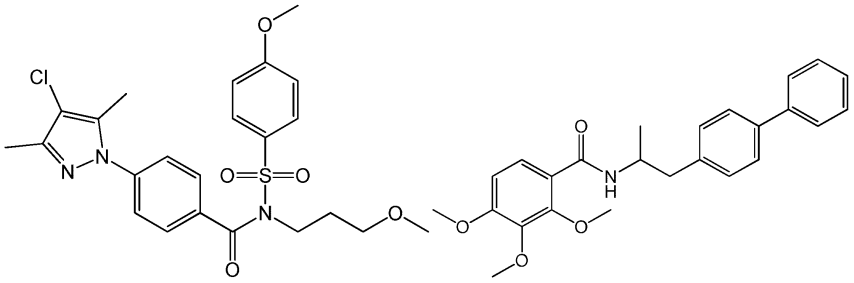


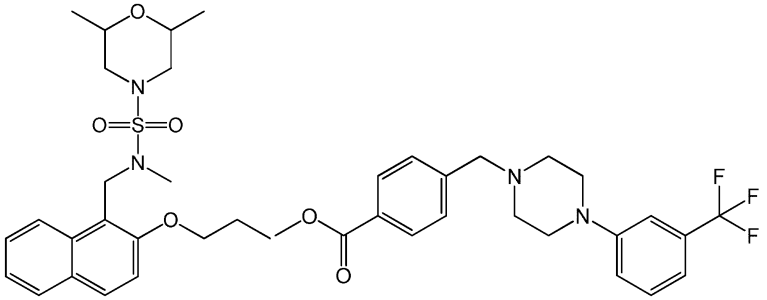


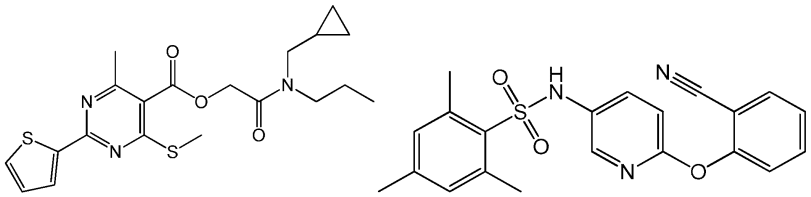


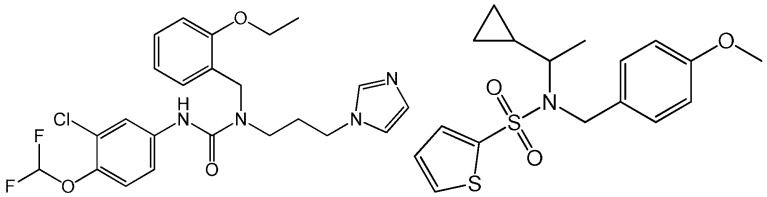


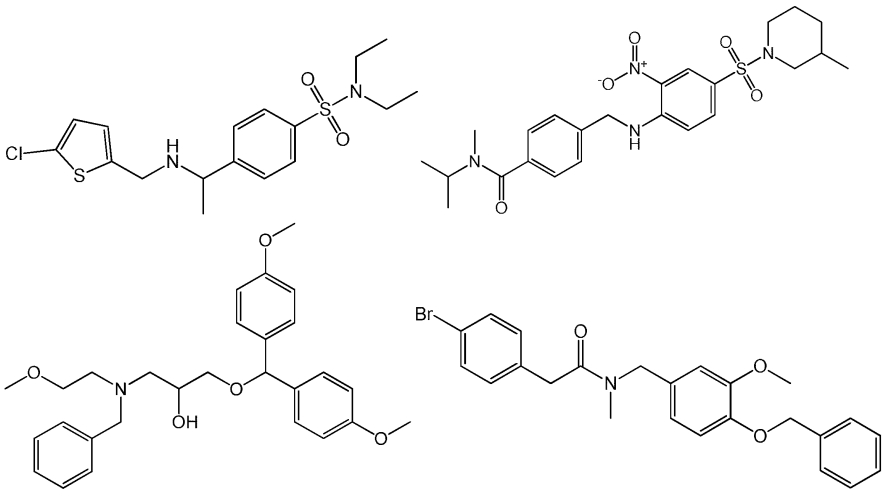


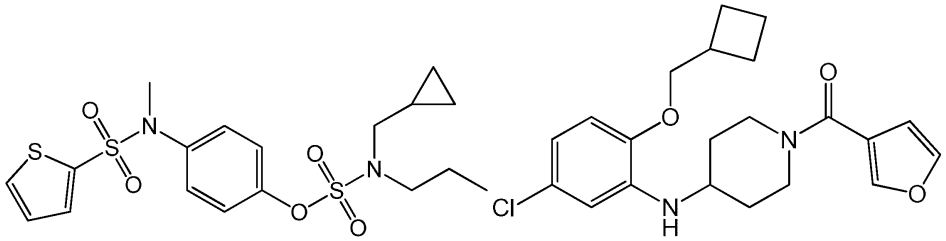


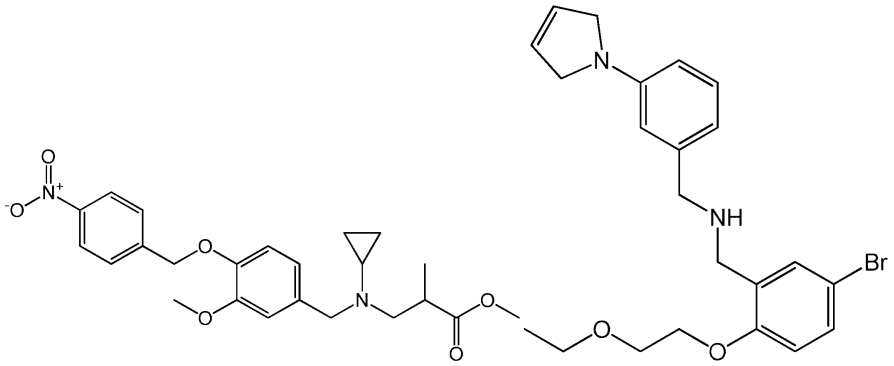


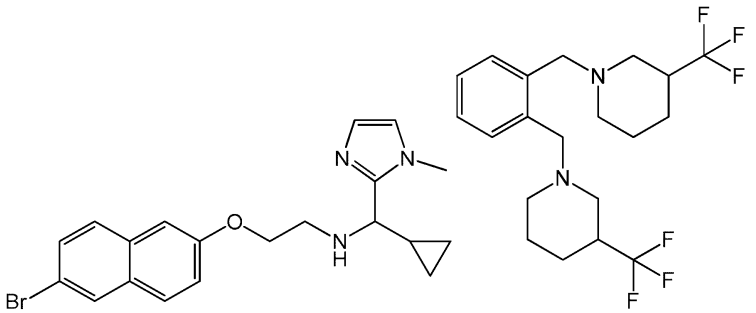


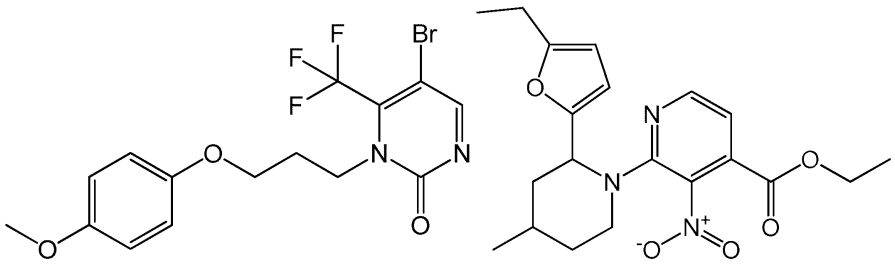


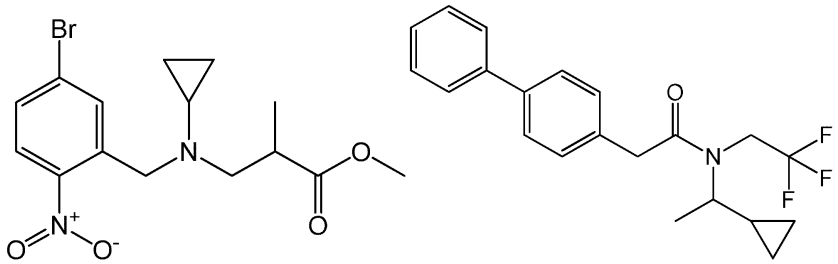


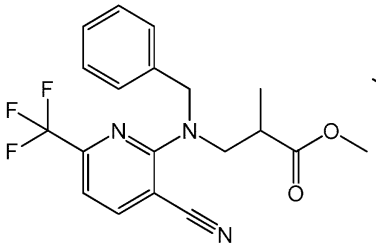


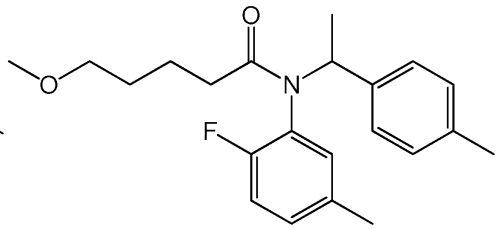


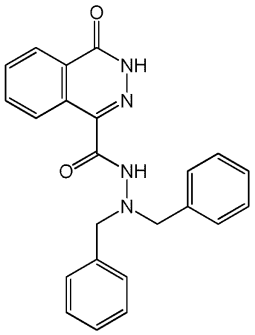


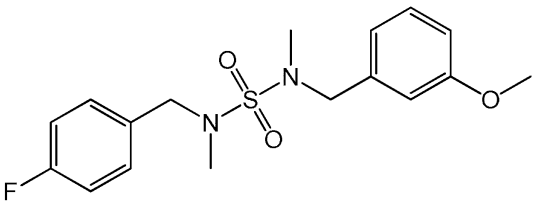


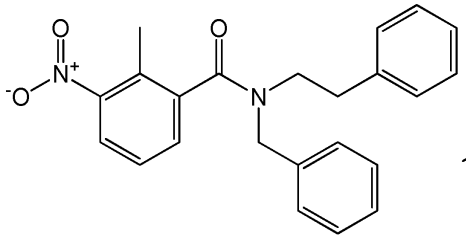


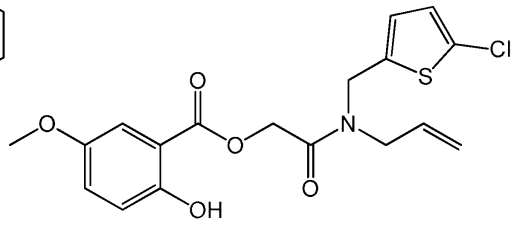


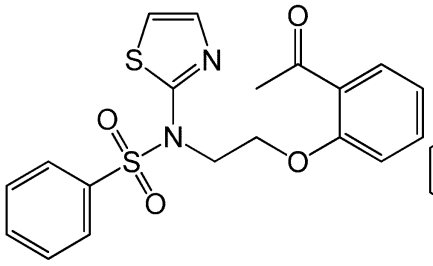


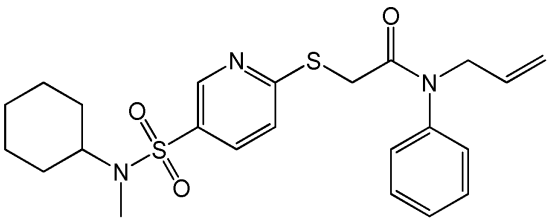


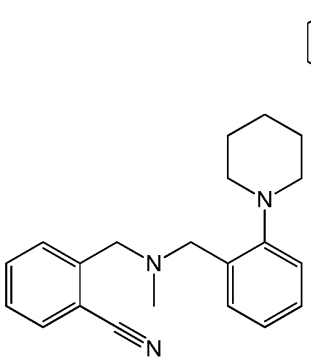


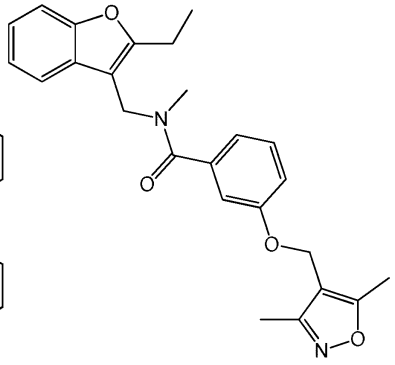


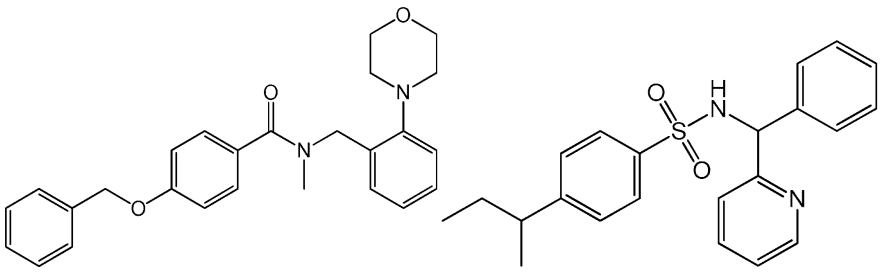


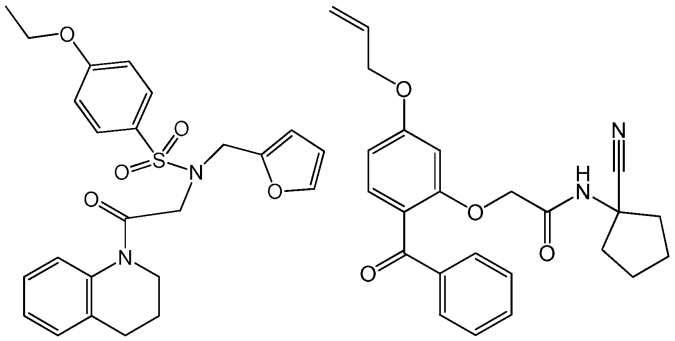


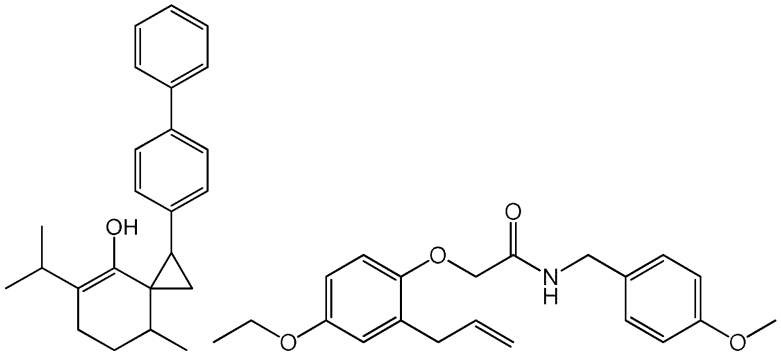


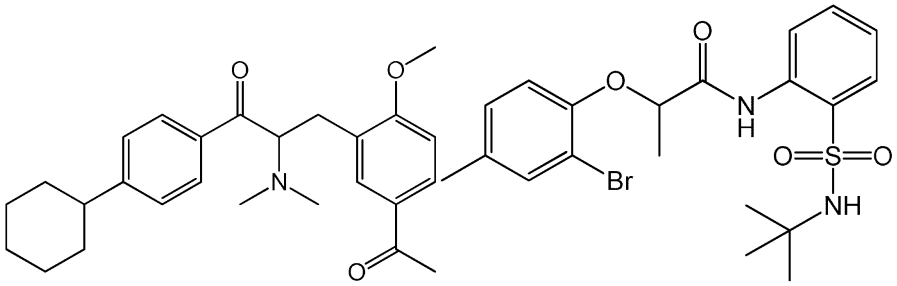


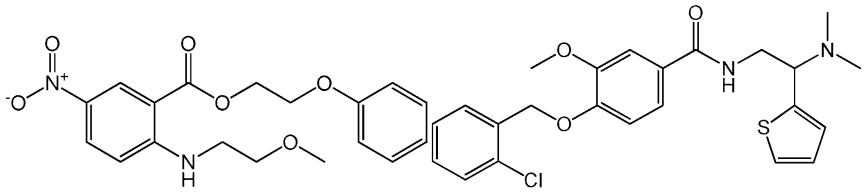


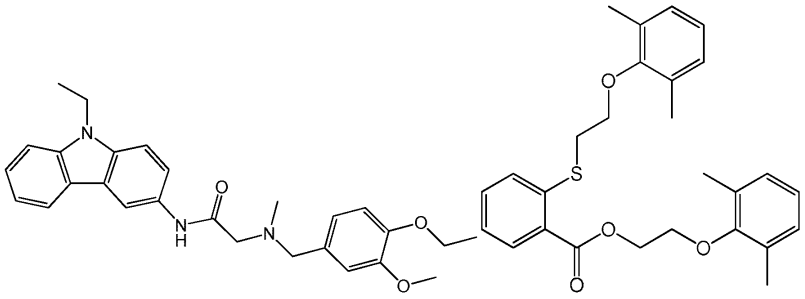


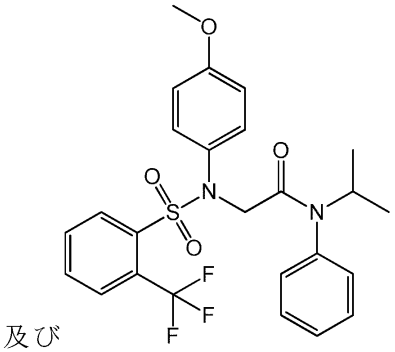












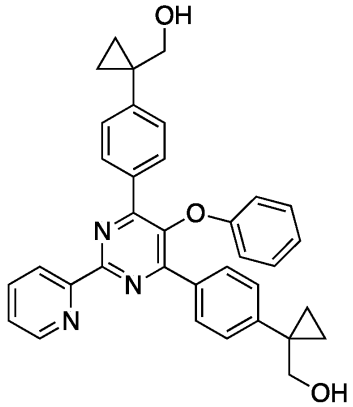
及び

からなる群から選択される。

【０７５０】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用される化合物は、

【化３５５】



である。

【０７５１】

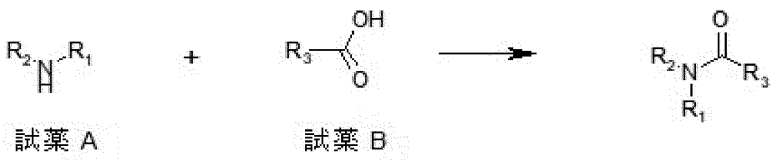
６．５．化合物の合成

本明細書で提供される化合物は、商業的供給源から入手され得るか、または当業者によく知られている方法によって容易に合成され得る。

６．５．１　合成手順

アミド

【化３５６】

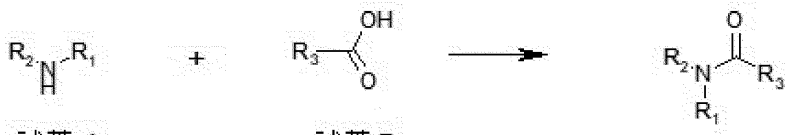


【０７５２】

バイアルに０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂ、１．６ｍｍｏｌのＤＩＰＥＡ、及び乾燥アセトニトリル（１ｍＬ）を入れた。撹拌した反応混合物に０．５ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）、及び０．７２ｍｍｏｌのヨウ化２－クロロ－Ｎ－メチルピリジニウムを添加した。反応バイアルを水浴に入れ、１００℃で６時間放置した。反応混合物を室温に冷却し、６ｍＬの水によって希釈した。次いでバイアルを超音波処理した。結晶性沈殿物が形成された場合、それを濾別した。油性生成物が形成された場合、バイアルを一晩放置し、次いで水層を除去し、２－プロパノール（１ｍＬ）を添加して結晶化を引き起こした。沈殿物を濾過し、炭酸ナトリウム溶液で２回洗浄し、次いでメタノールで洗浄した。最終化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７５３】

【化３５７】

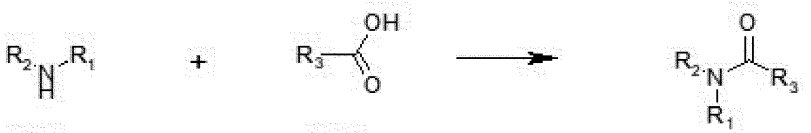


試薬Ａ　　試薬Ｂ

バイアルに０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂ、溶媒（１ＬのＤＭＦ中の２００ｇのＨＯＢｔの溶液１ｍＬ）、０．５７ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩を使用する場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加してアミンを塩基形態に移行させた）及び０．６６ｍｍｏｌのＥＤＣを入れた。反応混合物が非常に粘稠になった場合、０．５ｍＬのＤＭＦを添加した。反応混合物が均質である場合、それを室温で７２時間維持した。そうでなければ、反応混合物を室温で５日間超音波処理した。反応混合物を６ｍＬの１％リン酸ナトリウム水溶液で希釈した。次いでバイアルを超音波処理した。結晶性沈殿物が形成された場合、それを濾別した。油性生成物が形成された場合、生成物をメタノールに溶解し、４％の塩酸の添加によって沈殿させた。代替的に、２－プロパノール（１ｍＬ）を粗生成物と混合し、混合物を超音波処理した。次いで溶液を５％の水性炭酸水素ナトリウムで希釈した（必要に応じて手順を２～３回繰り返した）。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７５４】

【化３５８】



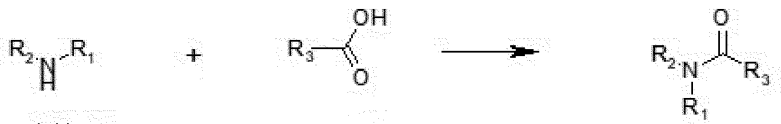
試薬 Ａ　　試薬 Ｂ

バイアルに０．５７ｍｍｏｌの試薬Ｂ及び乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）を入れた。撹拌した反応混合物に０．５７ｍｍｏｌのＮ，Ｎ－カルボジイミダゾールを添加した。１時間撹拌し

た後、バイアルを開け、反応混合物を６０℃で乾燥オーブン内に２時間放置した。次いで０．５２ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）を添加し、バイアルをしっかりと閉じ、反応混合物を撹拌した。反応バイアルを水浴に入れ、バイアルのラベルに指定された時間、１００℃で放置した。反応混合物を室温に冷却し、バイアルが満たされるまで水を添加した。次いでバイアルを超音波処理した。結晶性沈殿物が形成された場合、バイアルを濾過に移した。油性生成物が形成された場合、バイアルを一晩放置し、次いで水層を除去し、２－プロパノール（１ｍＬ）を添加して結晶化を引き起こした。沈殿物を濾過し、炭酸ナトリウム溶液で２回洗浄し、次いで水／２－プロパノール（１：１）溶液で洗浄した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７５５】

【化３５９】



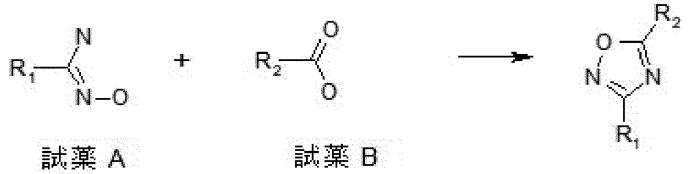
試薬Ａ　　試薬Ｂ

大きなバイアル内に１．２ｍｍｏｌの試薬Ｂを装填し、次いで１ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）及びポリマーＥＤＣ（３ｍｍｏｌ、ＭＷ８３３ｇ／ｍｏｌ）を添加した。１０ｍｌの溶媒（１Ｌのジクロロメタン中３０ｇのペンタフルオロフェノール）を添加し、バイアルを閉じ、混合物を撹拌した。振盪機を使用してバイアルを７２時間連続的に振盪した。反応混合物を濾過し、濾液を大きな風袋バイアル内に回収した。沈殿したポリマーを保存した。濾液を蒸発させ、残渣を秤量した。残渣の量が少ない場合、次いで少量のメタノール（約５ｍｌ）を沈殿したポリマーに添加し、４時間振盪した。最初の濾過後、メタノール溶液を乾燥した残渣と共にバイアルに濾過した。濾液を再度蒸発させ、残渣をクロマトグラフィに移した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７５６】

オキサジアゾール合成

【化３６０】



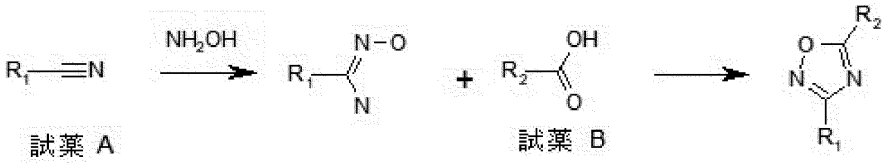
試薬Ａ　　試薬Ｂ

０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを小さなバイアルに装填した。それに０．６ｍＬの溶媒（１ＬのＤＭＦ中２００ｇのＮ－オキシベンゾトリアゾールの溶液）及び０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）を添加し

た。この後、０．９ｍｍｏｌのＥＤＣを反応性混合物に添加した。反応性混合物が均質であった場合は室温で７２時間維持すべきである。そうでない場合は、本格的な加熱をすることなく室温で５日間超音波処理すべきである。この後、０．６ｍｍｏｌのＴＥＡを添加し、反応性混合物を有するバイアルをベンマリーに入れ、バイアルラベルに示された時間（約３時間）１００℃で加熱した。反応性混合物を冷却し、次いで３ｍＬのＣＨ２ＣＬ２をバイアルを満たすのに十分な量の水と共にそれに添加した。有機層を水で２回洗い流した。この後、全ての水を除去し、生成物をさらなる乾燥に移した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７５７】

【化３６１】

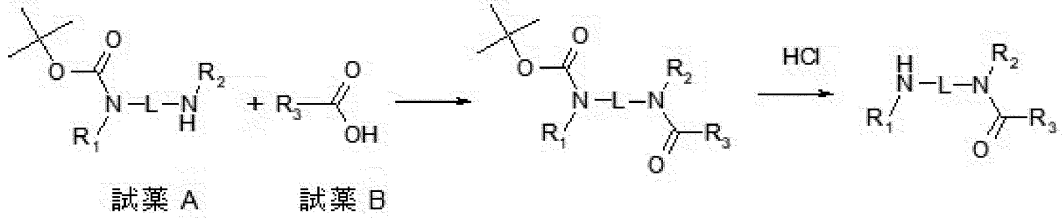


１．６ｍｍｏｌの試薬Ａを小さなバイアルに装填し、次いで２ｍｌのエタノール、２．４ｍｍｏｌのヒドロキシルアミン及び３．２ｍｍｏｌのＴＥＡを添加した。反応混合物が均質でない場合、次いでさらなる量のエタノール（１ｍＬ）を添加し、振盪機で３～４時間撹拌し、室温で一晩放置した。次いでそれを８０℃で３時間加熱し、溶媒を減圧下で除去した。固体残渣を１ｍＬの溶媒（１ＬのＤＭＦ中２００ｇのＨＯＢｔの溶液１ｍＬ）、１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂ及び２．４ｍｍｏｌのＣＤＩに溶解し、室温で３日間超音波処理した。反応混合物が粘稠であった場合、さらに１ｍＬのＤＭＦを添加した。次いで１．６ｍｍｏｌのＴＥＡを添加し、バイアルを１００℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、３ｍｌの水で希釈し、３ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$によって抽出した。有機層を水で２回洗い流した。この後、全ての水を除去し、生成物をさらなる乾燥に移した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７５８】

アミノ／アミド合成

【化３６２】



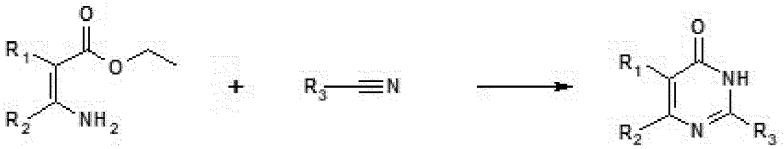
１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）、１．７ｍｍｏｌの試薬Ｂを、１ＬのＤＭＦ中２００ｇのベンゾトリアゾ

ール－Ｎ－オキシドの溶液１ｍＬに添加した。次いで撹拌混合物に１．９ｍｍｏｌのＥＤＣを添加した。得られた混合物を室温で７２時間撹拌した。次いで混合物を５ｍｌの１％リン酸ナトリウム溶液で希釈し、超音波で処理した。その後、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ溶液２ｍＬを添加し、混合物を超音波で４時間処理した。形成された固体または油性粗生成物を単離し、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７５９】

オキシピリミジン合成

【化３６３】



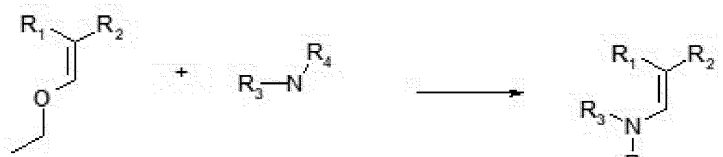
試薬Ａ　　試薬Ｂ

小さなバイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂ及び１ｍｌの４ＭのＨＣｌのジオキサン溶液を入れた。バイアルを１００℃で４時間加熱した。反応混合物が過度に粘稠であった場合、さらに０．５ｍｌのジオキサンを添加した。次いでそれを３ｍｌの水で希釈し、３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$によって抽出した。有機層を水（２＊２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣を分取クロマトグラフィによって精製した。抽出手順中に妥当な量の残渣が形成された場合、それを溶液から分離し、分取クロマトグラフィによって精製した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７６０】

エナミン合成

【化３６４】



試薬Ａ　　試薬Ｂ

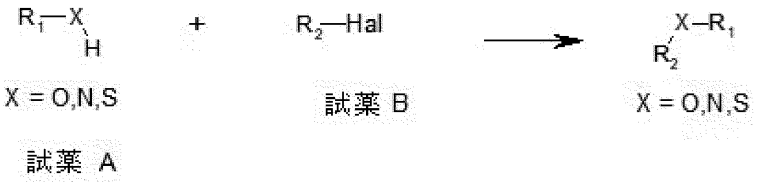
バイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、１ｍｌのＤＭＦ及び１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを入れた。反応混合物を撹拌し、１００℃で４時間加熱した。次いでそれを室温に冷却した。残渣が形成した場合、それを濾別し、分取クロマトグラフィによって精製した。そうでなければ反応混合物を３ｍｌの水で希釈し、３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$によって抽出した。有機層を水（２＊２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣をＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣによって

精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７６１】

ハロゲン置換：炭素－酸素／窒素／硫黄結合形成

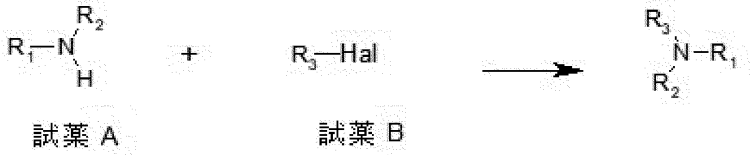
【化３６５】



０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）を含有する撹拌溶液に、０．７２ｍｍｏｌのＤＩＰＥＡ、１ｍＬのＤＭＦ中に８０ｍｇのヨウ化カリウム及び０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを添加した。反応混合物を沸騰水浴で約５分間撹拌した。試薬が完全に溶解したら、バイアルラベルに指定された時間、撹拌した反応混合物を水浴で加熱した。反応混合物を過剰の脱イオン水で精製し、結晶性沈殿物が形成されるまで超音波処理した。水での精製が生成物の沈殿を引き起こさなかった場合、代わりに後続する超音波処理を伴って１ｍＬの２－プロパノールを適用した。沈殿物を濾過し、メタノールで２回洗浄し、乾燥させた。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

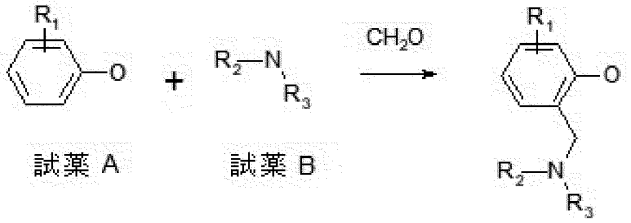
【０７６２】

【化３６６】

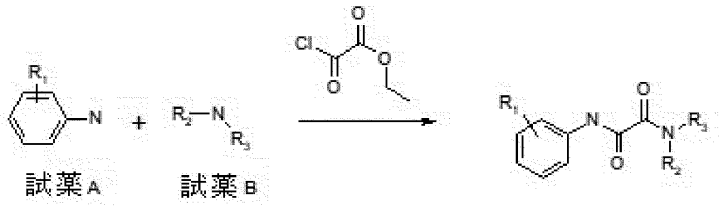


バイアルに０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）、乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ）、及び１．４ｍｍｏｌのＤＩＰＥＡを入れた。撹拌した反応混合物に０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを添加した。しっかりと閉じた反応バイアルを水浴に入れ、反応成分の完全な溶解が起こるまで反応混合物を１００℃で撹拌した。次いで均質な反応混合物を１００℃で水浴中で６時間加熱した。バイアルをポリマースカベンジャー精製に移した。溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチル（１０ｍＬ）及び次いで湿ったアニオン樹脂（５ｇ）を残渣に添加した。撹拌した混合物を水浴中で７０℃で６時間加熱した。次いで樹脂を濾別した。溶液を予め秤量したバイアルに移し、溶媒を減圧下で除去した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７６３】
アミン合成：マンニッヒ反応
【化３６７】

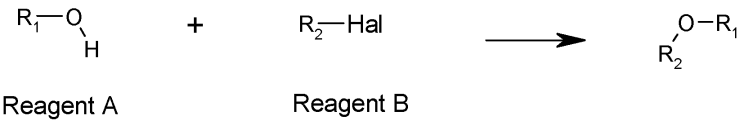


バイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、２ｍＬのメタノール及び６．４ｍｍｏｌのホルマリンを入れた。溶液が均質でなかった場合、さらに０．５ｍＬのメタノールを添加した。反応混合物を１時間超音波処理した。次いで１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを添加し、さらに１時間超音波処理した。相当な量の残渣が形成された場合、それを濾別し、ｉＰｒＯＨ（ＴＥＡが反応混合物中に存在する場合は水、次いでｉＰｒＯＨ）によって洗浄し、分取ＨＰＬＣによって精製した。そうでなければ反応混合物を３ｍＬの水で希釈し、３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$によって抽出した。有機層を水（２＊２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣をＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣによって精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。
【０７６４】
オキサミド合成
【化３６８】



バイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、１ｍＬのアセトニトリル、２．９ｍｍｏｌのＤＩＰＥＡ及び１．６ｍｍｏｌのエチルクロロオキサレートを入れた。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、１．７６ｍｍｏｌの試薬Ｂを添加した。バイアルを１００℃で６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、３ｍＬの水で希釈し、３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$によって抽出した。有機層を水（２＊２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣をＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣによって精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。
【０７６５】
エーテル合成

【化３６９】



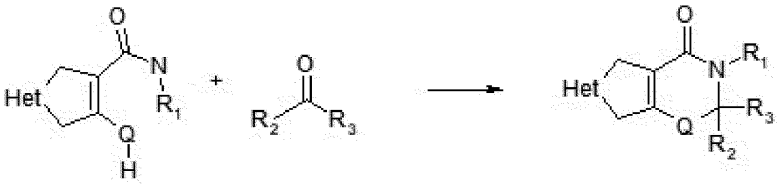
Reagent A　　Reagent B

小さなバイアルに０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）を、続いて０．７ｍＬのＤＭＦ中の８０ｍｇのヨウ化カリウムを、次いで０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを入れた。撹拌後、メタノール中のＫＯＨの４Ｍの溶液１ｍＬを添加し、バイアルをきつく閉じ、振盪した。次に、バイアルを３５℃以下の温度で２４時間超音波処理した。その後、バイアルをクロロホルムでいっぱいまで満たした。撹拌後、有機層を水で２回洗浄し、乾燥させた。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７６６】

二環式合成

【化３７０】



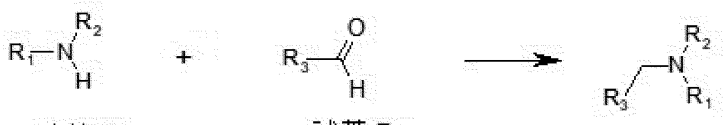
試薬Ａ　　試薬Ｂ

バイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、１ｍＬのピリジン及び１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを入れ、撹拌した。次いで６．４ｍｍｏｌのMe_3SiClを添加し、反応混合物を撹拌し、１００℃で８時間加熱した。次いでそれを室温に冷却し、１．９ｍｍｏｌのＴＥＡを添加し、バイアルを１００℃でさらに３０分間加熱した。次いで反応混合物を３ｍｌの水で希釈し、３ｍＬの$CHCl_3$によって抽出した。有機層を水（３＊２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣をＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣによって精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７６７】

メチルアミン合成：還元的アミノ化

【化３７１】



試薬Ａ　　試薬Ｂ

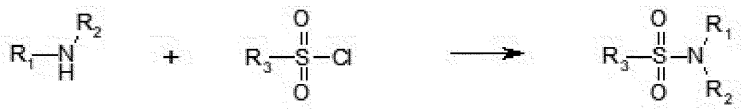
０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）を３ｍＬのメタノールに溶解し、反応混合物をバイアル内で室温で撹拌した。次いで０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを撹拌溶液に添加した。反応混合物を有するバイアル

を試薬が完全に溶解するまで５８～６０℃で６０～９０分間超音波処理した。試薬の溶解を完了するために最大で５ｍＬのアセトニトリルを添加することができた。反応バイアルを０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（１５０ｍｇ）を反応混合物に少量ずつ添加した。水素化ホウ素ナトリウムが溶解するまで、反応混合物を開いたバイアル内で撹拌した。反応バイアルを室温で２時間超音波処理し、閉じ、室温で一晩静置した。次いでメタノールがほぼ完全に蒸発するまで、開いた反応バイアルを５０℃で超音波処理した。反応混合物を５ｍＬのメタノールで精製し、その大部分が溶解するまで撹拌した。不溶性部分は主に無機塩からなっていた。メタノール性懸濁液をイオン性ポリマースカベンジャーに通すことによって生成物を精製した。メタノールへの生成物の溶解が不完全な場合、５ｍＬの脱イオン水をメタノール性懸濁液に添加し、生成物の沈殿及び無機夾雑物の溶解を引き起こすことができた。メタノールの添加によりエマルションが形成される場合、反応混合物を８ｇのシリカゲルで満たされた小さなクロマトグラフィカラムを通して濾過した。生成物をメタノールで溶出し、溶媒を減圧下で除去して生成物を生成した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７６８】

スルホンアミド合成

【化３７２】



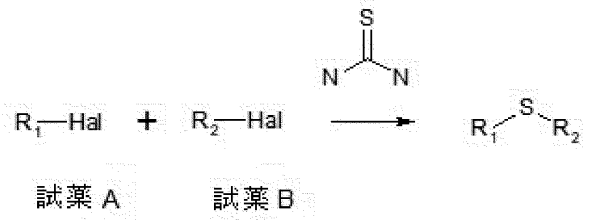
試薬 A　　試薬 B

バイアルに０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）、アセトニトリル（１ｍＬ）、及び０．７２ｍｍｏｌのトリエチルアミンを入れた。撹拌した反応混合物に０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを添加した。バイアルを水浴に入れ、１００℃で２時間加熱した。２％の塩酸（２ｍＬ）を反応混合物に添加し、バイアルを振盪した。固体沈殿物が形成された場合、バイアルを濾過に移した。油性生成物が形成された場合、バイアルを超音波処理して結晶化を引き起こした。油性生成物の結晶化を引き起こすための追加的手段、例えば、水の量の変更及び超音波処理時間の増加が用いられ得る。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７６９】

スルフィド合成

【化３７３】

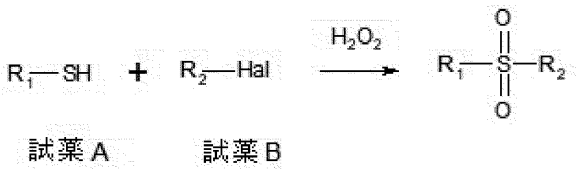


バイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、０．７ｍＬのＤＭＦ及び１．７６ｍｍｏｌのチオ尿素を入れた。反応混合物を撹拌し、１００℃で２時間加熱した。次いでそれを室温に冷却し、１ｍＬの４ＭのＫＯＨ溶液及び１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを添加した。反応混合物を２４時間超音波処理した。次いでそれを３ｍＬの水で希釈し、３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$によって抽出した。残渣が形成した場合、それを濾別し、分取クロマトグラフィによって精製した。有機層を水（２＊２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣をＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣによって精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７７０】

スルホン合成

【化３７４】

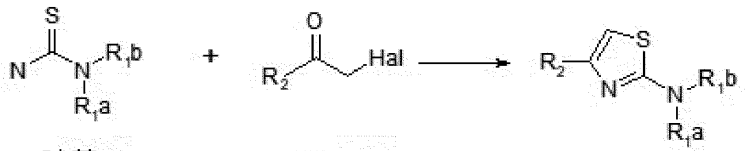


バイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、１ｍＬのｉ－ＰｒＯＨ、１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂ及び１ｍＬの４ＭのＫＯＨ溶液を入れた。反応混合物を５０～６０℃で２時間超音波処理した。次いで１ｍｌのメタノール、０．１７５ｍＬのＣＨ$_3$ＣＯＯＨ、０．４５ｍＬの５０％のＨ$_2$Ｏ$_2$及び０．１７５ｍＬのモリブデン酸アンモニウムの１０％溶液を添加した。反応混合物を７０℃で５時間超音波処理した。次いでそれを３ｍＬの水で希釈し、３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$によって抽出した。残渣が形成した場合、それを濾別し、分取クロマトグラフィによって精製した。有機層を１０％のＮａＨＣＯ$_3$溶液（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣をＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣによって精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７７１】

チアゾール合成

【化３７５】



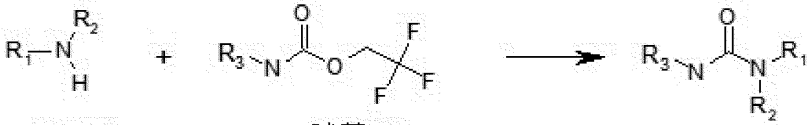
試薬Ａ　　試薬Ｂ

バイアルに１．６ｍｍｏｌの試薬Ａ、１．５ｍＬのＤＭＦ及び１．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを入れた。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、０．２ｍｌのＤＩＰＥＡ、３ｍＬの水を添加し、３ｍＬのＣＨＣｌ$_3$によって抽出した。有機層を水（２＊１ｍＬ）によって洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。固体残渣をＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより精製した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７７２】

尿素合成

【化３７６】



試薬Ａ　　試薬Ｂ

バイアルに０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）、２ｍＬのアセトニトリル及び０．６ｍｍｏｌのＤＩＰＥＡを入れた。バイアルを３０分間放置し、次いで０．６ｍｍｏｌの試薬Ｂを装填した。バイアルを沸騰水浴に入れ、８時間加熱し、次いで３０分間放置して冷却した。１ｍＬの水を混合物に添加し、バイアルを超音波処理した。残渣が結晶化した場合、混合物を均一になるまで撹拌し、濾過に移し、そうでなければバイアルが満たされるまで水を添加し、標準的な後処理を使用した。濾過した固体を１ｍｌの１：１のイソプロピルアルコール－水混合物で２回洗浄した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７７３】

【化３７７】

試薬Ａ　　試薬Ｂ

バイアルに０．６ｍｍｏｌの試薬Ａ（アミン塩の場合、さらに１．５当量のＤＩＰＥＡを反応混合物に添加した）、２ｍＬのアセトニトリル、０．９ｍｍｏｌのＤＩＰＥＡ、及

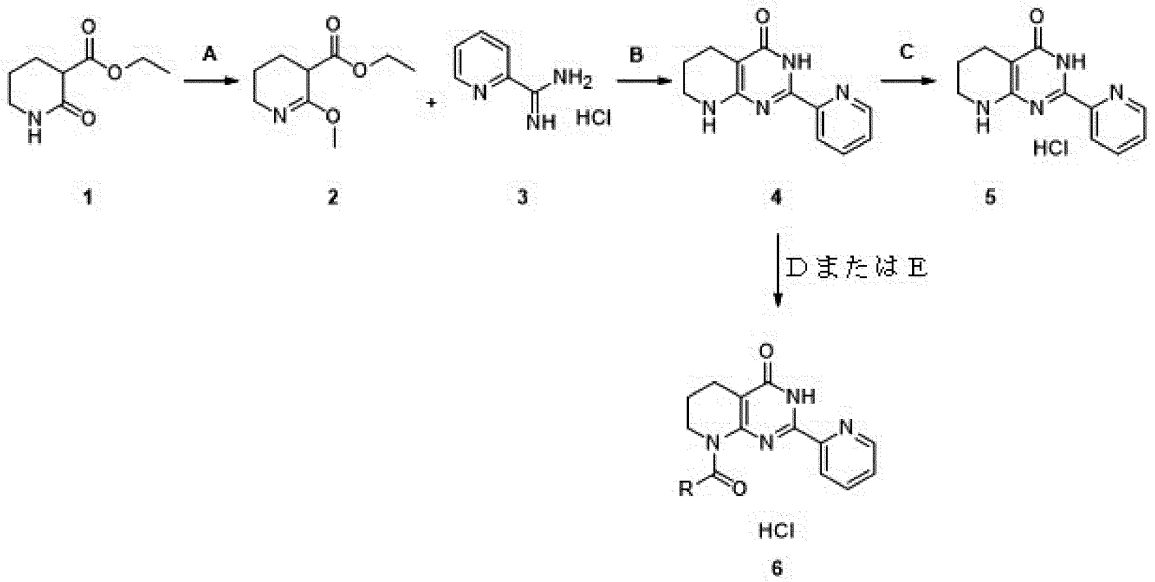
び次いで０．６ｍｍｏｌの２，２，２－トリフルオロエチルクロロホルメートを滴下して入れた。０．５時間放置した後、０．７３ｍｍｏｌの試薬Ｂを混合物に添加した。バイアルを水沸騰浴に８時間置いた。０．５時間冷却した後、１ｍＬの水を添加し、バイアルを超音波処理に移した。得られた沈殿物を濾過し、１ｍｌの２－プロパノールの５０％水溶液で２回洗浄した。化合物の精製は、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステムでの分取ＨＰＬＣにより実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍを使用した。使用した溶媒は、脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのメタノール（相Ｂ）であった。化合物の特性に基づいて、予め設定されたクロマトグラフィ勾配法を選択した。

【０７７４】

ピペリジノ－オキシピリミジン合成

スキームＡ

【化３７８】



1 2 3 4 5 6

工程Ａ：クロロホルム（４００ｍＬ）中の化合物１（５０．０ｇ、２９０ｍｍｏｌ）の溶液にMe_3OBF_4（３４．５ｇ、２２０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で６時間撹拌し、次いでK_2CO_3の飽和水溶液（２×３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣を真空蒸留（１トルで沸点７８℃）によって精製して４５．６ｇ（２４７ｍｍｏｌ、８５％）の化合物２を無色の油として得た。

【０７７５】

工程Ｂ：Ｎａ（１２．７ｇ、５５０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２００ｍＬ）に溶解した。化合物３（３７．５ｇ、２３８ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、得られた混合物を室温で０．５時間撹拌した。次いで化合物２（４５．６ｇ、２４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４時間還流し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を水に溶解し、１０％のＨＣｌで中和した。沈殿した固体を濾過し、ｉ－ＰｒＯＨから再結晶化して４０．８ｇ（１７９ｍｍｏｌ、７５％）の化合物４を白色の固体として生成した。

【０７７６】

工程Ｃ：乾燥アセトニトリル（２ｍＬ）中の化合物４（０．０２０ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の懸濁液に乾燥ジオキサン中１０％のＨＣｌの溶液をｐＨ３まで滴下して添加した。０．５時間静置した後、溶媒を真空中で除去して０．０２３ｇ（０．０８８ｍｍｏｌ、１００％）の標的化合物５を得た。

【０７７７】

工程Ｄ：アセトニトリル中の化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、対応する酸塩化物を添加した（１～３当量）。得られた混合物を還流下で３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。得られた生成物を乾燥アセトニトリルに懸濁した。乾燥ジオキサン中１０％のＨＣｌをｐＨ３まで滴下して添加した。０．５時間静置した後、溶媒を減圧下で除去して標的アミド６を生成した。

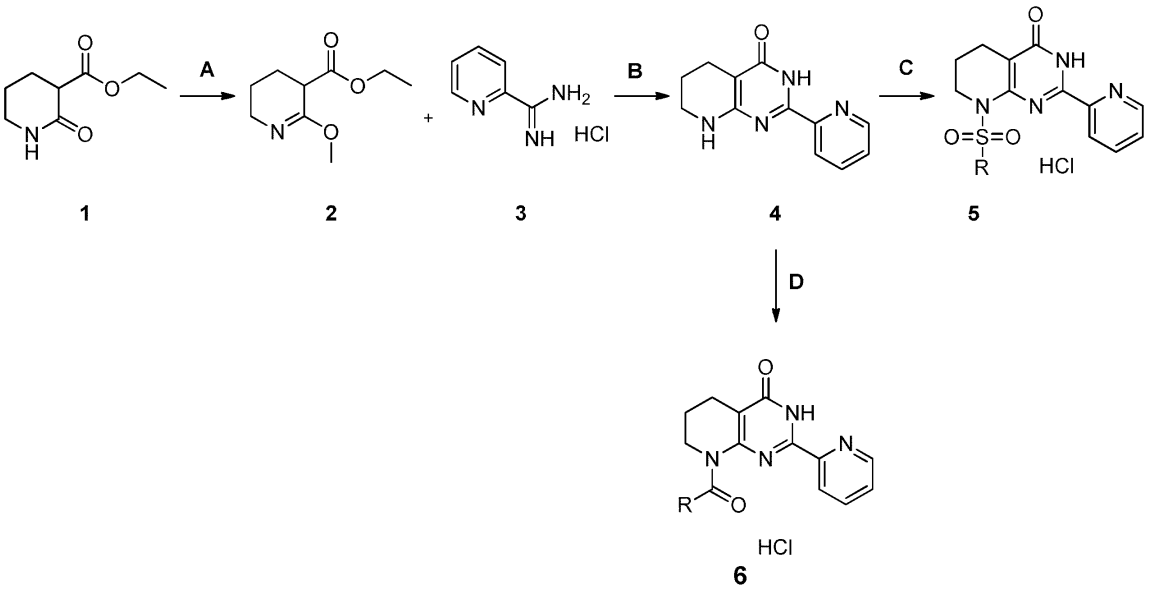
【０７７８】

工程Ｅ：アセトニトリル中の化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に［（４－メトキシベンジル）オキシ］酢酸（０．１２９ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４６ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．００５ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。次いでＴＢＴＵ（０．８４７ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８時間還流し、減圧下で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的アミド６を生成した。

【０７７９】

スキームＢ

【化３７９】



1 2 3 4 5 6

工程Ａ：クロロホルム（４００ｍＬ）中の化合物１（５０．０ｇ、２９０ｍｍｏｌ）の溶液にMe_3OBF_4（３４．５ｇ、２２０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で６時間撹拌し、次いでK_2CO_3の飽和水溶液（２×３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣を真空蒸留（１トルで沸点７８℃）によって精製して４５．６ｇ（２４７ｍｍｏｌ、８５％）の化合物２を無色の油として得た。

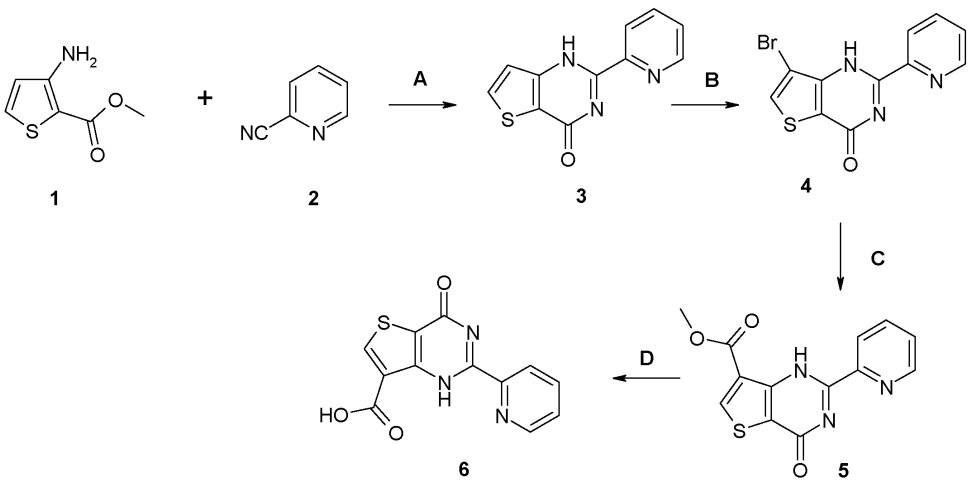
【０７８０】

工程Ｂ：Ｎａ（１２．７ｇ、５５０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２００ｍＬ）に溶解した。化合物３（３７．５ｇ、２３８ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、得られた混合物を室温で０．５時間撹拌した。次いで化合物２（４５．６ｇ、２４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４時間還流し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を水に溶解し、１０％のＨＣｌで中和した。沈殿した固体を濾過し、ｉ－ＰｒＯＨから再結晶化して４０．８ｇ（１７９ｍｍｏｌ、７５％）の化合物４を白色の固体として生成した。

【０７８１】

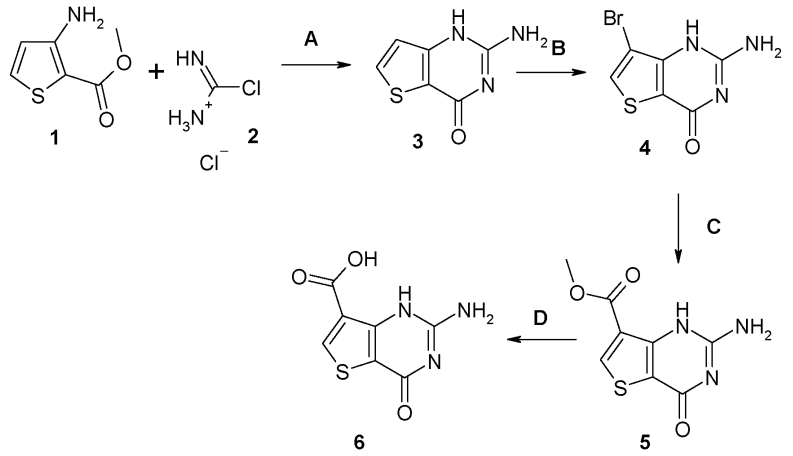
工程Ｃ：アセトニトリル中の化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、対応するスルホニル塩化物（０．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を還流下で２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物５を生成した。

【０７８２】
工程Ｄ：アセトニトリル中の化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、対応する酸塩化物を添加した（１．３～４当量）。得られた混合物を還流下で３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的アミド６を生成した。
【０７８３】
チエノ－オキシピリミジン合成
スキームＣ
【化３８０】



工程Ａ：３００ｍＬのジオキサンＨＣｌ中の化合物１（３０ｇ、０．１９ｍｏｌ）の溶液に化合物２（２３．８５ｇ、０．２３ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、ジオキサン（３００ｍＬ）で希釈し、３時間還流し、冷却し、蒸発させた。得られた残渣を混合物ＥｔＯＡｃ－ｉＰｒＯＨ（１：２）によって洗浄した。収率は、３６ｇ（０．１５７ｍｏｌ、８３％）であった。
【０７８４】
工程Ｂ：６５０ｍＬの酢酸中の化合物３（３６ｇ、０．１５７ｍｏｌ）の溶液に臭素（３５ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を４８時間還流し、冷却し、蒸発させ、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。収率は、４５ｇ（０．１４６ｍｏｌ、９３％）であった。
【０７８５】
工程Ｃ：メタノール（５００ｍｌ）中の化合物４（３５ｇ、０．１１４ｍｏｌ）及びジクロロメタンを有する１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体ＣＡＳ９５４６４０５４（２％ｍｏｌ）の混合物をＣＯ（１０バール）下でオートクレーブ内で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。得られた残渣を水で洗浄し、乾燥させた。収率は、２６ｇ（０．０９１ｍｏｌ、８０％）であった。
【０７８６】
工程Ｄ：化合物５（１６ｇ、０．０５５ｍｏｌ）を６００ｍＬのメタノール中のＮａＯＨ（２１ｇ、０．５２５ｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を一晩還流し、蒸発させた。固体残渣を水によって洗浄し、空気乾燥させた。収率は、１２．７ｇ（０．０４６ｍｏｌ、８４％）であった。
【０７８７】
スキームＤ

【化３８１】



工程Ａ：化合物１（５０ｇ、０．３１８ｍｏｌ）、化合物２（５４．８６ｇ、０．４７７ｍｏｌ）及びメチルスルホニルメタン（１５０．６ｇ、１．５９ｍｏｌ）の混合物を一晩還流し、冷却し、蒸発させた。得られた残渣を混合物ＥｔＯＡｃ－ｉＰｒＯＨ（１：２）で洗浄した。収率は、４１．６５ｇ（０．２４９ｍｏｌ、７８％）であった。

【０７８８】

工程Ｂ：７００ｍＬの酢酸中の化合物３（４１．６５ｇ、０．２４９ｍｏｌ）の溶液に臭素（４２ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を４８時間還流し、冷却し、蒸発させ、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。収率は、５１ｇ（０．２０７ｍｏｌ、８３％）であった。

【０７８９】

工程Ｃ：メタノール（５００ｍｌ）中の化合物４（３５ｇ、０．１４２ｍｏｌ）及びジクロロメタンを有する１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体ＣＡＳ９５４６４０５４（２％ｍｏｌ）の混合物をＣＯ（１０バール）下でオートクレーブ内で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。得られた残渣を水で洗浄し、乾燥させた。収率は、２８ｇ（０．１２４ｍｏｌ、８８％）であった。

【０７９０】

工程Ｄ：化合物５（１５ｇ、０．０６７ｍｏｌ）を６００ｍＬのメタノール中のＮａＯＨ（２０ｇ、０．５ｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を一晩還流し、蒸発させた。固体残渣を水によって洗浄し、空気乾燥させた。収率は、１１．２ｇ（０．０５３ｍｏｌ、７９％）であった。

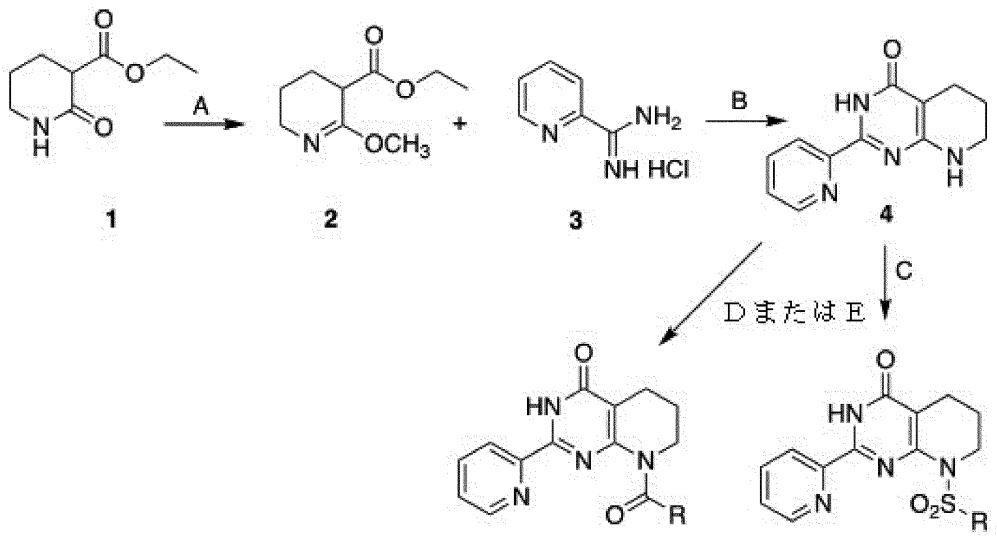
【０７９１】

化合物６からのアミド合成：１．１当量の酸６と１当量の対応するアミンとの混合物をＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させた。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍＬのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍＬ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。低純度の場合、最終化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

【０７９２】

スキーム１

【化３８２】



工程Ａ：クロロホルム（４００ｍＬ）中の化合物１（５０．０ｇ、２９０ｍｍｏｌ）の溶液にMe_3OBF_4（３４．５ｇ、２２０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で６時間撹拌し、次いでK_2CO_3の飽和水溶液（２×３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣を真空蒸留（１トルで沸点７８℃）によって精製して４５．６ｇ（２４７ｍｍｏｌ、８５％）の化合物２を無色の油として得た。

【０７９３】

工程Ｂ：Ｎａ（１２．７ｇ、５５０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２００ｍＬ）に溶解した。化合物３（３７．５ｇ、２３８ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、得られた混合物を室温で０．５時間撹拌した。次いで化合物２（４５．６ｇ、２４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４時間還流し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を水に溶解し、１０％のＨＣｌで中和した。沈殿した固体を濾過し、ｉ－ＰｒＯＨから再結晶化して４０．８ｇ（１７９ｍｍｏｌ、７５％）の化合物４を白色の固体として生成した。

【０７９４】

工程Ｃ：アセトニトリル中の化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、対応するスルホニル塩化物（０．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を還流下で２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的スルホンアミドを生成した。

【０７９５】

工程Ｄ：アセトニトリル中の化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、対応する酸塩化物を添加した（１～３当量）。得られた混合物を還流下で３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。得られた生成物を乾燥アセトニトリルに懸濁した。乾燥ジオキサン中１０％のＨＣｌをｐＨ３まで滴下して添加した。０．５時間静置した後、溶媒を減圧下で除去して標的アミドを生成した。

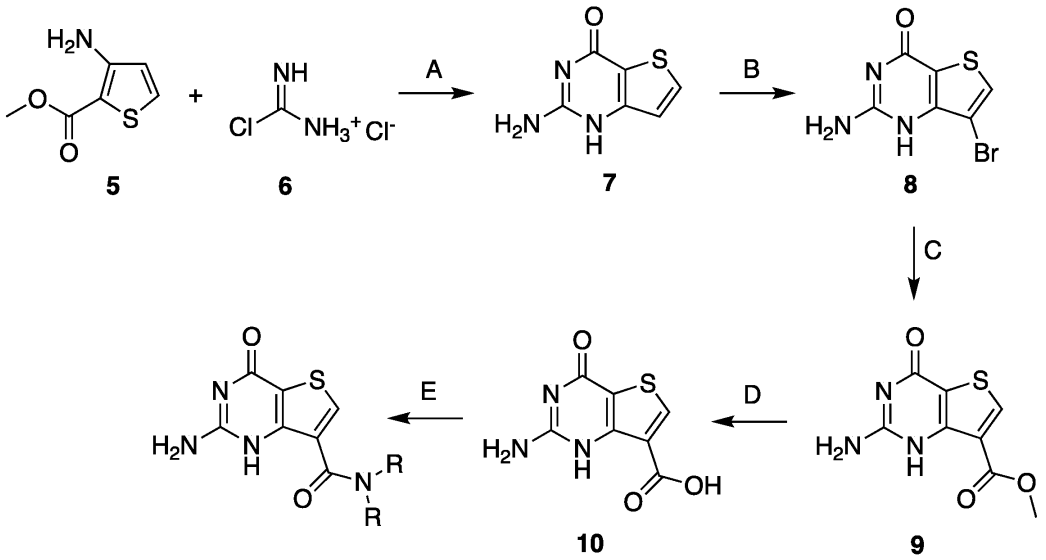
【０７９６】

工程Ｅ：アセトニトリル中の化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、対応する酸塩化物を添加した（１．３～４当量）。得られた混合物を還流下で３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的アミドを生成した。

【０７９７】

スキーム２

【化３８３】



工程Ａ：化合物５（５０ｇ、０．３１８ｍｏｌ）、化合物６（５４．８６ｇ、０．４７７ｍｏｌ）及びメチルスルホニルメタン（１５０．６ｇ、１．５９ｍｏｌ）の混合物を一晩還流し、冷却し、蒸発させた。得られた残渣をＥｔＯＡｃ－ｉＰｒＯＨ（１：２）で洗浄した。７の収率は、４１．６５ｇ（０．２４９ｍｏｌ、７８％）であった。

【０７９８】

工程Ｂ：７００ｍＬの酢酸中の化合物７（４１．６５ｇ、０．２４９ｍｏｌ）の溶液に臭素（４２ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を４８時間還流し、冷却し、蒸発させ、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。８の収率は、５１ｇ（０．２０７ｍｏｌ、８３％）であった。

【０７９９】

工程Ｃ：メタノール（５００ｍｌ）中の化合物８（３５ｇ、０．１４２ｍｏｌ）及びジクロロメタンを有する１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体ＣＡＳ９５４６４０５４（２％ｍｏｌ）の混合物をＣＯ（１０バール）下でオートクレーブ内で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。得られた残渣を水で洗浄し、乾燥させた。９の収率は、２８ｇ（０．１２４ｍｏｌ、８８％）であった。

【０８００】

工程Ｄ：化合物９（１５ｇ、０．０６７ｍｏｌ）を６００ｍＬのメタノール中のＮａＯＨ（２０ｇ、０．５ｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を一晩還流し、蒸発させた。固体残渣を水によって洗浄し、空気乾燥させた。１０の収率は、１１．２ｇ（０．０５３ｍｏｌ、７９％）であった。

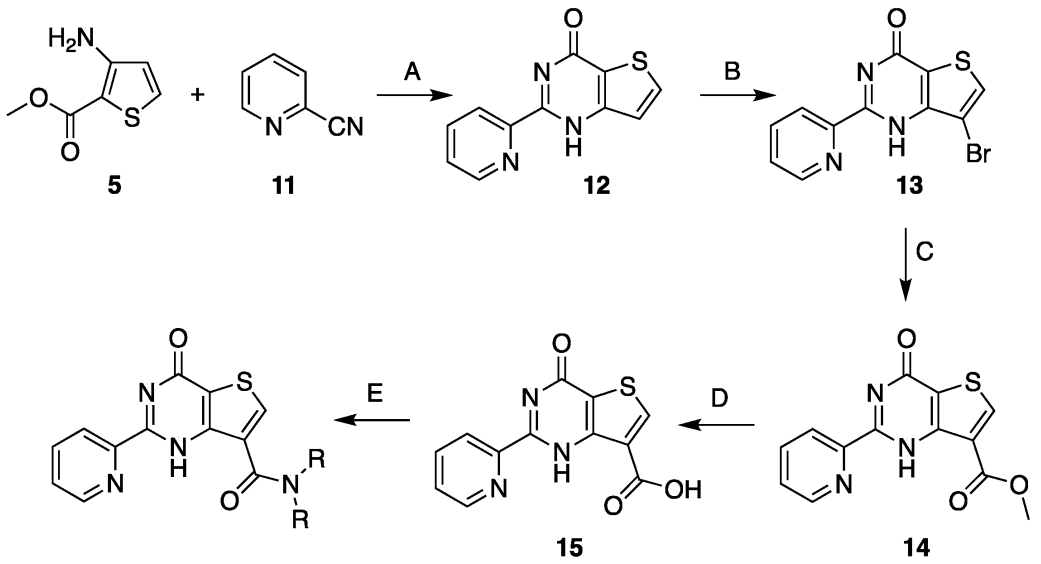
【０８０１】

工程Ｅ：化合物１０からのアミド合成：１．１当量の酸１０及び１当量の対応するアミンをＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させて標的アミドを得た。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍＬのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍＬ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去して標的アミドを得た。低純度の場合、最終化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

【０８０２】

スキーム３

【化３８４】



工程Ａ：３００ｍＬのジオキサンＨＣｌ中の化合物５（３０ｇ、０．１９ｍｏｌ）の溶液に化合物１１（２３．８５ｇ、０．２３ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、ジオキサン（３００ｍＬ）で希釈し、３時間還流し、冷却し、蒸発させた。得られた残渣をＥｔＯＡｃ－ｉＰｒＯＨ（１：２）で洗浄した。１２の収率は、３６ｇ（０．１５７ｍｏｌ、８３％）であった。

【０８０３】

工程Ｂ：６５０ｍＬの酢酸中の化合物１２（３６ｇ、０．１５７ｍｏｌ）の溶液に臭素（３５ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を４８時間還流し、冷却し、蒸発させ、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。１３の収率は、４５ｇ（０．１４６ｍｏｌ、９３％）であった。

【０８０４】

工程Ｃ：メタノール（５００ｍｌ）中の化合物１３（３５ｇ、０．１１４ｍｏｌ）及びジクロロメタンを有する１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体ＣＡＳ９５４６４０５４（２％ｍｏｌ）の混合物をＣＯ（１０バール）下でオートクレーブ内で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。得られた残渣を水で洗浄し、乾燥させた。１４の収率は、２６ｇ（０．０９１ｍｏｌ、８０％）であった。

【０８０５】

工程Ｄ：化合物１４（１６ｇ、０．０５５ｍｏｌ）を６００ｍＬのメタノール中のＮａＯＨ（２１ｇ、０．５２５ｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を一晩還流し、蒸発させた。固体残渣を水によって洗浄し、空気乾燥させた。１５の収率は、１２．７ｇ（０．０４６ｍｏｌ、８４％）であった。

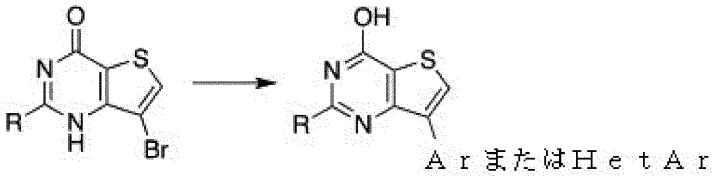
【０８０６】

工程Ｅ：化合物１４からのアミド合成：１．１当量の酸１５及び１当量の対応するアミンをＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させて標的アミドを得た。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍＬのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍＬ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去して標的アミドを得た。低純度の場合、最終化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

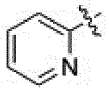
【０８０７】

スキーム４

【化３８５】



8 R = NH_2

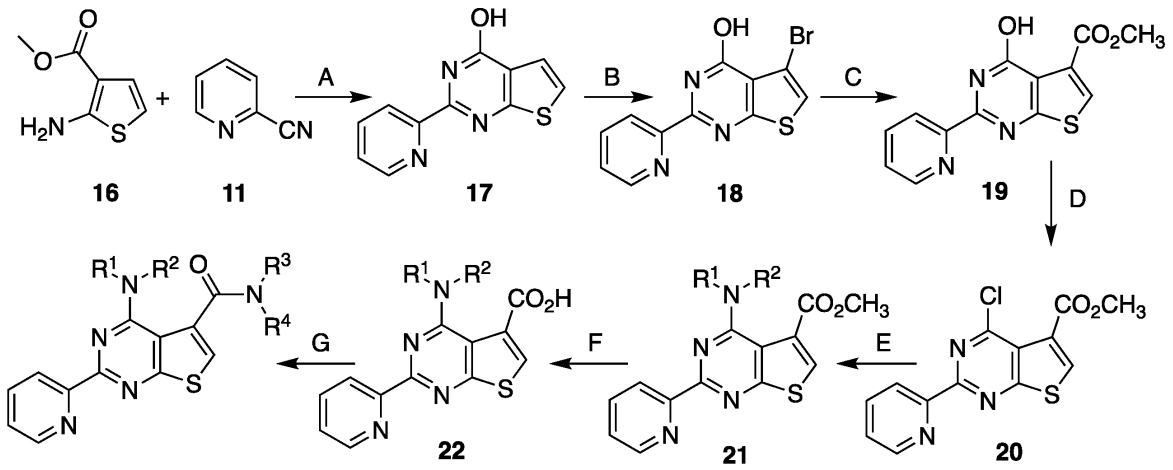
13 R = 

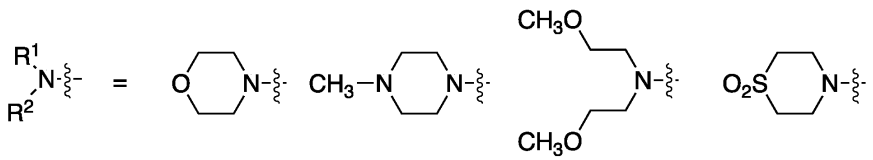
化合物８（スキーム２の工程Ｂで調製）または化合物１３（スキーム３の工程Ｂで調製）のいずれかから開始して、１００ｍｇスケールで反応を行った。一般的手順：ジオキサン（３ｍｌ）とH_2O（１ｍｌ）との混合物中の化合物８または化合物１３（１当量）、アリールボロン酸（１．５当量）、K_2CO_3（３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．０５当量）をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。

【０８０８】

スキーム５

【化３８６】





工程Ａ：化合物１６（１０ｇ、０．０６３ｍｏｌ、１．０当量）及びピリジン－２－カルボニトリル１１（６．６２ｇ、０．０６３ｍｏｌ、１．０当量）をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中で混合した。混合物を０℃に冷却し、ナトリウムメトキシド（５．１ｇ、０．０９４ｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を２４時間還流して撹拌し、真空中で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウムに注いだ。有機層を水、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。固体をＭＴＢＥで精製して化合物１７（２．８８ｇ、２０％の収率）を得た。

【０８０９】

工程Ｂ：１００ｍＬの酢酸中の化合物１７（２ｇ、８．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、臭素

（４．１ｇ、２６．１６ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。反応混合物を４８時間還流し、冷却し、蒸発させ、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて１８を固体として得た（２．４ｇ、９０％の収率）。

【０８１０】

工程Ｃ：メタノール（５００ｍｌ）中の化合物１８（２．４ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）及びジクロロメタンを有する１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体ＣＡＳ９５４６４０５４（２％ｍｏｌ）の混合物をＣＯ（１０バール）下でオートクレーブ内で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。得られた残渣を水で洗浄し、乾燥させた。１９の収率は、１．８ｇ（６．２７ｍｍｏｌ、８０％の収率）であった。

【０８１１】

工程Ｄ：化合物１９（５ｇ、０．０１７ｍｏｌ、１当量）及び塩化ホスホリル（１００ｍＬ）を２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をCH_2Cl_2に溶解し、氷水及び５％の$NaHCO_3$溶液で慎重に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて、十分に純粋な化合物２０を粉末（５．０５ｇ、収率９５％）として得た。

【０８１２】

工程Ｅ：塩素置換の一般的手順。$CHCl_3$中の２０の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．５当量）及び適切なアミン（１．２当量）を一度に添加し、反応物を４時間還流して撹拌した。反応混合物を水で２回洗浄し、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。溶離液としてＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＣＮ（１：４）を使用してカラムクロマトグラフィによって粗物質を精製して化合物２１を得た。

【０８１３】

工程Ｆ：エステル加水分解の一般的手順。化合物２１をメタノール中のＮａＯＨの１Ｍ溶液に添加した。反応混合物を一晩還流して加熱し、蒸発させた。固体残渣を水に溶解し、３ＮのＨＣｌによってｐＨ約４～５に酸性化した。形成されている沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて純粋な酸２２を得た。

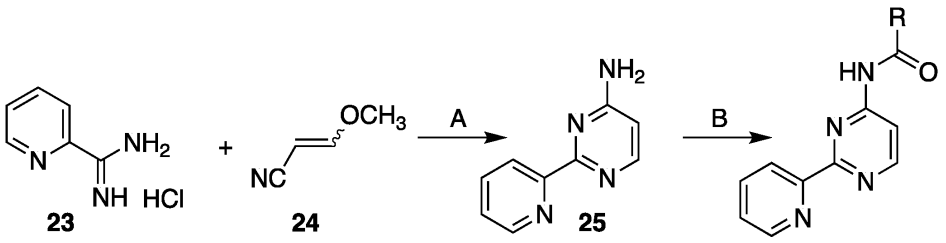
【０８１４】

工程Ｇ：アミド合成の一般的手順。１００ｍｇスケールで反応を行った。１．１当量の酸２２及び１当量の対応するアミンR^3R^4NHをＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させて標的化合物を得た。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍｌのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍｌ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去して標的化合物を得た。低純度の場合、標的化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

【０８１５】

スキーム６

【化３８７】



工程Ａ：４００Ｍｌの乾燥メタノール中の１５７．８ｇ（１．０ｍｏｌ）の２－ピリジンカルボキサミジン塩酸塩２３、５４．２ｇ（１．０ｍｏｌ）のナトリウムメトキシドの混合物を３０分間撹拌した。塩化ナトリウムを濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残

渣及び８３ｇ（１．０モル）の３－メトキシアクリロニトリル２４を一緒に３時間加熱し（１００～１６０°）、この時点でエタノールの発生が停止し、溶融物が結晶化し始めた。生成物２５を室温に冷却し、メタノールに懸濁し、濾過し、乾燥させて１２５．６ｇの２５（７３％の収率）を得た。

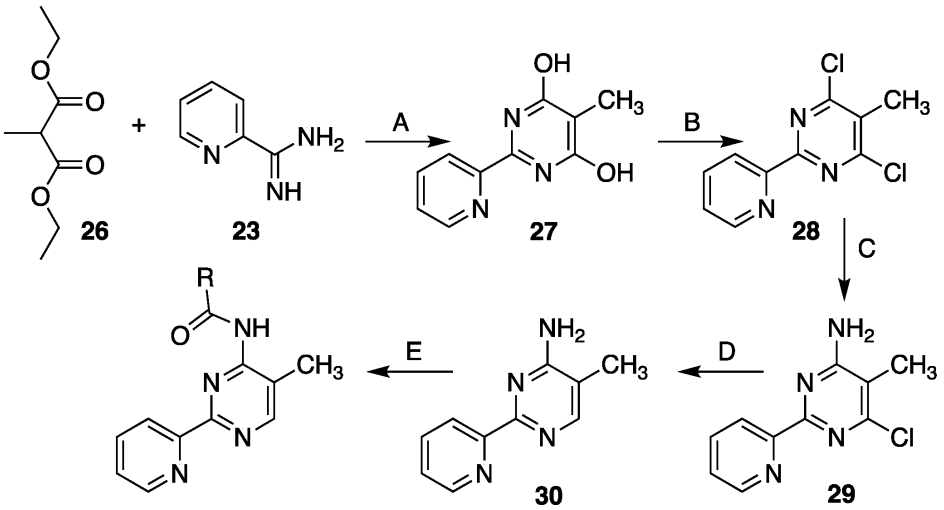
【０８１６】

工程Ｂ：１００ｍｇスケールで反応を行った。アミド合成の一般的手順：１．１当量の適切な酸及び１当量の２５をＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させて標的化合物を得た。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍｌのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍｌ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去して標的化合物を得た。低純度の場合、最終化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

【０８１７】

スキーム７

【化３８８】



工程Ａ：ＮａＯＭｅ（４．４６ｇ、８２．６４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２００ｍｌ）中のジエチル２－メチルマロネート２６（１４．３４ｇ、８２．６４ｍｍｏｌ）及びピリジン－２－カルボキサミジン２３（１０ｇ、８２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を４０分間還流下で加熱し、沈殿物の形成をもたらした。反応混合物をＭｅＯＨ（１００ｍｌ）及びＥｔＯＡｃ（２００ｍｌ）で希釈し、沈殿物を精製し、濾過によって回収して２７（１１．５７ｇ、５７ｍｍｏｌ、６９％の収率）を得た。

【０８１８】

工程Ｂ：化合物２７を塩化ホスホリル中で２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をCH_2Cl_2に溶解し、氷水及び５％の$NaHCO_3$溶液で慎重に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて化合物２８を得た。

【０８１９】

工程Ｃ：メタノール（１００ｍＬ）中の２８（２ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）及びアンモニアの溶液を０．５Ｌ丸底フラスコに添加した。溶液を５０℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。沈殿物を濾過し、冷メタノール（２０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて２９（１．５ｇ、８１％の収率）を白色の固体として得た。

【０８２０】

工程Ｄ：化合物２９（１．５ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．９４８ｍＬ、６．８１ｍｍｏｌ）の混合

物に懸濁した。１０％のＰｄ／Ｃを混合物に添加し、得られた懸濁液を室温で水素雰囲気下で２時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して標記化合物３０（０．８１ｇ、６４％の収率）を茶色の固体として得た。

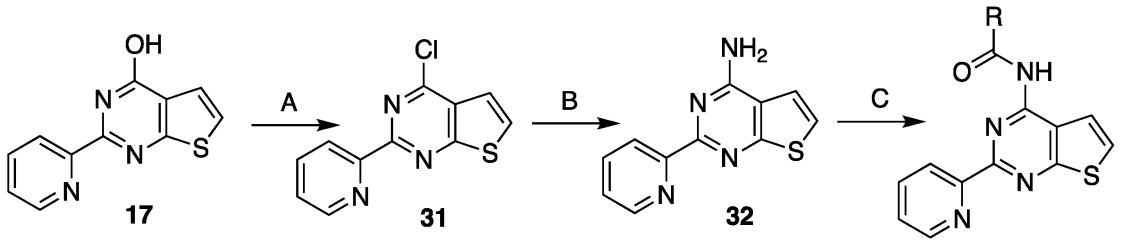
【０８２１】

工程Ｅ：１００ｍｇスケールで反応を行った。１．１当量の適切な酸及び１当量の３０をＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させて標的化合物を得た。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍｌのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍｌ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去して標的化合物を得た。低純度の場合、最終化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

【０８２２】

スキーム８

【化３８９】



工程Ａ：化合物１７（２０ｇ、０．０８７ｍｏｌ、１当量）及び塩化ホスホリル（３００ｍＬ）を２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をCH_2Cl_2に溶解し、氷水及び５％の$NaHCO_3$溶液で慎重に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて、十分に純粋な化合物３１を黄色がかった粉末（２０．５ｇ、収率９５％）として得た。

【０８２３】

工程Ｂ：化合物３１（１０ｇ、０．０４０５ｍｏｌ、１当量）をアンモニアの２５％水溶液（２００ｍＬ）中でオートクレーブ内で１００℃で１０時間撹拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させて化合物３２を白色の固体（８．７７ｇ、９５％の収率）として得た。

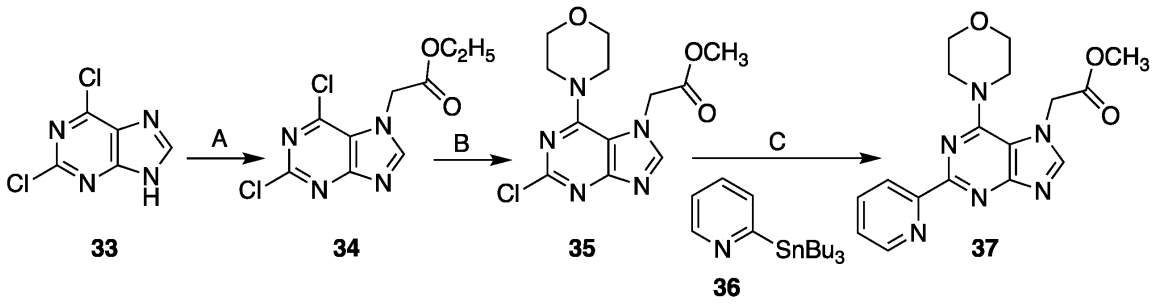
【０８２４】

工程Ｃ：１００ｍｇスケールで反応を行った。１．１当量の適切な酸及び１当量の３２をＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させて標的化合物を得た。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍｌのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍｌ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去して標的化合物を得た。低純度の場合、最終化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

【０８２５】

スキーム９

【化３９０】



33　34　35　36　37

【０８２６】

工程Ａ：化合物３３（２０ｇ、１０５．８ｍｍｏｌ、１当量）を無水ＴＨＦ（３００ｍＬ）に懸濁し、－１００℃に冷却した。３ＭのＭｅＭｇＣｌ（４３ｍＬ、１．２当量）のＴＨＦ溶液を添加し、反応物を周囲温度で３０分間撹拌した。溶液を－７８℃に冷却し、ブロモ酢酸エチル（１３ｍｌ、１１６．４ｍｍｏｌ）を滴下して添加し、反応物を室温に温めた。１８時間後、反応物をメタノールでクエンチし、混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して化合物３４（７ｇ、２５％の収率）を得た。

【０８２６】

工程Ｂ：ＴＨＦ中の３４（７ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）の溶液にモルホリン（７ｍＬ、８０．４ｍｍｏｌ）を添加した。２４時間後、反応が完了した。反応混合物を濾過し、水で洗浄して３５（６．５ｇ、７８％の収率）を得た。

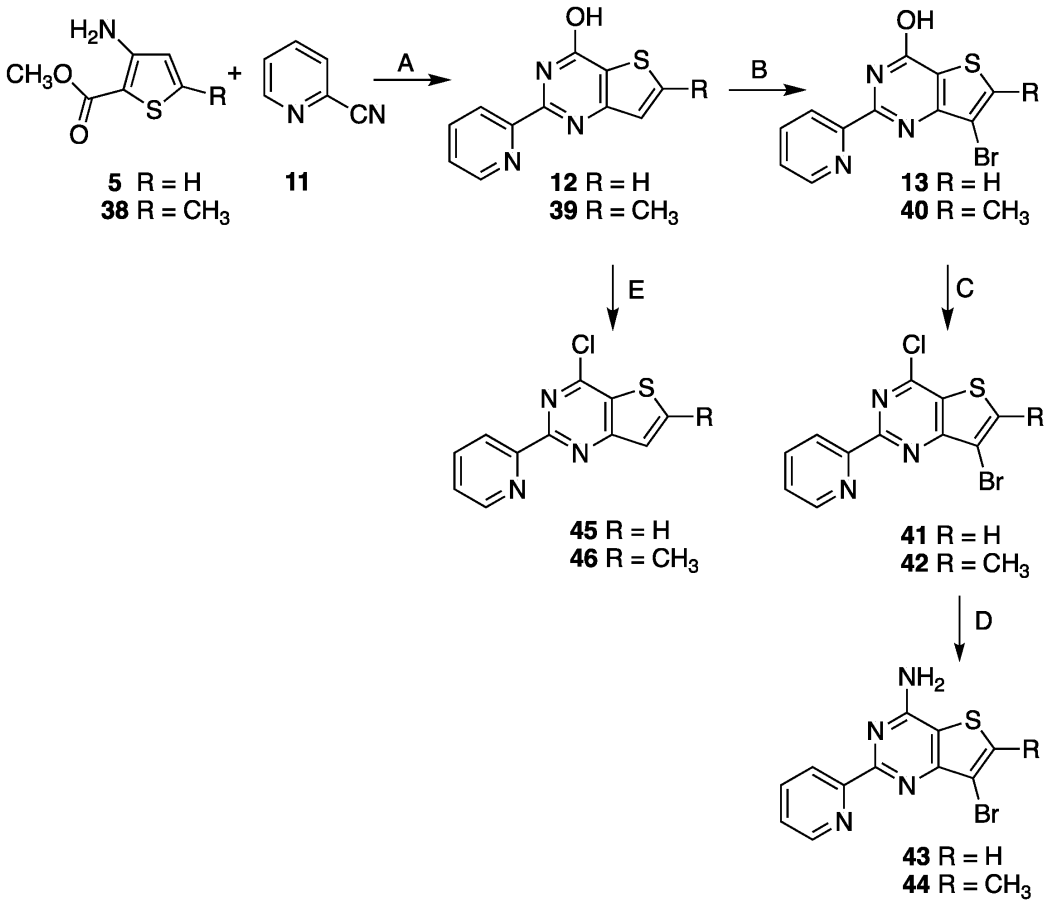
【０８２７】

工程Ｃ：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－（トリブチルスタンニル）ピリジン３６（７．８２ｇ、２１．２５ｍｍｏｌ）、化合物３５（６．５ｇ、２０．８５ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)_2$（５ｍｏｌ％）の溶液を１５０℃で５日間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭＴＢＥ（２００ｍＬ）に溶解した。得られた有機溶液を水（２×１００ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、SiO_2パッドを通して濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して化合物３７（１．８ｇ、２４％の収率）を得た。

【０８２８】

スキーム１０

【化３９１】



工程Ａ：スキーム３の工程Ａに記載されたように１２と同様に化合物３９を調製した。

【０８２９】

工程Ｂ：スキーム３の工程Ｂに記載されたように１３と同様に化合物４０を調製した。

【０８３０】

工程Ｃ：実施例６５の工程Ｃに記載された手順に類似する手順を使用して、化合物１３から化合物４１を調製し、化合物４０から化合物４２を調製した。

【０８３１】

工程Ｄ：化合物３２の調製のためのスキーム８の工程Ｂに記載された手順に類似する手順を使用して、化合物４１から化合物４３を調製し、化合物４２から化合物４４を調製した。

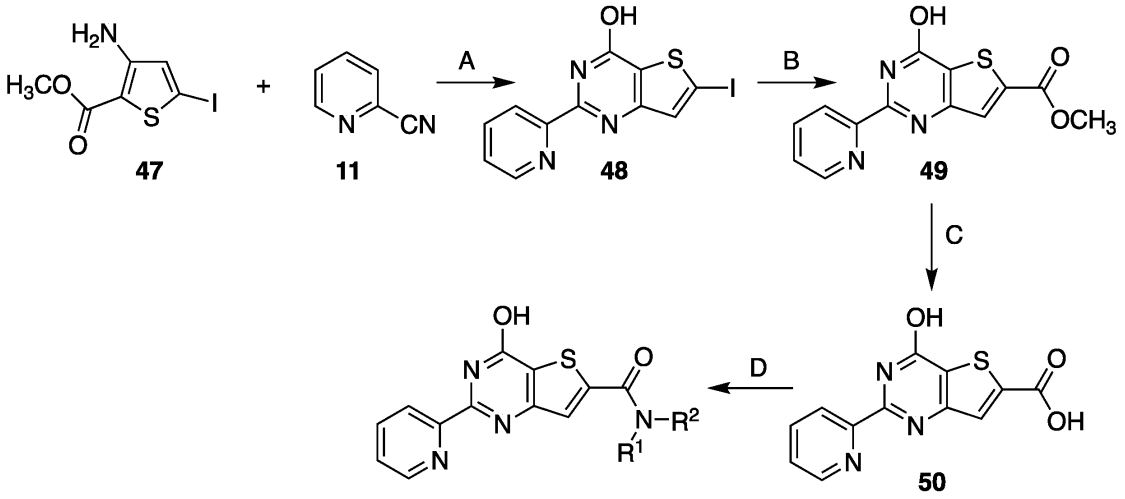
【０８３２】

工程Ｆ：実施例６５の工程Ｃに記載された手順に類似する手順を使用して、スキーム３の工程Ａに記載されたように調製された化合物１２から化合物４５を調製し、化合物３９から化合物４６を調製した。

【０８３３】

スキーム１１

【化３９２】



工程Ａ：スキーム３の工程Ａにおける化合物１２の調製と類似する手順を使用して化合物４７及び化合物１１から化合物４８を調製した。

【０８３４】

工程Ｂ：メタノール（１００ｍｌ）中の化合物４８（４ｇ、１１．２６ｍｏｌ）及びジクロロメタンを有する１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体ＣＡＳ９５４６４０５４（２％ｍｏｌ）の混合物をＣＯ（１０バール）下でオートクレーブ内で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。得られた残渣を水で洗浄し、乾燥させた。４９の収率は、２．６５ｇ（９．２４ｍｍｏｌ、８２％の収率）であった。

【０８３５】

工程Ｃ：エステル加水分解の一般的手順を使用してスキーム３の工程Ｄにおける化合物１５と同様に化合物５０を調製した。

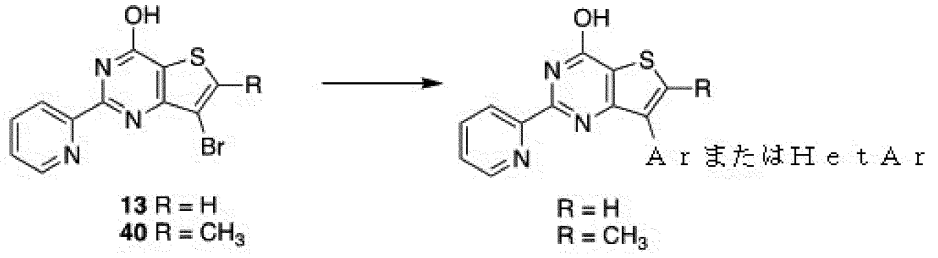
【０８３６】

工程Ｄ：１００ｍｇスケールで反応を行った。１．１当量の酸５０及び１当量の対応するアミンをＤＭＦ中のＨＯＢｔ溶液（９．５重量％）１ｍｌに溶解した。次いで１．２当量のＥＤＣを添加し、反応混合物を室温で一晩（１６～１８時間）撹拌しながら放置した。反応の完了後、ＬＣＭＳによってモニターし、反応混合物を４ｍＬの蒸留水で希釈し、超音波浴で３０～４０分間放置した。得られた残渣を濾別し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させて標的アミドを得た。残渣が形成されなかった場合、水溶液を４ｍｌのＤＣＭによって抽出し、有機層を水（２＊４ｍｌ）によって洗浄し、溶媒を減圧下で除去して標的アミドを得た。低純度の場合、最終化合物を分取ＨＰＬＣ精製に供した。

【０８３７】

スキーム１２

【化３９３】



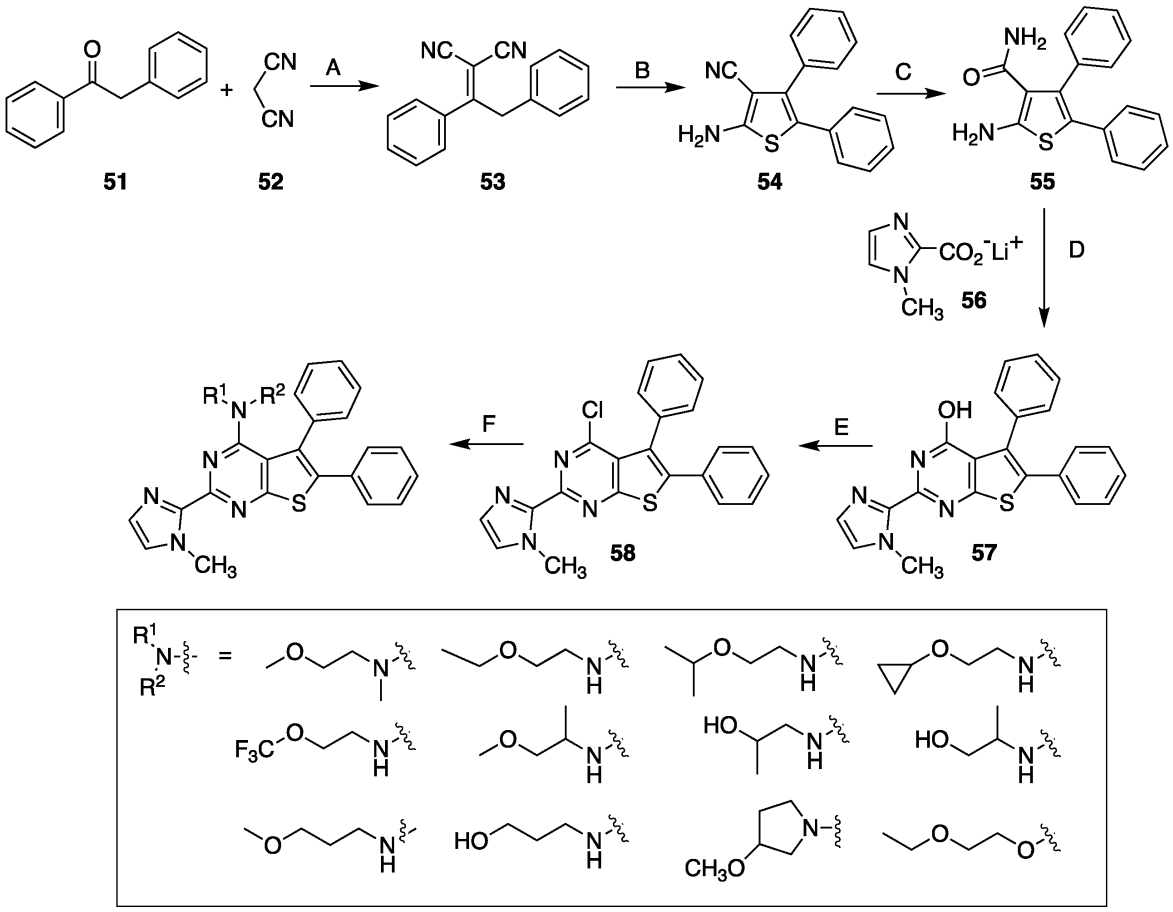
化合物１３（スキーム３の工程Ｂで調製）または化合物４０（スキーム１０の工程Ｂで調製）から開始して、１００ｍｇスケールで反応を行った。一般的手順：ジオキサン（３ｍｌ）とＨ２Ｏ（１ｍｌ）との混合物中の化合物１３または化合物４０（１当量）、適切

なアリールまたはヘテロアリールボロン酸（１．５当量）、K_2CO_3（３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．０５当量）をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。

【０８３８】

スキーム１３

【化３９４】



工程Ａ：ヘキサメチルジシラザン（１．５当量）をＨＯＡｃ（７ｍＬ）に滴下して添加した。得られた混合物を、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）中のマロノニトリル５２（２．０当量）及び化合物５１（１．０当量）の懸濁液に添加した。反応混合物を還流しながら一晩撹拌し、次いで室温に冷却し、トルエン（３０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水（３＊２ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物５３を得た。２ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８３９】

工程Ｂ：硫黄（１．２当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物５３（１．０当量）の溶液に添加した。得られた混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いで$NaHCO_3$（１．０当量）を添加した。次いで、反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させて化合物５４を得た。１．４ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４０】

工程Ｃ：化合物５４（１．０当量）及び８０％のH_2SO_4（１０ｍＬ）を室温で１８時間撹拌した。完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、水性アンモニア（５ｍＬ）を添加した。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、空気乾燥させた。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４１】

工程Ｄ：リチウム１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート５６（１．３当量）、トリエチルアミン（１．４当量）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（２．５当量）をCH_2Cl_2（１５ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を０℃に冷却し、塩化メタンスルホニル（１．２当量）を滴下して添加した。次いで、得られた懸濁液を３０分間撹拌し、化合物５５（１．０当量）を一度に添加した。反応混合物を一晩撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＤＭＳＯに溶解し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．０当量）を添加した。得られた懸濁液を８０℃で一晩撹拌し、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）を添加した。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて５７を得た。３００ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４２】

工程Ｅ：化合物５７（１．０当量）及び塩化ホスホリル（７ｍＬ）を９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して化合物５８を得た。１７０ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

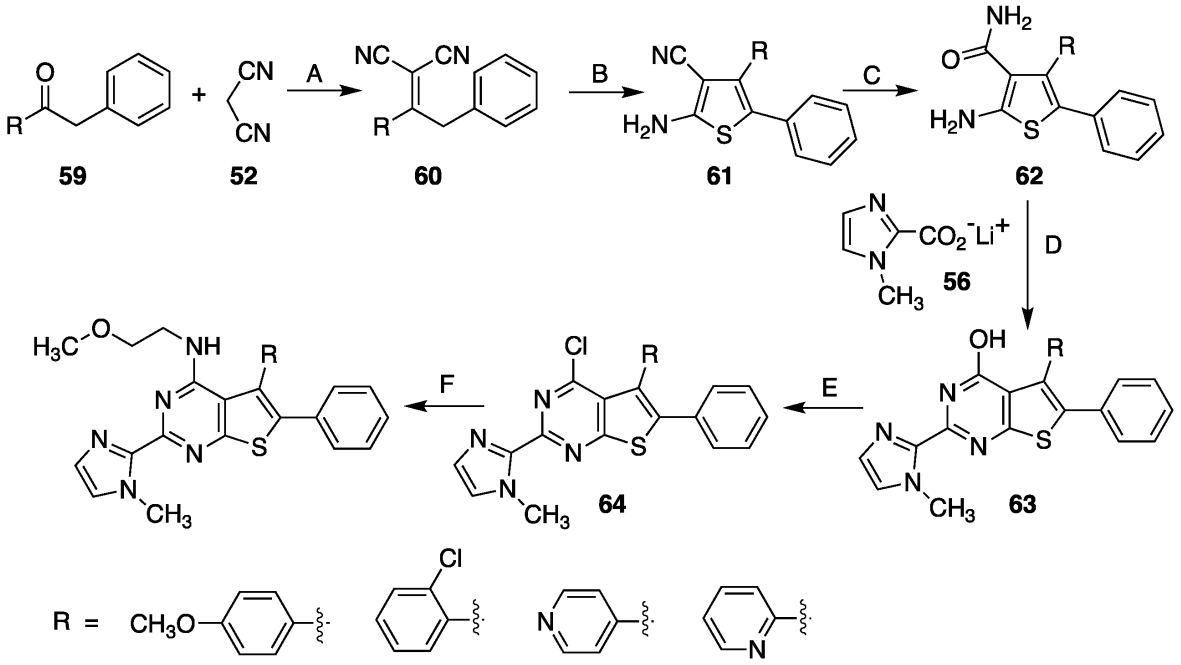
【０８４３】

工程Ｆ：ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の化合物５８（１．０当量）の溶液に、適切なアミン（１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（１．３当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。次いで、反応懸濁液を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。１００ｍｇの最終生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４４】

スキーム１４

【化３９５】



工程Ａ：ヘキサメチルジシラザン（１．５当量）をＨＯＡｃ（７ｍＬ）に滴下して添加した。得られた混合物を、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）中のマロノニトリル５２（２．０当量）及び化合物５９（１．０当量）の懸濁液に添加した。反応混合物を還流しながら一晩撹拌し、次いで室温に冷却し、トルエン（３０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水（３＊２ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物６０を得た。２ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４５】

工程Ｂ：硫黄（１．２当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物６０（１．０当量）の溶

液に添加した。得られた混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いでＮａＨＣＯ$_3$（１．０当量）を添加した。次いで、反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させて化合物６１を得た。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４６】

工程Ｃ（Ｒ＝４－メトキシフェニルの場合）：化合物６１（１．０当量）及びポリリン酸（１０ｍＬ）を８０℃で１８時間撹拌した。反応の完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、水酸化ナトリウム（５ｍＬ）を添加した。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させた。収率は、６１％であった。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４７】

工程Ｃ（Ｒ＝２－クロロフェニルの場合）：化合物６１（１．０当量）及び８０％のH_2SO_4（１０ｍＬ）を室温で１８時間撹拌した。完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、水性アンモニア（５ｍＬ）を添加した。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、空気乾燥させた。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４８】

工程Ｃ（Ｒ＝４－ピリジニルまたは２－ピリジニルの場合）：化合物６１（１．０当量）及び８０％のH_2SO_4（１０ｍＬ）を８０℃で２４時間撹拌した。反応の完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、アンモニア（５ｍＬ）を添加した。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、空気乾燥させた。収率は、７２％であった。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８４９】

工程Ｄ：リチウム１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート５６（１．３当量）、トリエチルアミン（１．４当量）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（２．５当量）をCH_2Cl_2（１５ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を０℃に冷却し、塩化メタンスルホニル（１．２当量）を滴下して添加した。次いで、得られた懸濁液を３０分間撹拌し、化合物６２（１．０当量）を一度に添加した。反応混合物を一晩撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＤＭＳＯに溶解し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．０当量）を添加した。得られた懸濁液を８０℃で一晩撹拌し、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）を添加した。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて６３を得た。３００ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５０】

工程Ｅ：化合物６３（１．０当量）及び塩化ホスホリル（７ｍＬ）を９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して化合物６４を得た。１８０ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

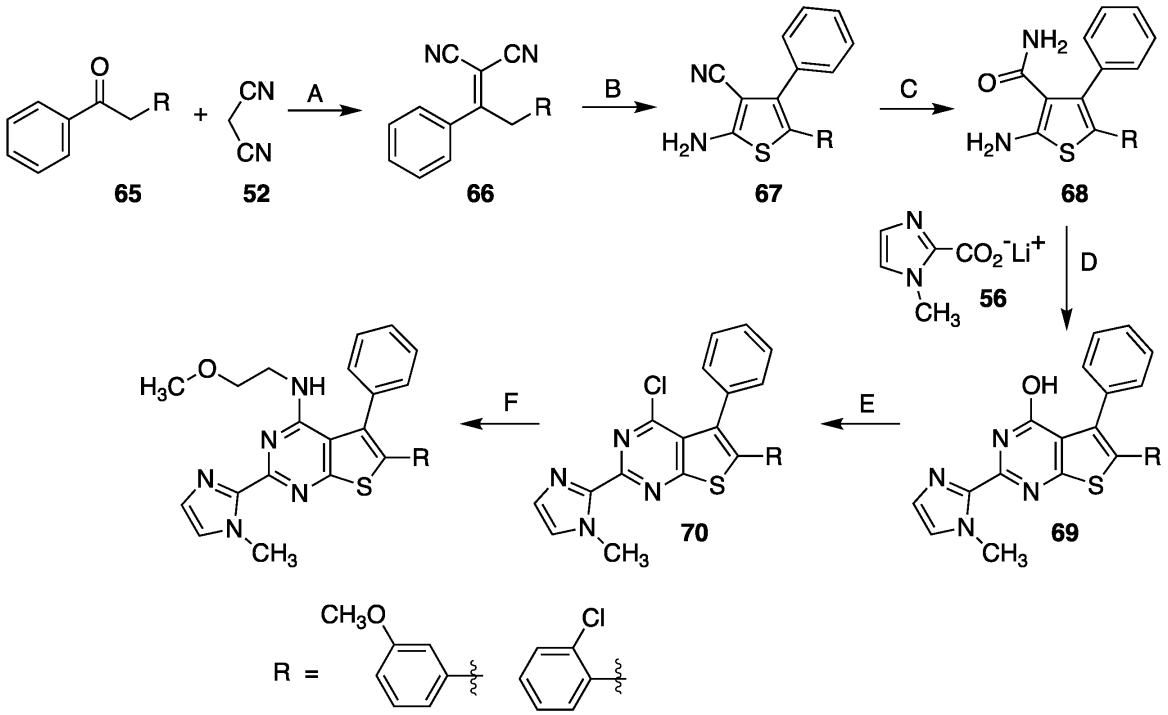
【０８５１】

工程Ｆ：ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の化合物６４（１．０当量）の溶液に、２－メトキシエタンアミン（１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（１．３当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。次いで、反応懸濁液を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。１００ｍｇの最終生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５２】

スキーム１５

【化３９６】



工程Ａ：ヘキサメチルジシラザン（１．５当量）をＨＯＡｃ（７ｍＬ）に滴下して添加した。得られた混合物を、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）中のマロノニトリル５２（２．０当量）及び化合物６５（１．０当量）の懸濁液に添加した。反応混合物を還流しながら一晩撹拌し、次いで室温に冷却し、トルエン（３０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水（３＊２ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物６６を得た。２ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５３】

工程Ｂ：硫黄（１．２当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物６６（１．０当量）の溶液に添加した。得られた混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いで$NaHCO_3$（１．０当量）を添加した。次いで、反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させて化合物６７を得た。１．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５４】

工程Ｃ（Ｒ＝３－メトキシフェニルの場合）：化合物６７（１．０当量）及びポリリン酸（１０ｍＬ）を８０℃で１８時間撹拌した。反応の完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、水酸化ナトリウム（５ｍＬ）を添加した。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて６８を得た。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５５】

工程Ｃ（Ｒ＝２－クロロフェニルの場合）：化合物６７（１．０当量）及び８０％のH_2SO_4（１０ｍＬ）を室温で１８時間撹拌した。完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、水性アンモニア（５ｍＬ）を添加した。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、空気乾燥させて６８を得た。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５６】

工程Ｄ：リチウム１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート５６（１．３当量）、トリエチルアミン（１．４当量）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（２．５当量）をCH_2Cl_2（１５ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を０℃に冷却し、塩化メタンスルホニル（１．２当量）を滴下して添加した。次いで、得られた懸濁液を３０分

間撹拌し、化合物６８（１．０当量）を一度に添加した。反応混合物を一晩撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＤＭＳＯに溶解し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．０当量）を添加した。得られた懸濁液を８０℃で一晩撹拌し、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）を添加した。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて６９を得た。３００ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５７】

工程Ｅ：化合物６９（１．０当量）及び塩化ホスホリル（７ｍＬ）を９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して化合物７０を得た。１７０ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

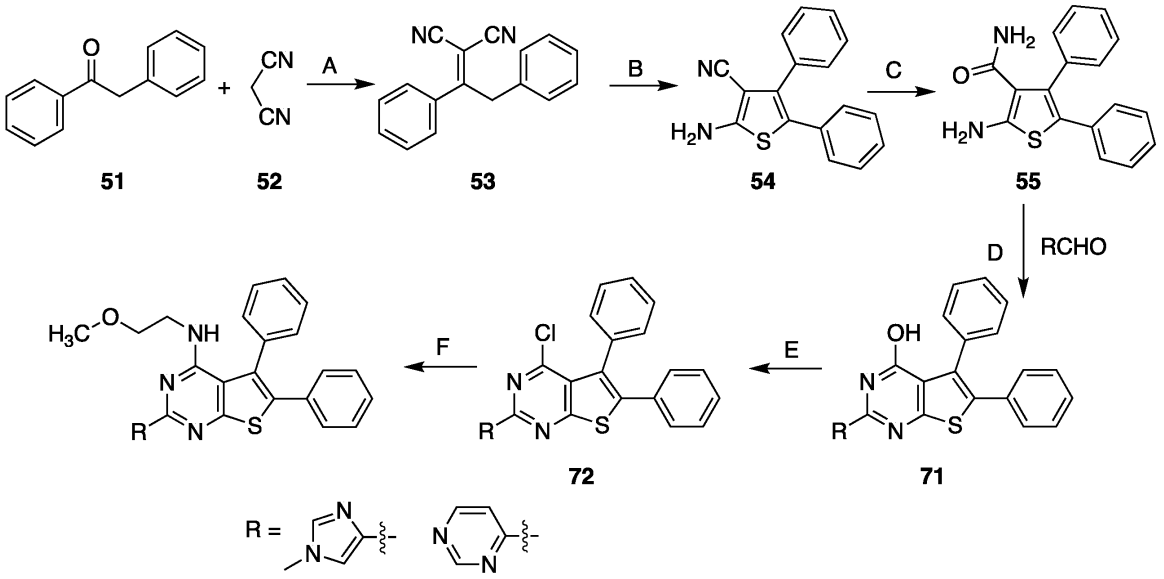
【０８５８】

工程Ｆ：ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の化合物７０（１．０当量）の溶液に、２－メトキシエタンアミン（１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（１．３当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。次いで、反応懸濁液を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。１００ｍｇの最終生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８５９】

スキーム１６

【化３９７】



工程Ａ：ヘキサメチルジシラザン（１．５当量）をＨＯＡｃ（７ｍＬ）に滴下して添加した。得られた混合物を、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）中のマロノニトリル５２（２．０当量）及び化合物５１（１．０当量）の懸濁液に添加した。反応混合物を還流しながら一晩撹拌し、次いで室温に冷却し、トルエン（３０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水（３＊２ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物５３を得た。２ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８６０】

工程Ｂ：硫黄（１．２当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物５３（１．０当量）の溶液に添加した。得られた混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いで$NaHCO_3$（１．０当量）を添加した。次いで、反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させて化合物５４を得た。１．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８６１】

工程Ｃ：化合物５４（１．０当量）及び８０％のH_2SO_4（１０ｍＬ）を室温で１８時間撹拌した。完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、水性

アンモニア（５ｍＬ）を添加した。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、空気乾燥させて５５を得た。０．５ｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８６２】

工程Ｄ：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物５５（１．０当量）の溶液に、適切なアルデヒド（１．５当量）を添加した。得られた混合物を９０℃で一晩撹拌した。次いで、混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、生成物をCH_2Cl_2（３＊２ｍＬ）で抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させて粗生成物を得た。残渣をＭｅＯＨから再結晶化して純粋な生成物７１（５１％の収率）を得た。３００ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８６３】

工程Ｅ：化合物７１（１．０当量）及び塩化ホスホリル（７ｍＬ）を９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して化合物７２を得た。１６０ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

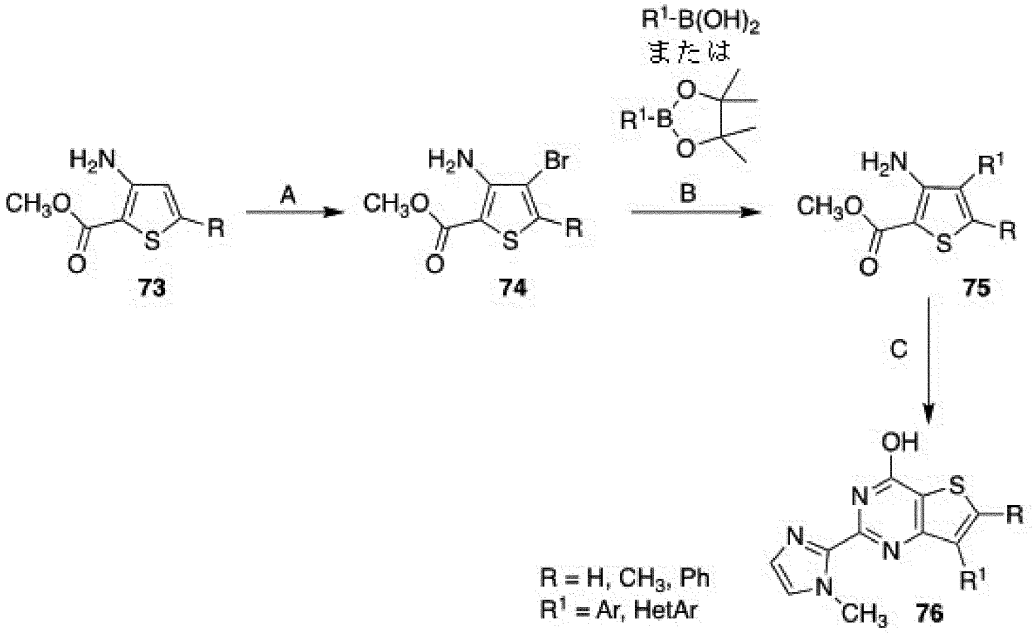
【０８６４】

工程Ｆ：ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の化合物７２（１．０当量）の溶液に、２－メトキシエタンアミン（１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（１．３当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。次いで、反応懸濁液を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。１００ｍｇの最終生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。

【０８６５】

スキーム１７

【化３９８】



工程Ａ：ＨＯＡｃ（１５．０ｍＬ）中の化合物７３（１．０当量）の溶液にBr_2（３．０当量）を添加した。反応物を６０℃に加熱し、およそ４５分撹拌した。過剰のBr_2を過剰の$Na_2S_2O_3$で中和し、粗生成物を（３＊２５ｍＬ）のＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して化合物７４を淡黄色の固体として得た。生成物を精製をすることなく次の工程で使用した。１ｇの７４の理論収率に基づいて反応のスケールを計算した。

【０８６６】

工程Ｂ：ジオキサン（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物７４（１．０当量）、対応するボロン酸（１．１当量）、$Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$（０．０２当量）及

び炭酸カリウム（２．０当量）をＡｒ雰囲気下で９０℃で一晩加熱した。冷却後、混合物を１：４の酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製して標的化合物７５を得た。０．５ｇの７５の理論収率に基づいて反応のスケールを計算した。

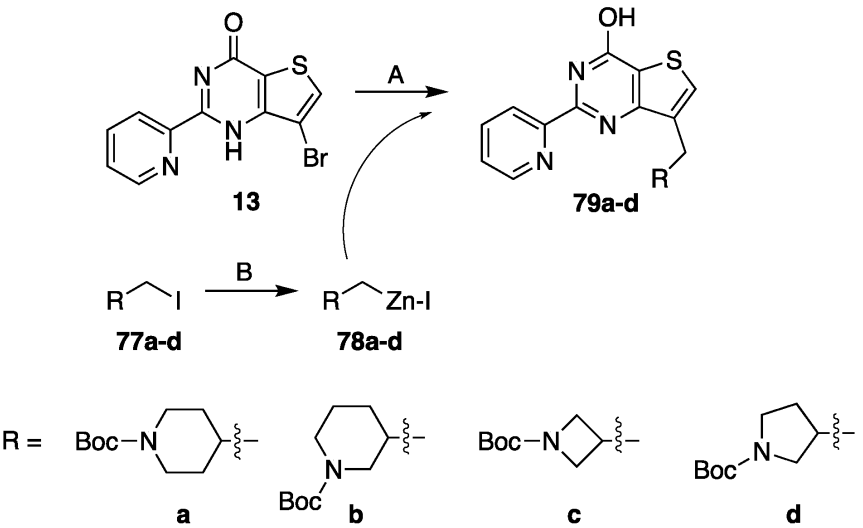
【０８６７】

工程Ｃ：乾燥ＴＨＦ（２ｍｌ）中の化合物７５（１．０当量）、１－メチル－２－シアノイミダゾール（１．１当量）及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．０当量）を１２時間還流して加熱した。冷却後、混合物を水（２ｍｌ）に注いだ。形成した沈殿固体を回収し、ＨＰＬＣによって精製して標的化合物７６を得た。２００ｍｇの７６の理論収率に基づいて反応のスケールを計算した。

【０８６８】

スキーム１８

【化３９９】

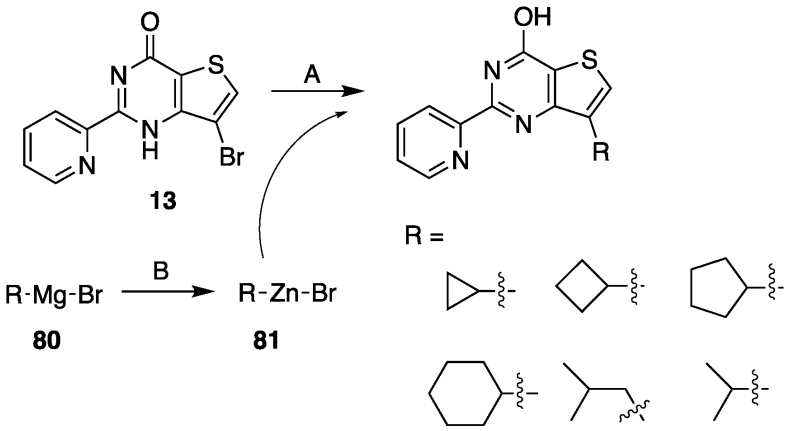


工程Ａ－工程Ｂ：５００ｍＬのフラスコに、１３（１ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）、［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．１３２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．０５当量）、ヨウ化第一銅（０．０６１ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びＴＨＦ（５０ｍＬ）を入れた。得られた混合物を真空／窒素パージを交互に行って脱気した。次いで濾過された有機亜鉛試薬７８（９．７５ｍｍｏｌ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００４，６９，５１２０－５１２３に記載されたようにヨウ化物７７から調製）を添加した。混合物をもう一度脱気し、次いで２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を２０℃に冷却し、ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１３０ｍＬ）及び１Ｎの塩化アンモニウム（１３０ｍＬ）で処理した。混合物を２０～３０℃で３０分間撹拌し、次いで濾過した。下の水層を取り除き、残った有機層を飽和水性NH_4Cl（５０ｍＬ）で処理し、３０分間撹拌した。鎮静後、下の水層を除去し、有機層を回収した。次いで得られた有機溶液をSiO_2の小さなパッドを通して濾過した。SiO_2パッドをＭＴＢＥ（２５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して生成物７９を得た。

【０８６９】

スキーム１９

【化４００】



５００ｍＬのフラスコに、１３（１ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）、［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．１３２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．０５当量）、ヨウ化第一銅（０．０６１ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びＴＨＦ（５０ｍＬ）を入れた。得られた混合物を真空／窒素パージを交互に行って脱気した。次いで濾過された有機亜鉛試薬８１（９．７５ｍｍｏｌ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００４，６９，５１２０－５１２３に記載されたように８０から調製）を添加した。混合物をもう一度脱気し、次いで２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を２０℃に冷却し、ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１３０ｍＬ）及び１Ｎの塩化アンモニウム（１３０ｍＬ）で処理した。混合物を２０～３０℃で３０分間撹拌し、次いで濾過した。下の水層を取り除き、残った有機層を飽和水性NH_4Cl（５０ｍＬ）で処理し、３０分間撹拌した。鎮静後、下の水層を除去し、有機層を回収した。次いで得られた有機溶液をSiO_2の小さなパッドを通して濾過した。SiO_2パッドをＭＴＢＥ（２５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。

【０８７０】

精製及び分析手順：

精製は、ＨＰＬＣ（H_2O－ＭｅＯＨ；ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム）を使用して実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍを有するＷａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ）物質を０．７ｍＬのＤＭＳＯに溶解した。流量：３０ｍＬ／分。得られた画分の純度は、分析ＬＣＭＳにより確認した。各画分について、それが溶液形態でのクロマトグラフィの直後に得られたときにスペクトルを記録した。溶媒をN_2流下で８０℃に加熱して蒸発させた。ポストクロマトグラフィＬＣＭＳ分析に基づいて、画分を組み合わせた。固体画分を０．５ｍＬのＭｅＯＨに溶解し、事前に秤量したマーク付きバイアルに移した。得られた溶媒をN_2流下で８０℃に加熱して再度蒸発させた。乾燥後、生成物をＬＣＭＳ及び^{1}Ｈ ＮＭＲによって最終的に特性化した。

【０８７１】

ＮＭＲ機器の仕様：Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶＡＮＣＥ ＤＲＸ ５００、Ｖａｒｉａｎ ＵＮＩＴＹｐｌｕｓ ４００。

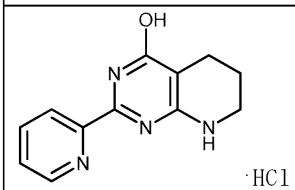
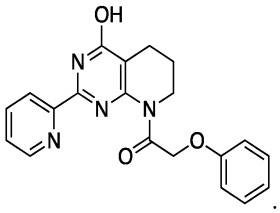
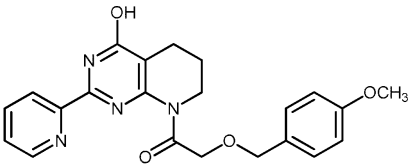
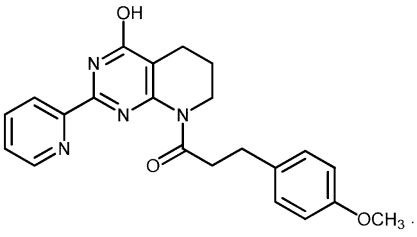
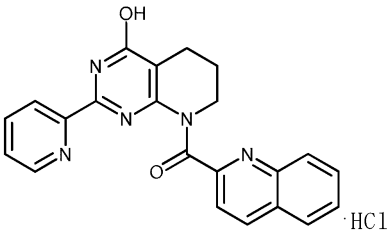
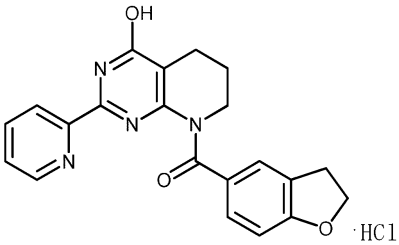
【０８７２】

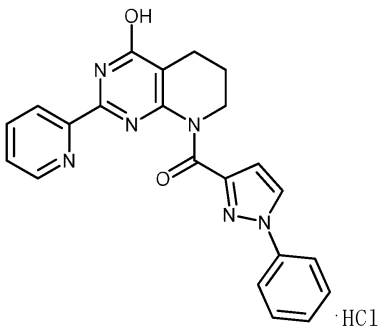
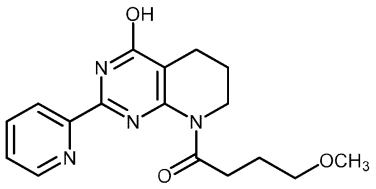
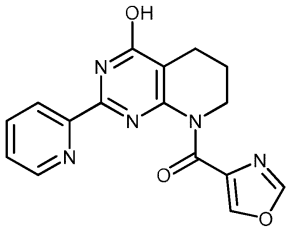
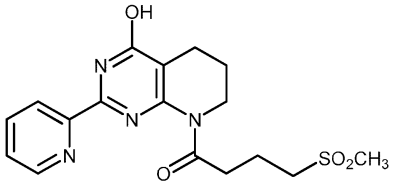
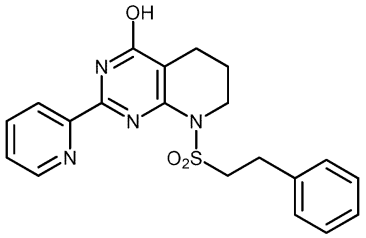
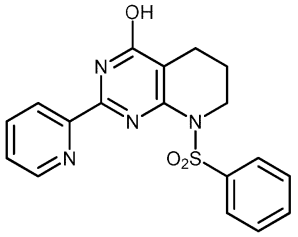
ＬＣ／ＭＳ機器の仕様：ＤＡＤ＼ＥＬＳＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣ＼ＭＳＤ ＶＬ（Ｇ１９５６Ａ）、ＳＬ（Ｇ１９５６Ｂ）質量分光計を有するＡｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズＬＣ／ＭＳＤシステム。ＤＡＤ＼ＥＬＳＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣ＼ＭＳＤ ＳＬ（Ｇ６１３０Ａ）、ＳＬ（Ｇ６１４０Ａ）質量分光計を有するＡｇｉｌｅｎｔ １２００シリーズＬＣ／ＭＳＤシステム。全てのＬＣ／ＭＳデータは、ポジティブ／ネガティブモード切り替えを使用して得られた。カラム Ｚｏｒｂａｘ ＳＢ－Ｃ１８ １．８μｍ ４．

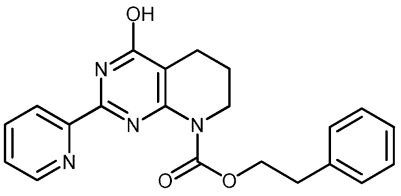
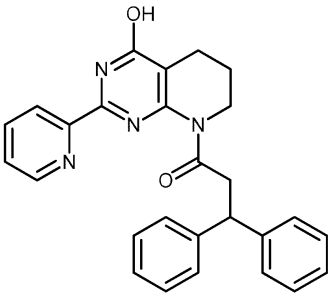
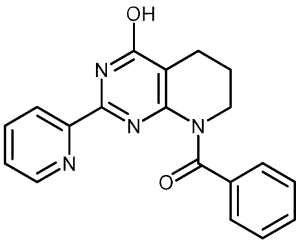
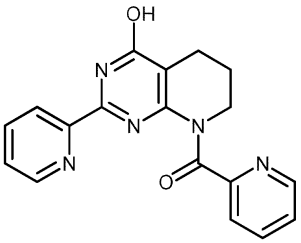
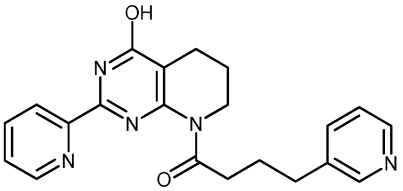
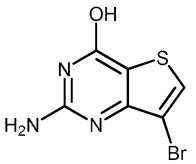
６×１５ｍｍ 高速分解カートリッジ（ＰＮ８２１９７５－９３２） 移動相 Ａ－アセトニトリル、０．１％のギ酸、Ｂ－水（０．１％のギ酸） 流速 ３ｍｌ／分 勾配 ０分－１００％のＢ、０．０１分－１００％のＢ、１．５分－０％のＢ、１．８分－０％のＢ、１．８１分－１００％のＢ。注射用量 １μｌ。イオン化モード 大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ）。走査範囲 ｍ／ｚ ８０－１０００

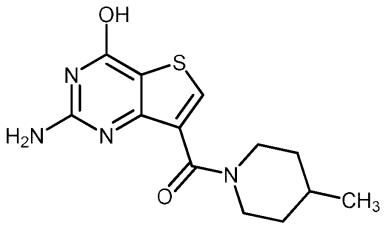
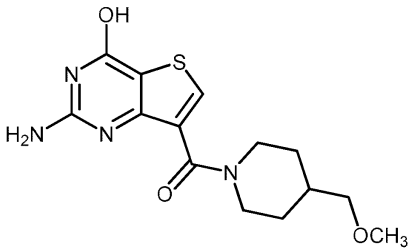
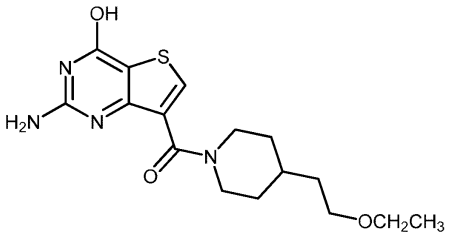
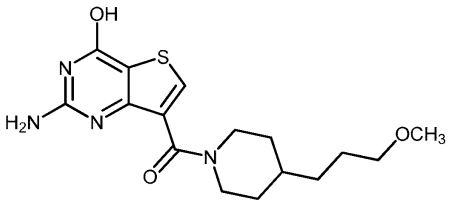
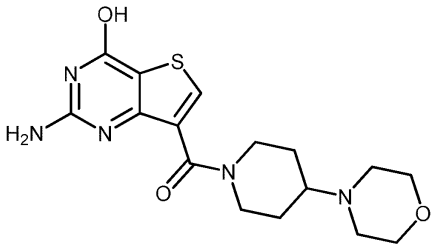
【表３】

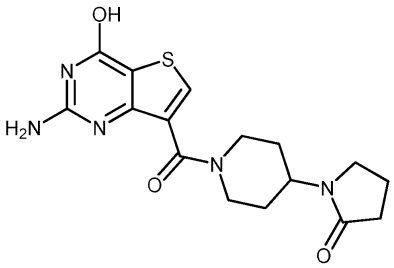
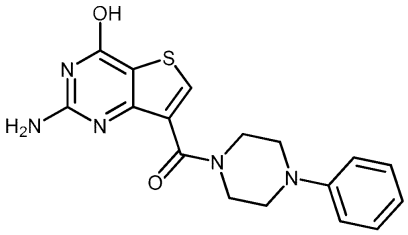
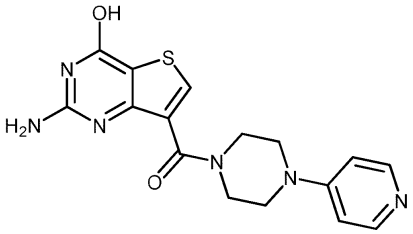
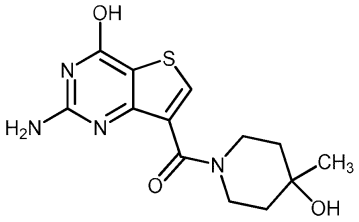
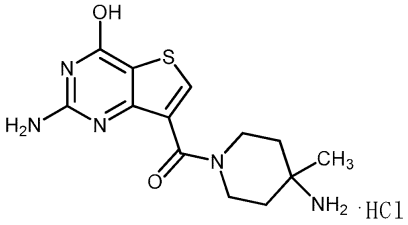
表３：質量スペクトルのデータ

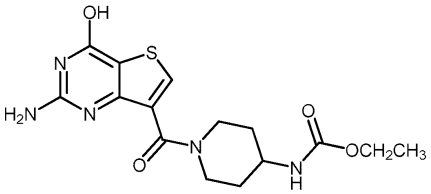
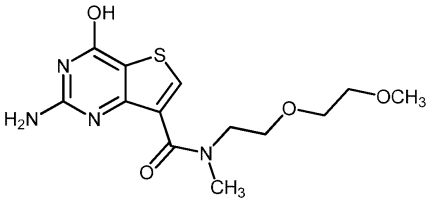
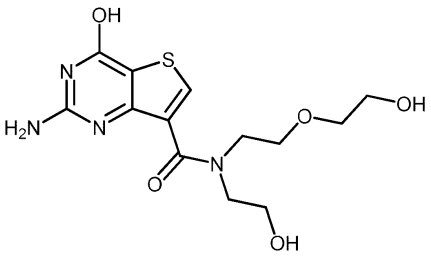
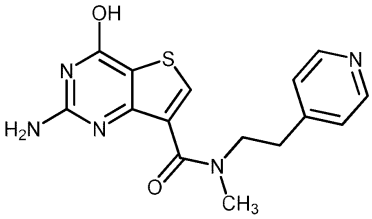
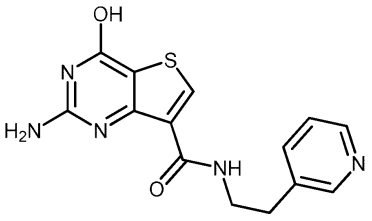
化合物	MW	M+H（計算）	M+H（実測）
	265	229.1	229.2
	399	363.1	363.0
	406	407.2	407.2
	427	391.2	391.2
	420	384.2	384.0
	411	375.2	375.1

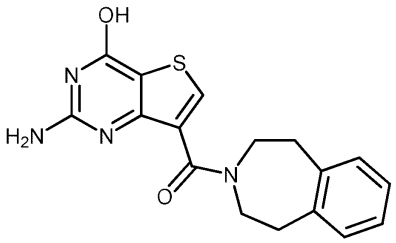
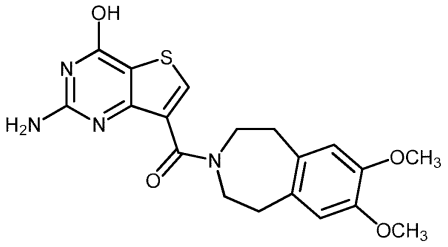
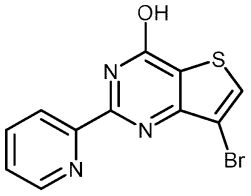
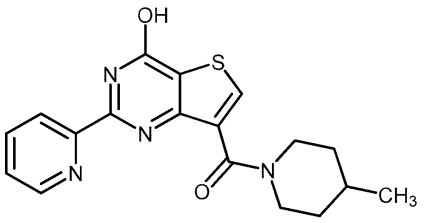
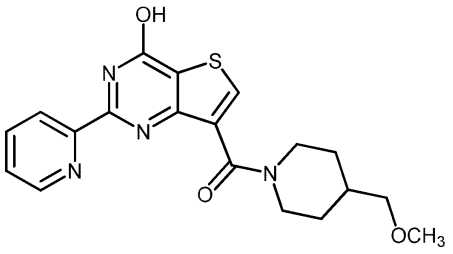
	435	399.2	399.2
	328	329.2	329.2
	323	324.1	324.2
	376	377.1	377.2
	396	397.1	397.2
	368	369.1	369.2

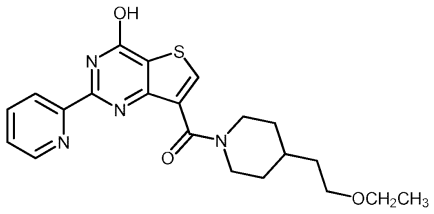
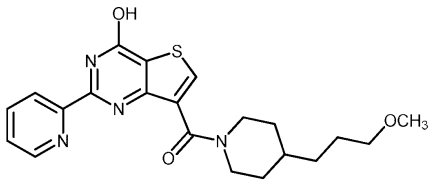
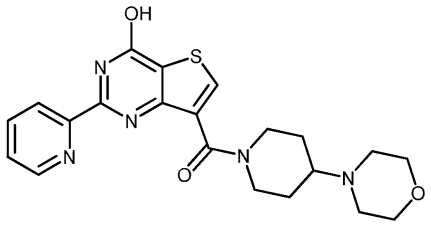
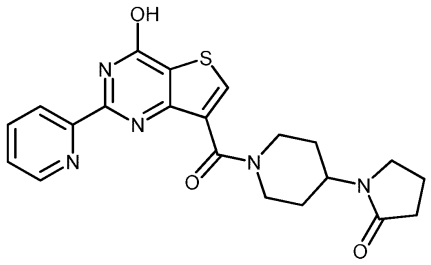
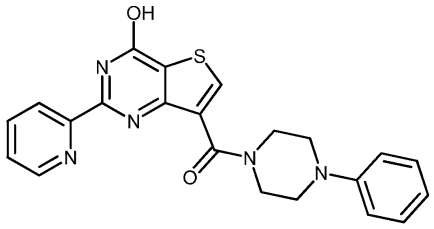
	376	377.2	377.2
	437	437.2	437.1
	332	333.1	333.2
	333	334.1	334.0
	375	376.2	376.2
	246	245.9	246.0

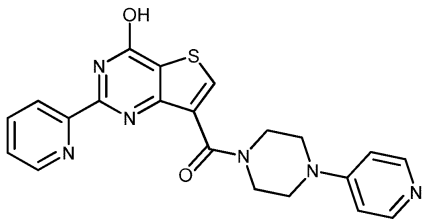
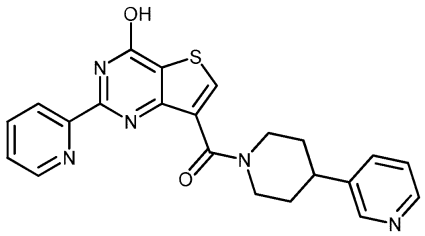
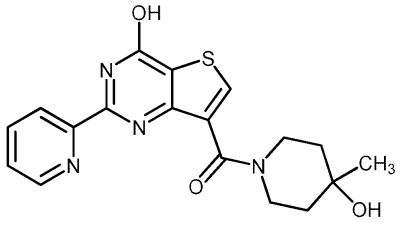
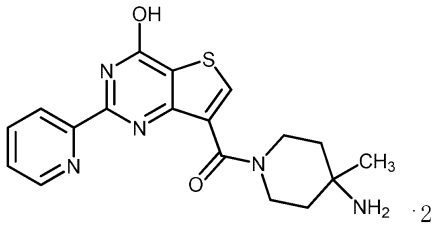
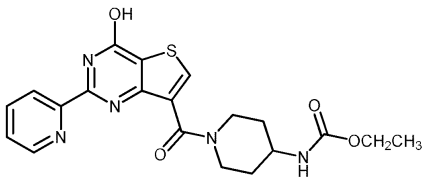
	292	293.1	293.0
	322	323.1	323.0
	350	351.1	351.0
	350	351.2	351.2
	363	364.1	364.2

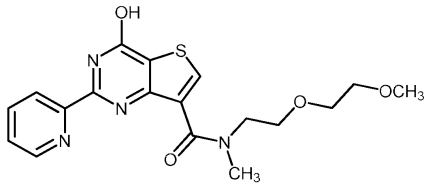
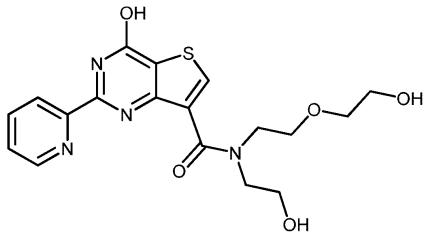
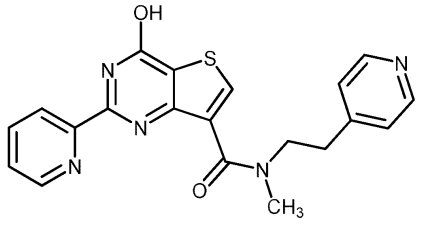
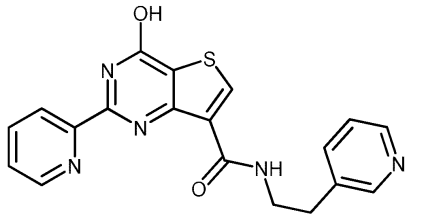
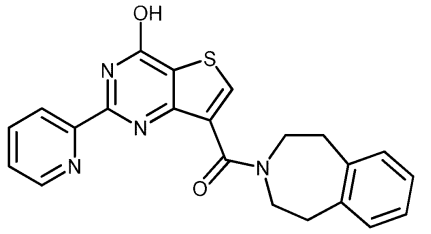
	361	362.1	362.2
	355	356.1	356.1
	356	357.1	357
	308	309.1	309.0
	344	308.1	308.2

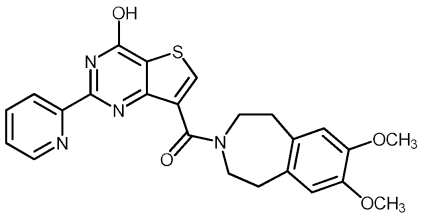
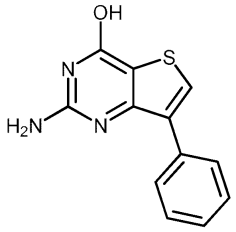
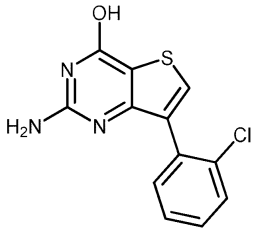
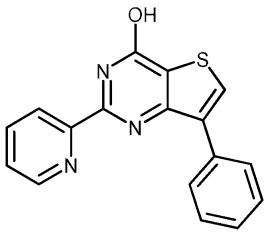
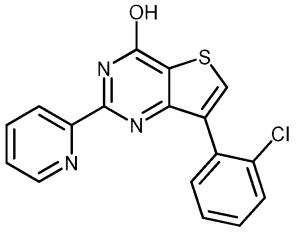
	365	366.1	366.0
	326	327.1	327.0
	342	343.1	343.2
	329	330.1	330.2
	315	316.1	316.0

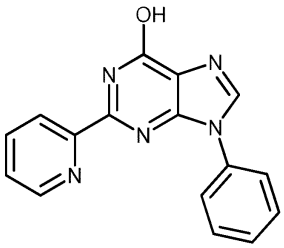
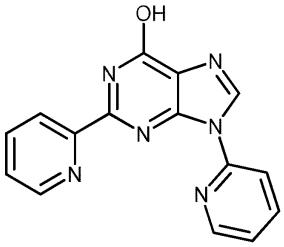
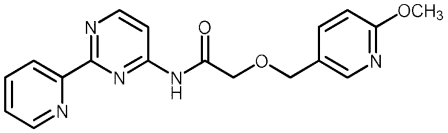
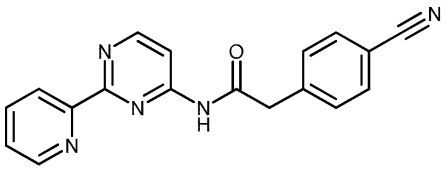
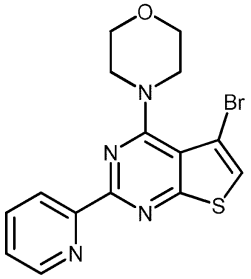
	340	341.1	341.2
	400	401.1	401.0
	308	307.9	308.0
	354	355.1	355.2
	384	385.1	385.0

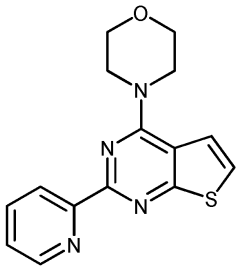
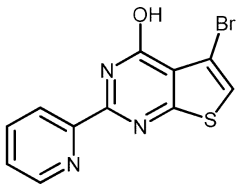
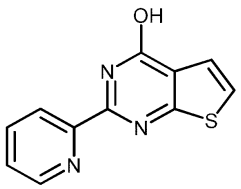
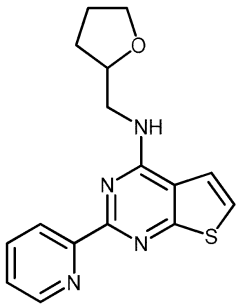
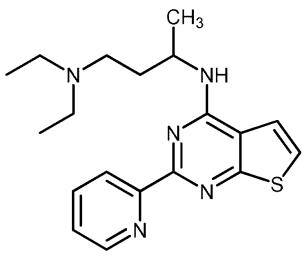
	413	413.2	413.2
	413	413.2	413.2
	426	426.2	426.0
	423	424.2	424.2
	417	418.1	418.2

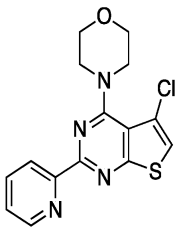
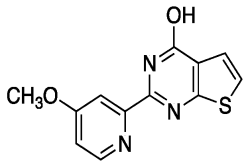
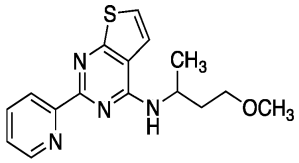
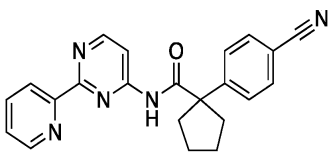
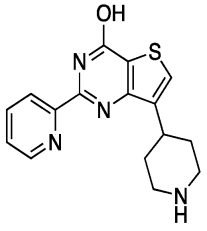
	418	419.1	419.0
	417	418.1	418.2
	370	371.1	371.0
 ·2 HCl	442	370.1	370.2
	427	428.1	428.0

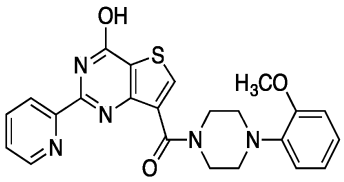
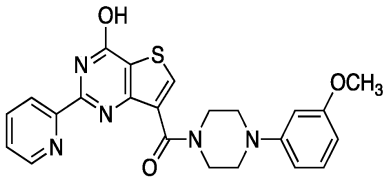
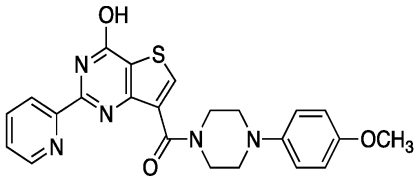
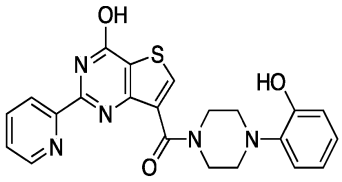
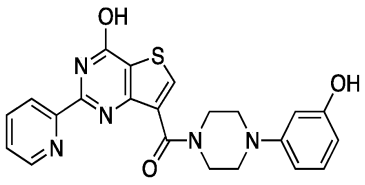
	388	389.1	389.2
	404	405.1	405.0
	391	392.1	392.2
	377	378.1	378.2
	402	403.1	403.0

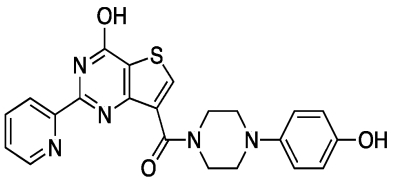
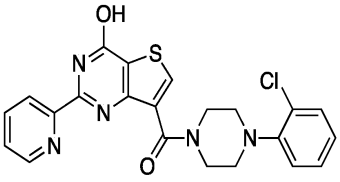
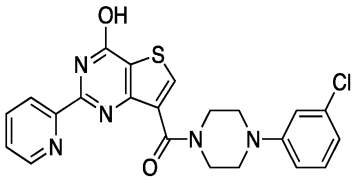
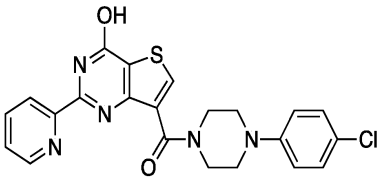
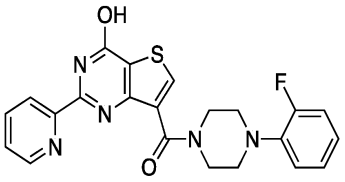
	463	463.2	463.2
	243	244.3	244.0
	278	278.0	278.0
	305	306.1	306.0
	340	340.0	339.9

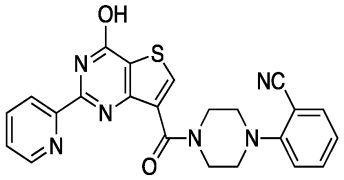
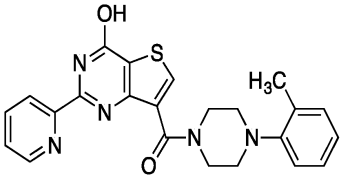
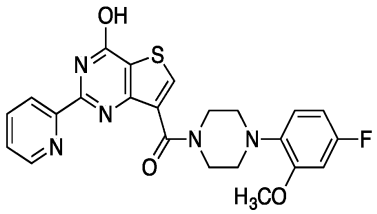
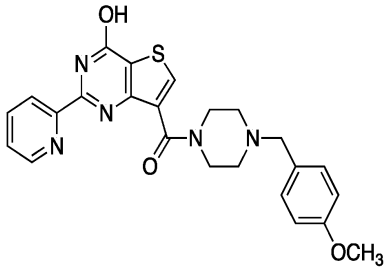
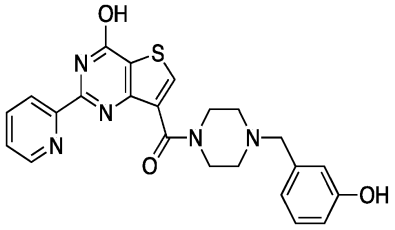
	289	290.1	290.2
	290	291.1	291.0
	351	352.1	352.2
	315	316.1	316.0
	377	377.0	377.0

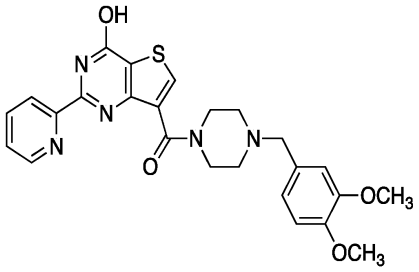
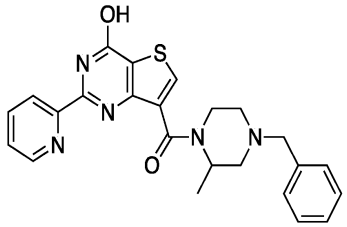
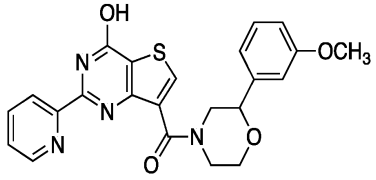
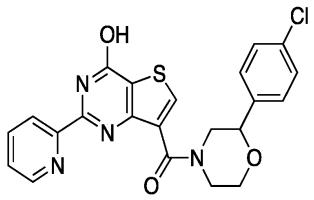
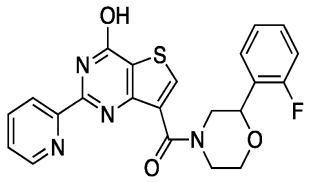
	298	299.1	299.1
	308	307.9	308.0
	229	230.0	230.0
	312	313.1	313.0
	356	356.2	356.2

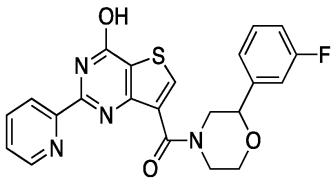
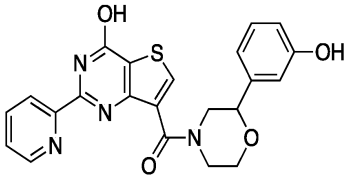
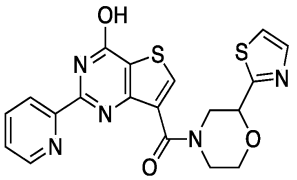
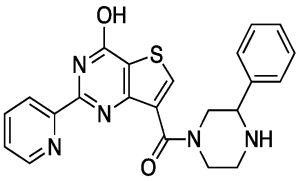
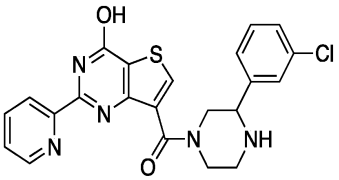
	333	333.1	333.0
	259	260.0	260.2
	314	315.1	315.1
	369	370.2	370.2
 2 HCl	385	313.1	313.2

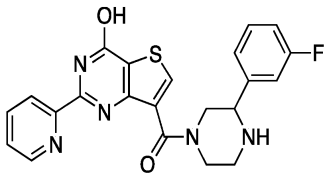
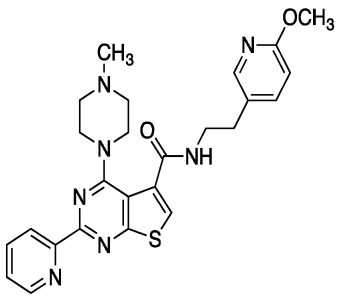
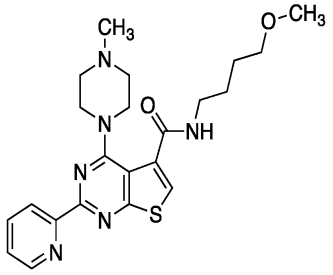
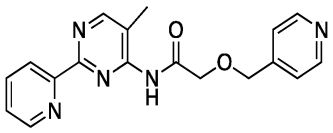
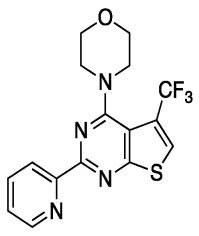
	448	448.2	448.0
	448	448.2	448.2
	448	448.2	448.2
	433	434.1	434.0
	433	434.1	434.0

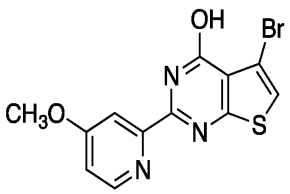
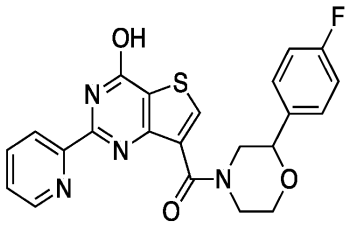
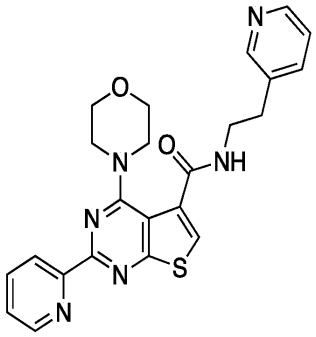
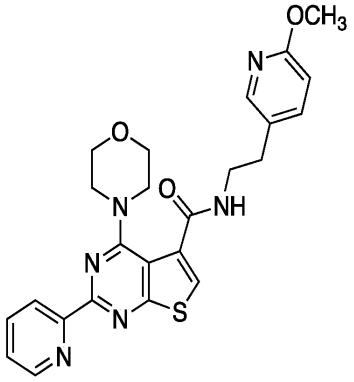
	433	434.1	434.0
	452	452.1	452.0
	452	452.1	452.1
	452	452.1	452.0
	435	436.1	436.0

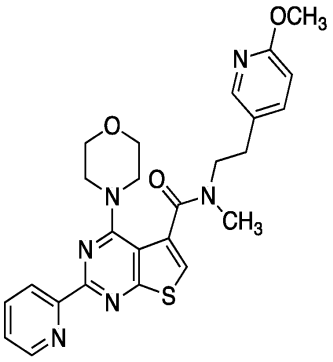
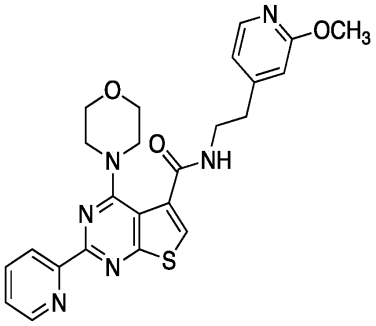
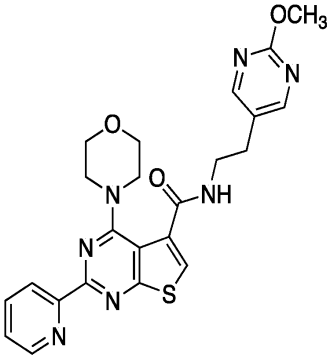
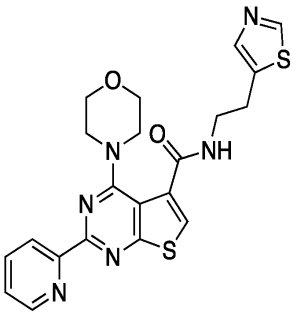
	442	443.1	443.0
	432	432.2	432.2
	466	466.1	466.0
	462	462.2	462.2
	448	448.2	448.2

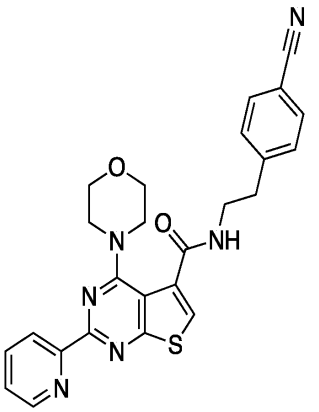
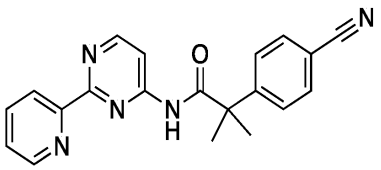
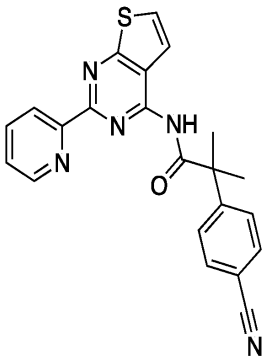
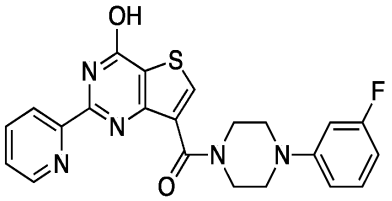
	492	492.2	492.2
	446	446.2	446.2
	448	449.1	449.0
	453	453.1	453.0
	436	437.1	437.0

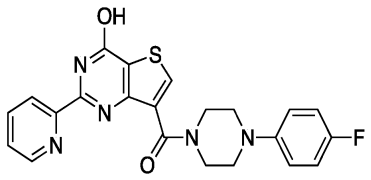
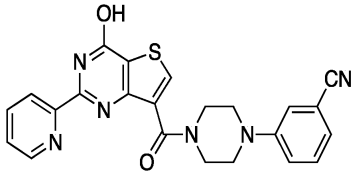
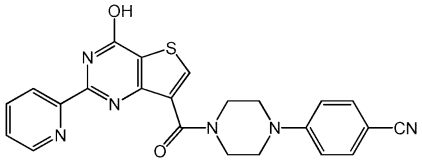
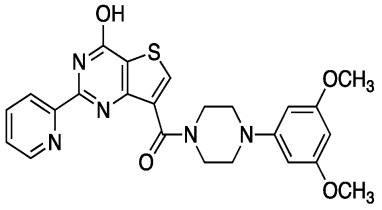
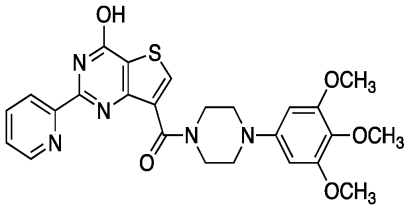
	436	437.1	437.0
	434	435.1	435.0
	425	426.1	426.0
	417	418.1	418.2
	452	452.1	452.0

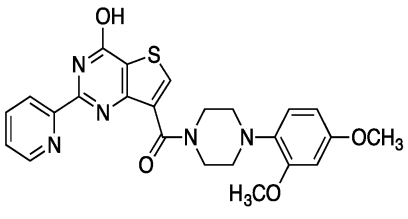
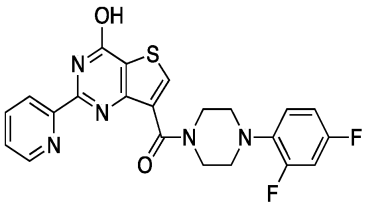
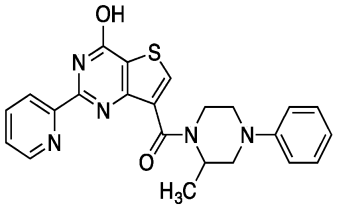
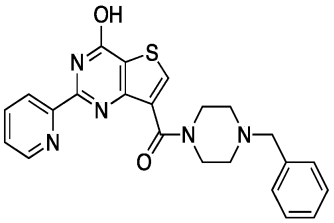
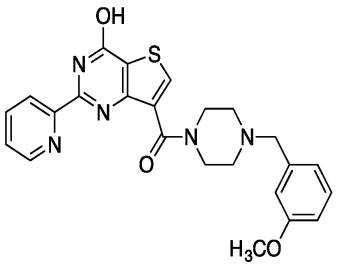
	435	436.1	436.0
	490	490.2	490.2
	441	441.2	441.2
	335	336.2	336.2
	366	367.1	367.0

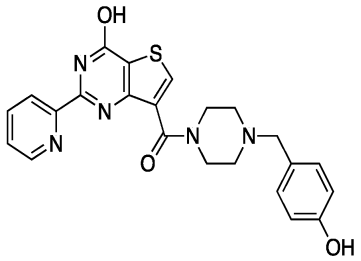
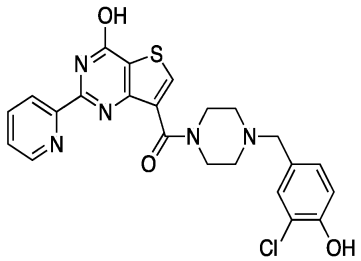
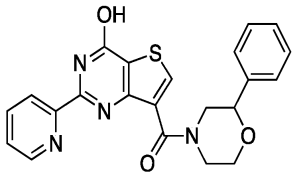
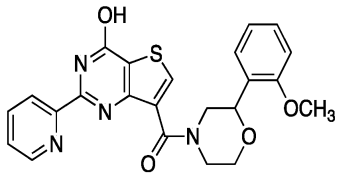
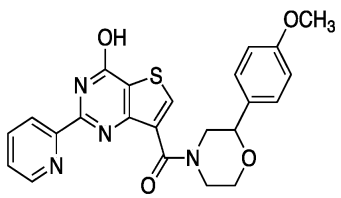
	338	338.0	338.0
	436	437.1	437.2
	447	447.2	447.1
	477	477.2	477.1

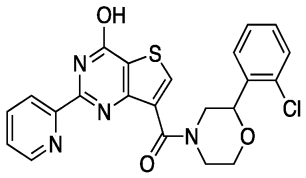
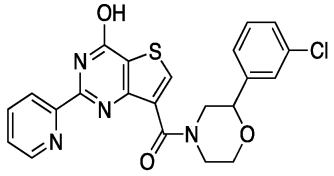
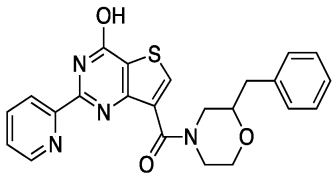
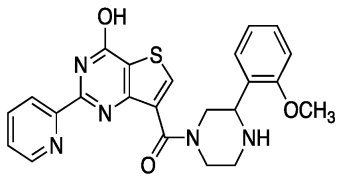
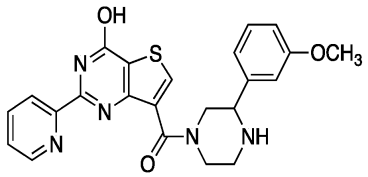
	491	491.2	491.1
	477	477.2	477.1
	478	478.2	478.0
	453	453.1	453.1

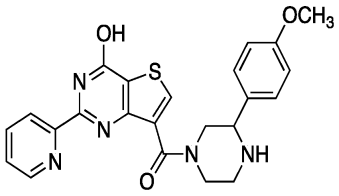
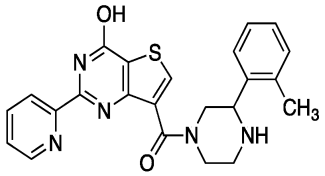
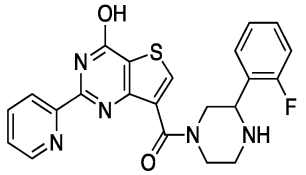
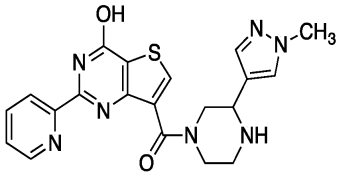
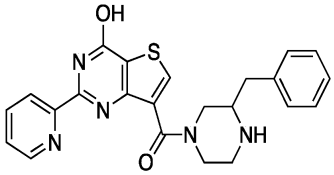
	471	471.2	471.1
	343	344.2	344.3
	399	400.1	400.2
	435	436.1	436.0

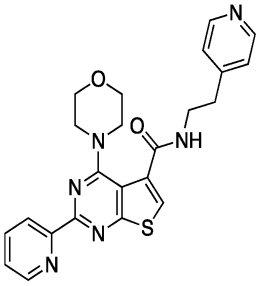
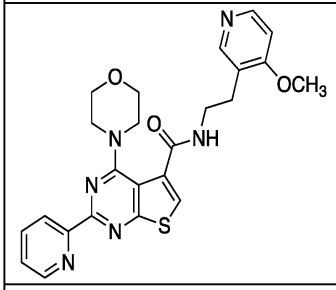
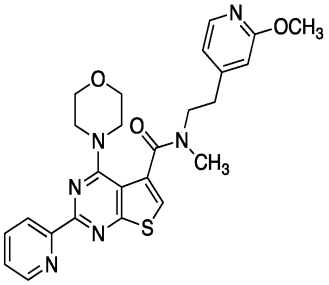
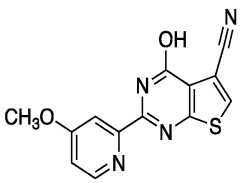
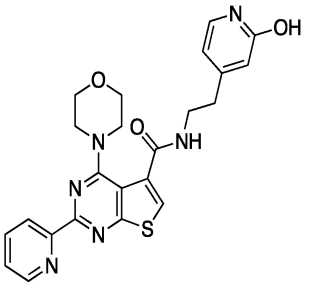
	435	436.1	436.0
	442	443.1	443.1
	442	443.1	443.1
	478	478.2	478.0
	508	508.2	508.2

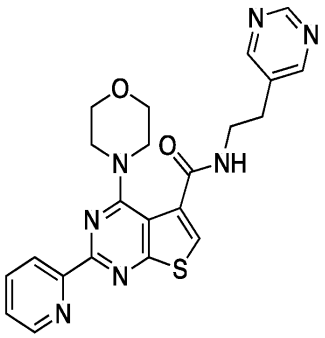
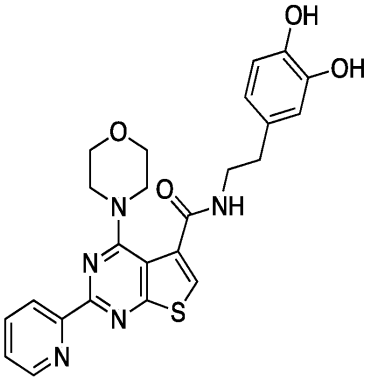
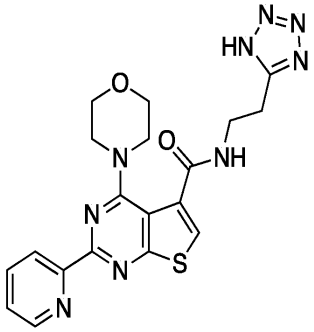
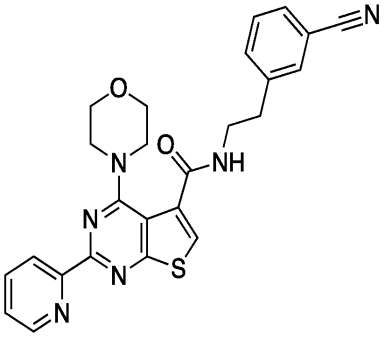
	478	478.2	478.2
	453	454.1	454.2
	432	432.2	432.2
	432	432.2	432.2
	462	462.2	462.2

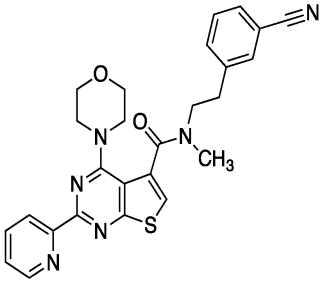
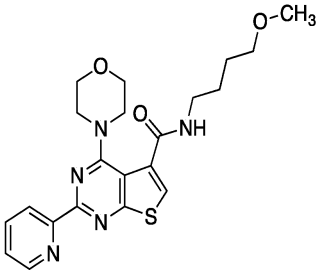
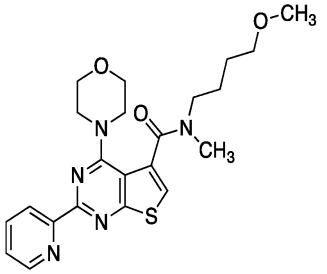
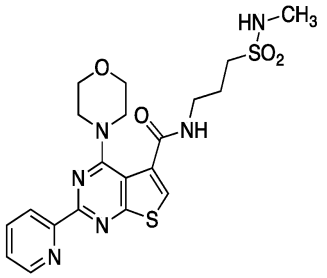
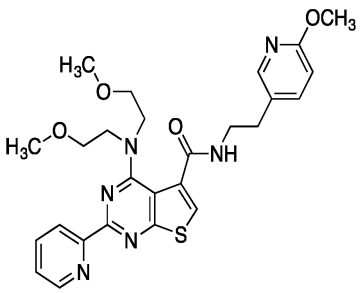
	448	448.2	448.0
	482	482.1	482.1
	418	419.1	419.0
	448	449.1	449.2
	448	449.1	449.1

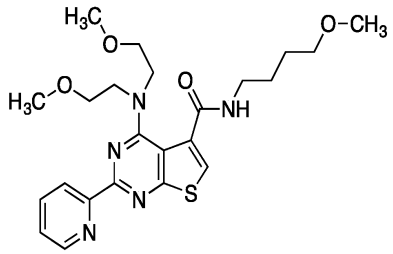
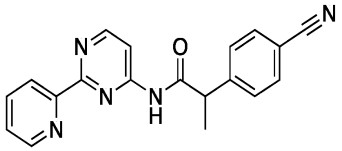
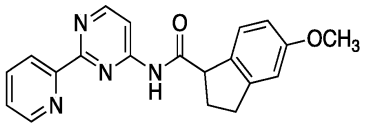
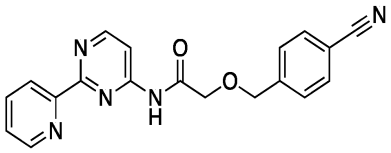
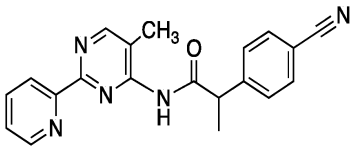
	453	453.1	453.2
	453	453.1	453.2
	432	433.1	433.2
	448	448.2	448.0
	448	448.2	448.0

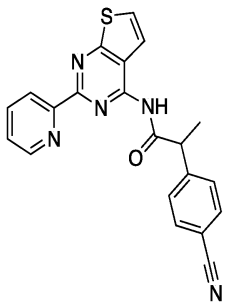
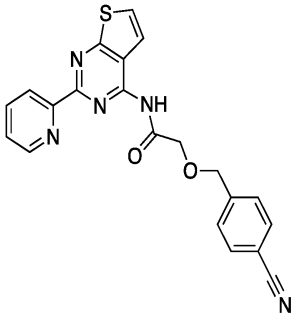
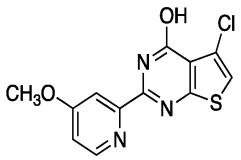
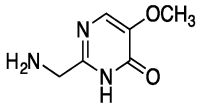
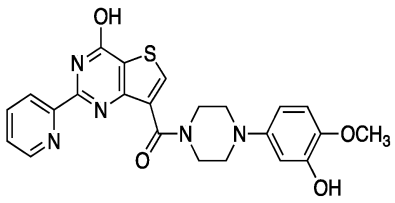
	448	448.2	448.0
	432	432.1	432.1
	435	436.1	436.0
	421	422.1	422.1
	432	432.2	432.1

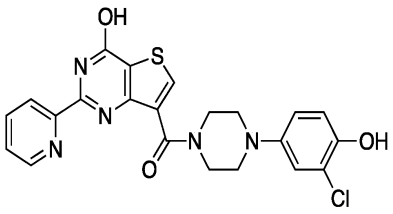
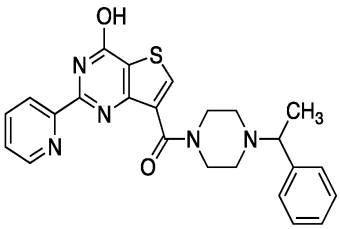
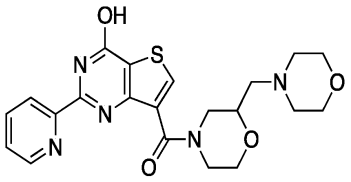
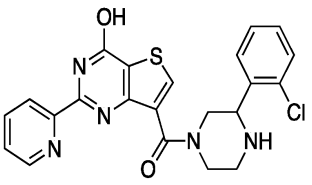
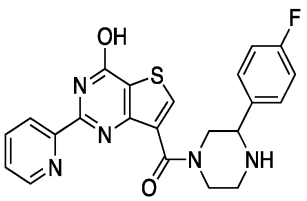
	447	447.2	447.2
	477	477.2	477.2
	491	491.2	491.2
	284	285.0	285.0
	463	463.2	463.2

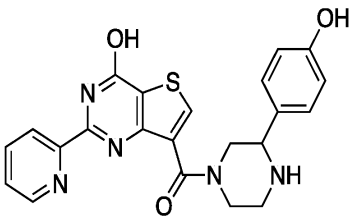
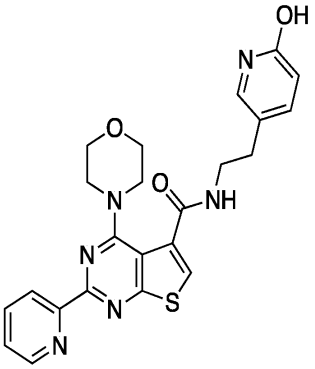
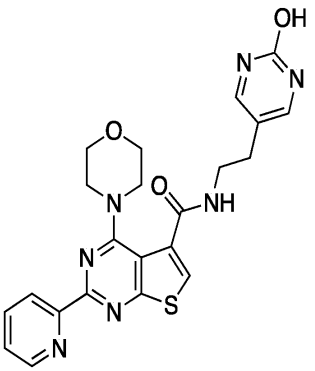
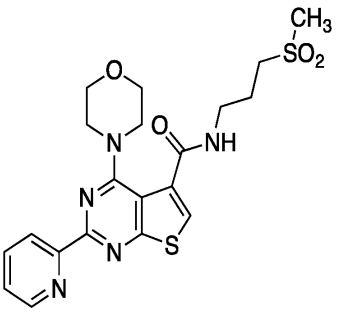
	448	448.2	448.2
	478	478.2	478.2
	437	438.1	438.2
	471	471.2	471.1

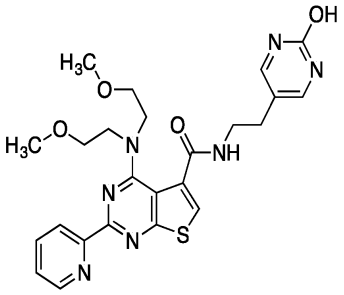
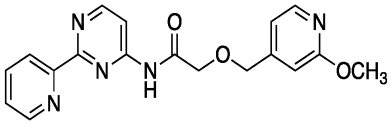
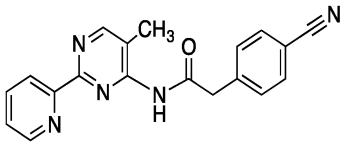
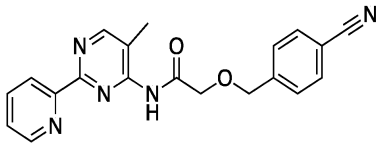
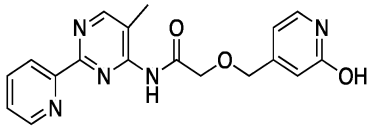
	485	485.2	485.2
	428	428.2	428.2
	442	442.2	442.2
	477	477.1	477.2
	523	523.2	523.2

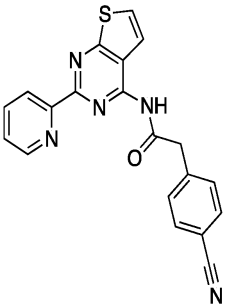
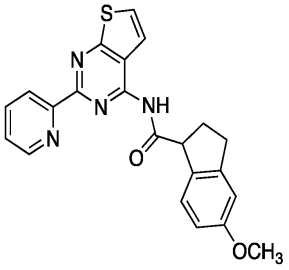
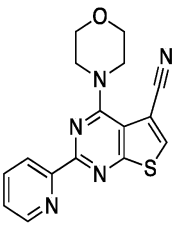
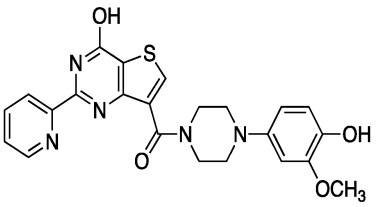
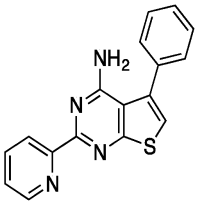
	474	474.2	474.2
	329	330.1	330.1
	346	347.2	347.2
	345	346.1	346.2
	343	344.2	344.1

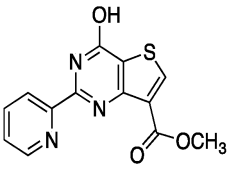
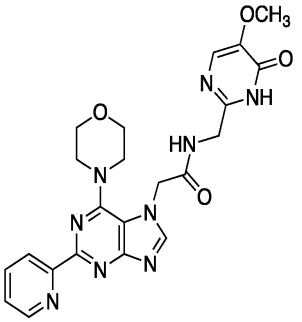
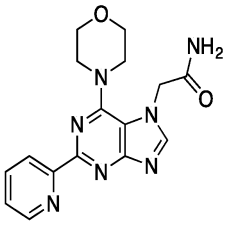
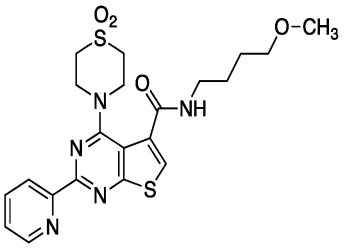
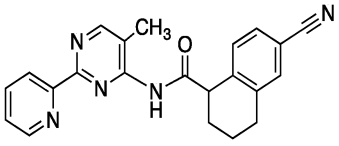
	385	386.1	386.0
	401	402.1	402.2
	294	294.0	294.0
 HCl	192	156.1	156.2
	464	464.1	464.0

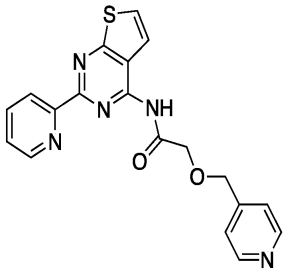
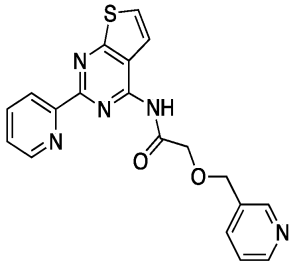
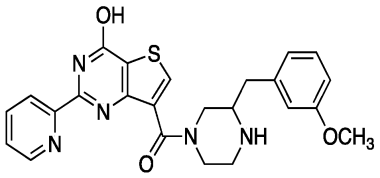
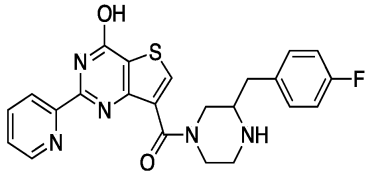
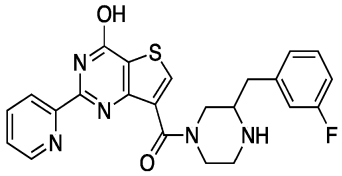
	468	468.1	468.2
	446	446.2	446.2
	442	442.2	442.2
	452	452.1	452.2
	435	436.1	436.0

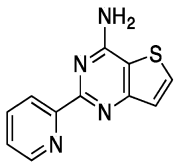
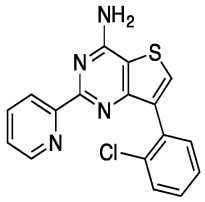
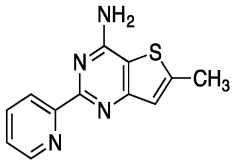
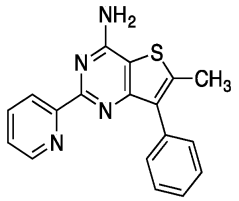
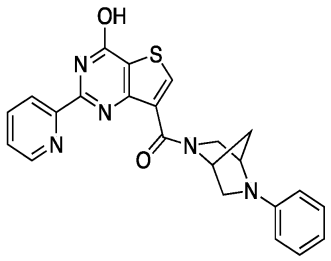
	433	434.1	434.0
	463	463.2	463.2
	464	464.2	464.2
	462	462.1	462.1

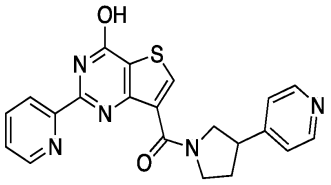
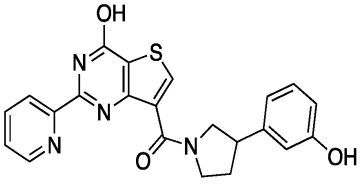
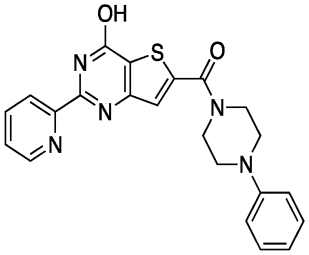
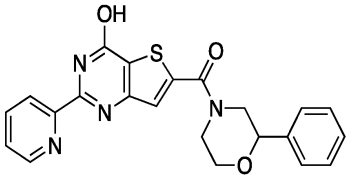
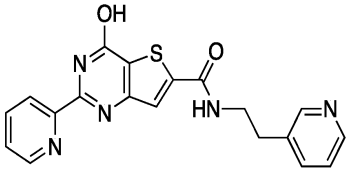
	510	510.2	510.2
	351	352.1	352.2
	329	330.1	330.0
	359	360.2	360.0
	351	352.1	352.2

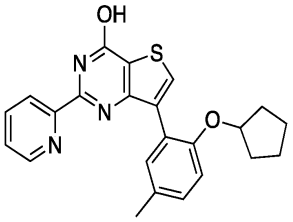
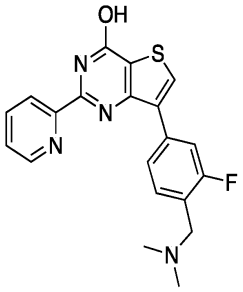
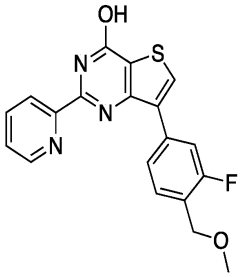
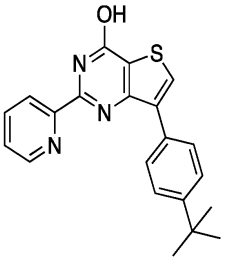
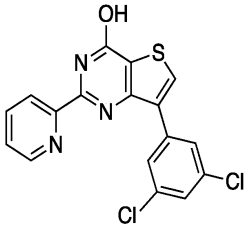
	371	372.1	372.0
	402	403.1	403.0
	323	324.1	324.0
	464	464.1	464.2
	304	305.1	305.0

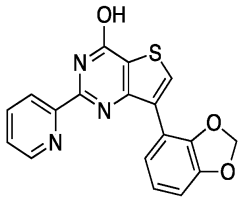
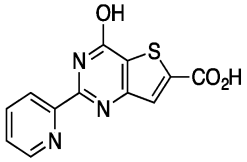
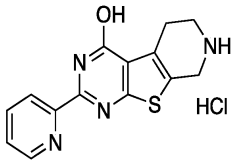
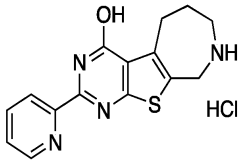
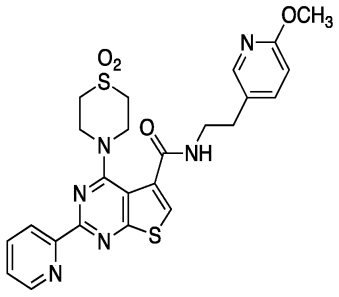
	287	288.0	288.0
	477	478.2	478.2
	339	340.1	340.2
	476	476.2	476.2
	369	370.2	370.2

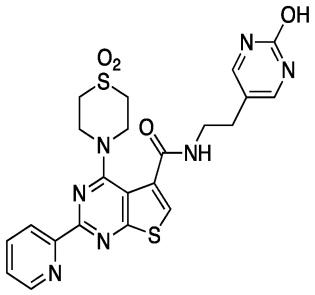
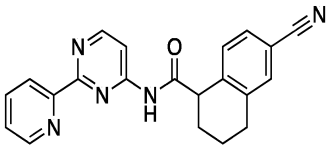
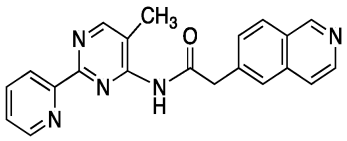
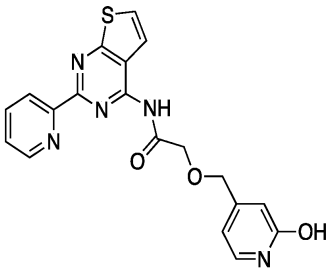
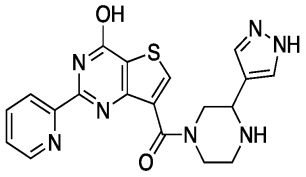
	377	378.1	378.0
	377	378.1	378.0
	462	462.2	462.2
	450	450.2	450.0
	450	450.2	450.0

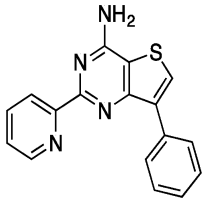
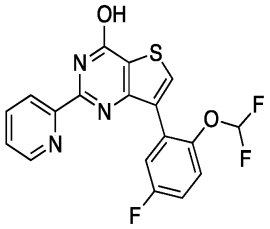
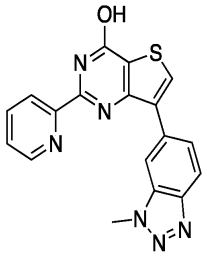
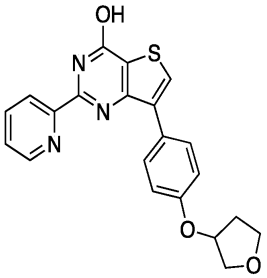
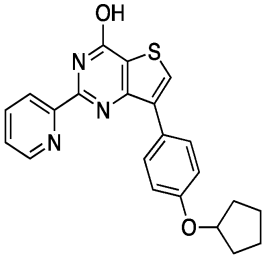
	228	229.1	229.0
	339	339.1	339.2
	242	243.1	243.0
	318	319.1	319.2
	429	430.1	430.2

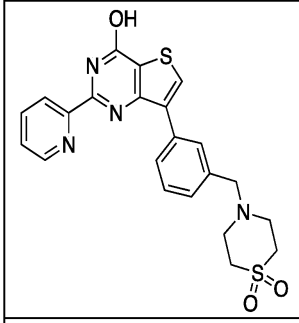
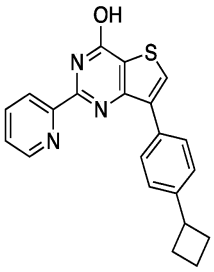
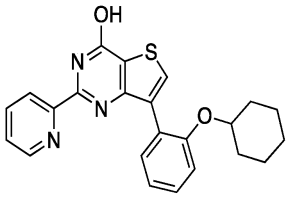
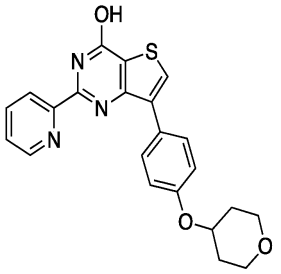
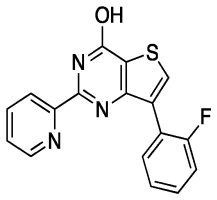
	403	404.1	404.1
	418	419.1	419.0
	417	418.1	418.2
	418	419.1	419.0
	377	378.1	378.2

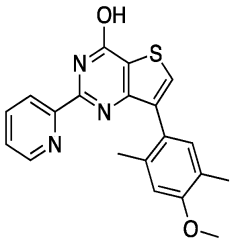
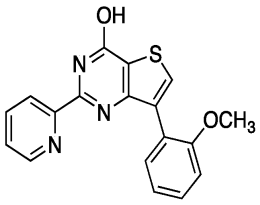
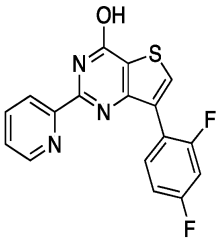
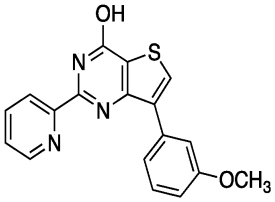
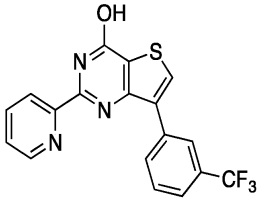
	403	404.2	404.0
	380	381.1	381.0
	367	368.1	368.1
	361	362.2	362.2
	374	374.0	374.0

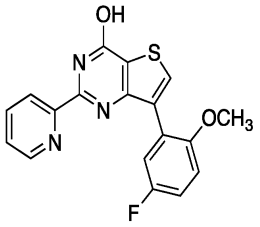
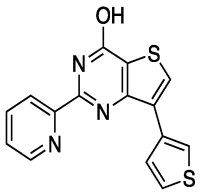
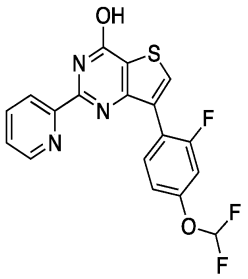
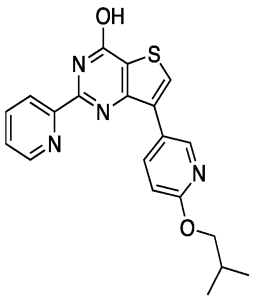
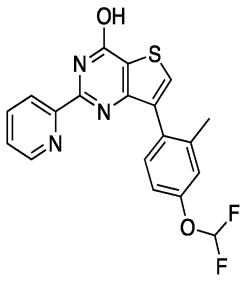
	349	350.1	350.1
	273	274.0	274.0
	321	285.1	285.1
	335	299.1	299.1
	525	525.1	525.2

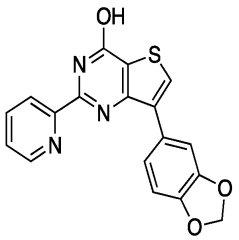
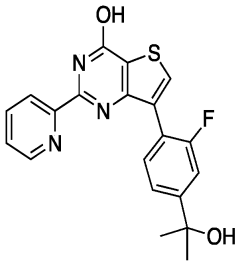
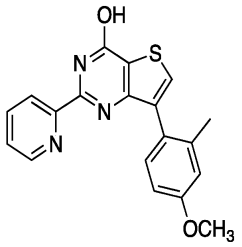
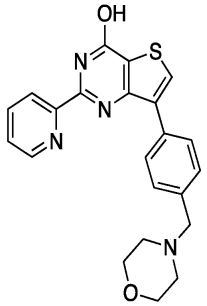
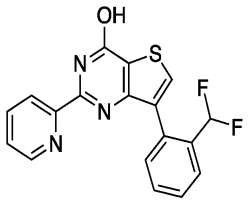
	512	512.1	512
	355	356.2	356.0
	355	356.1	356.3
	393	394.1	394.0
	407	408.1	408.0

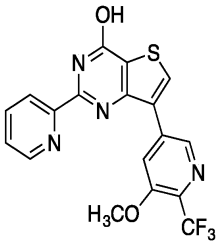
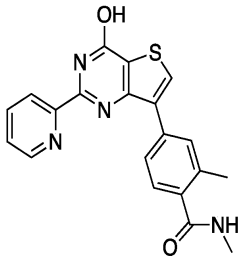
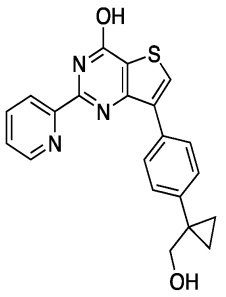
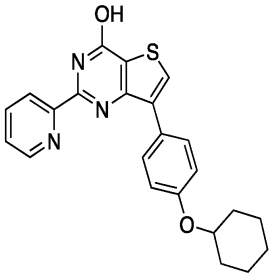
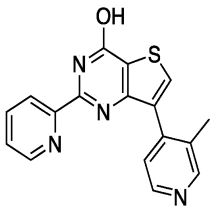
	304	305.1	305.2
	389	390.1	390.0
	360	361.1	361.0
	391	392.1	392.2
	389	390.1	390.0

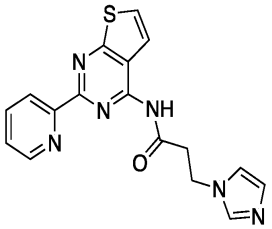
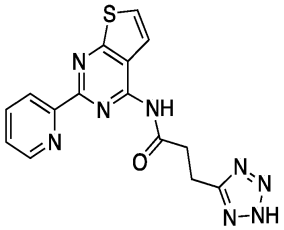
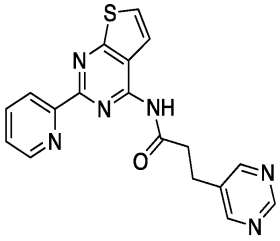
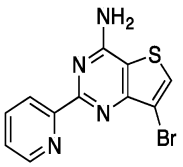
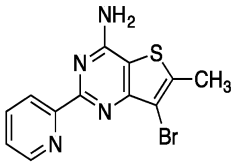
	453	453.1	453.0
	359	360.1	360.0
	403	404.2	404.2
	405	406.1	406.2
	323	324.1	324.1

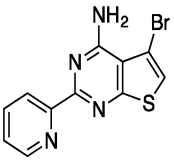
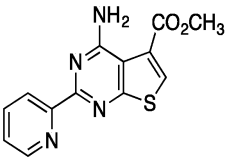
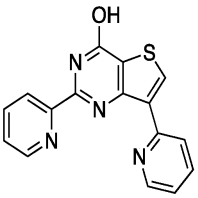
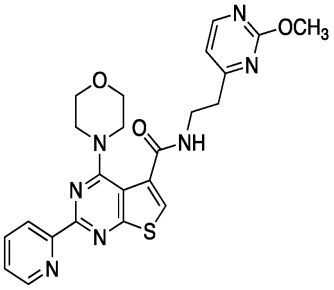
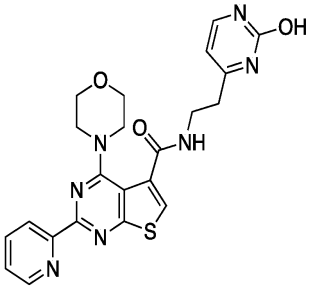
	363	364.1	364.2
	335	336.1	336.0
	341	342.1	342.0
	335	336.1	336.2
	373	374.1	374.2

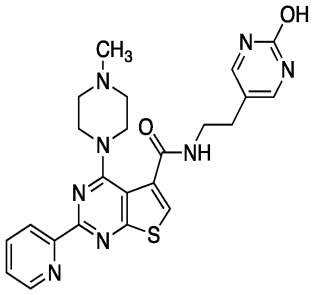
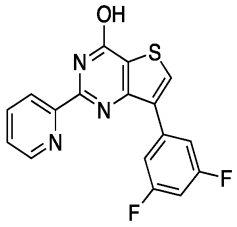
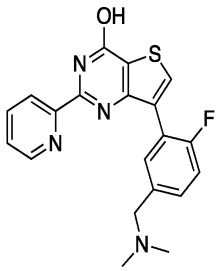
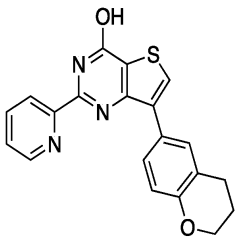
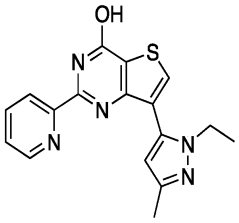
	353	354.1	354.0
	311	312.0	312.0
	389	390.1	390.2
	378	379.1	379.2
	385	386.1	386.2

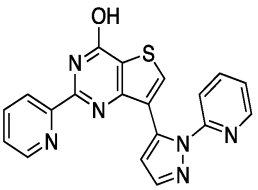
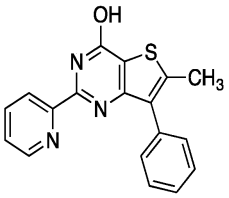
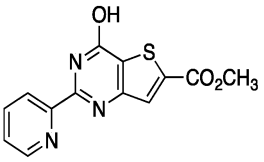
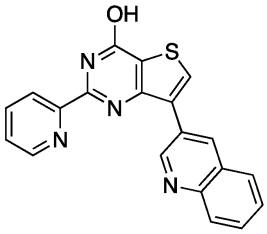
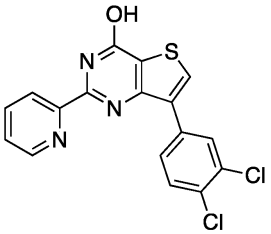
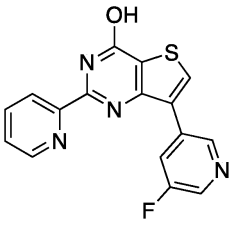
	349	350.1	350.2
	381	382.1	382.0
	349	350.1	350.1
	404	405.2	405.2
	355	356.1	356.2

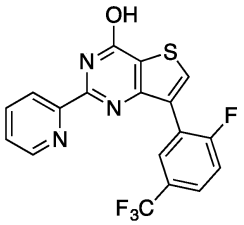
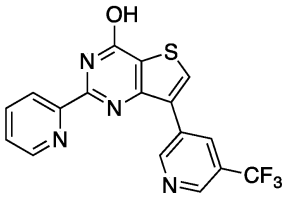
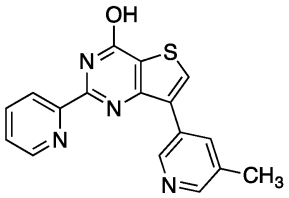
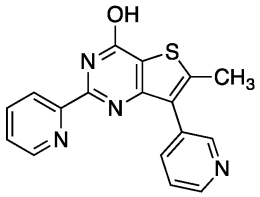
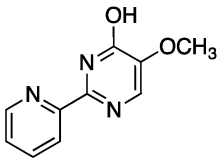
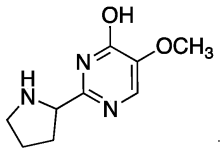
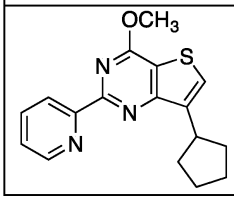
	404	405.1	405.0
	376	377.1	377.0
	375	376.1	376.0
	403	404.2	404.2
	320	321.1	321.1

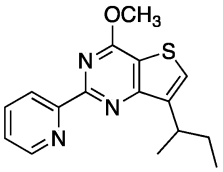
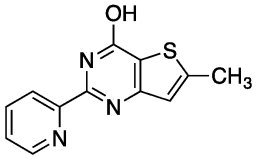
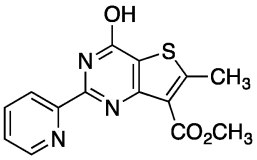
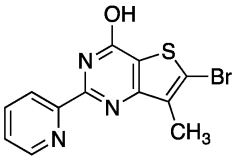
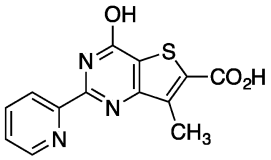
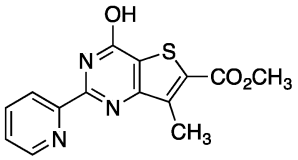
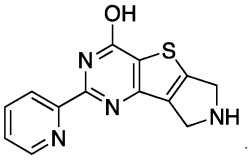
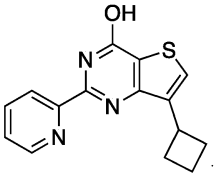
	350	351.1	351.2
	352	[M-1] 351.1	[M-1] 351.0
	362	363.1	363.0
	307	307.0	307.0
	321	321.0	321.0

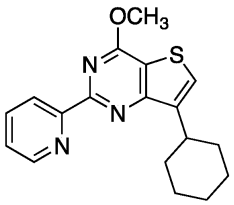
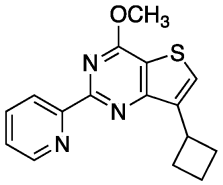
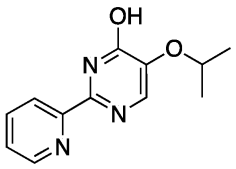
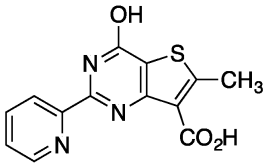
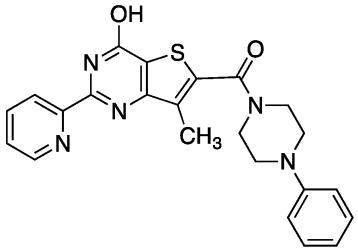
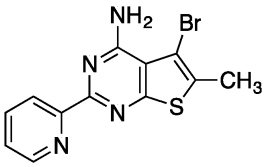
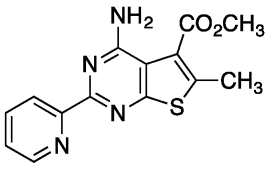
	307	307.0	307.0
	286	287.1	287.0
	468	307.1	307.0
	478	478.2	478.2
	464	464.1	464.2

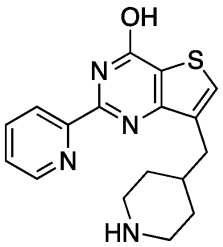
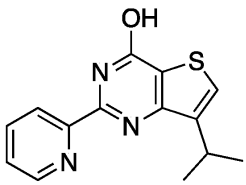
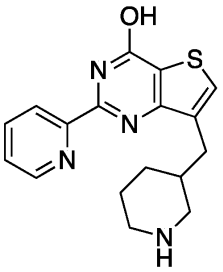
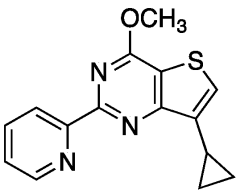
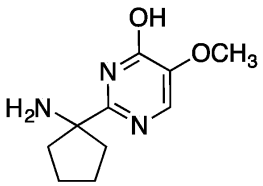
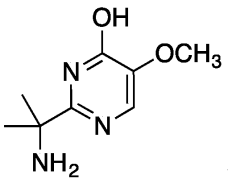
	477	477.2	477.2
	341	342.1	342.2
	380	381.1	381.2
	361	362.1	362.2
	337	338.1	338.1

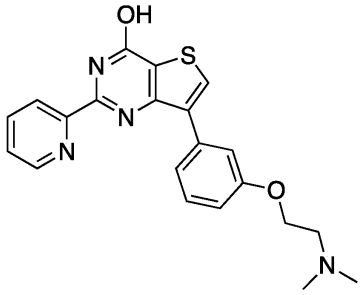
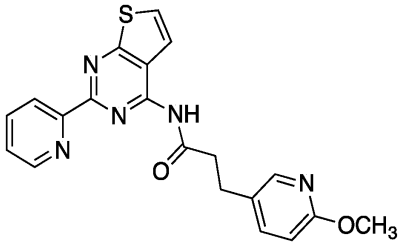
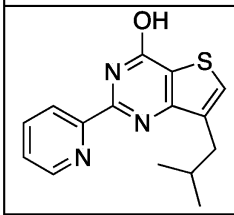
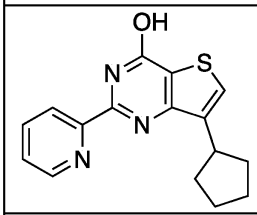
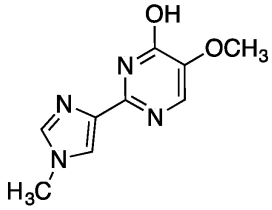
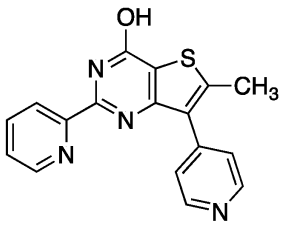
	372	373.1	373.0
	319	320.1	320.0
	287	288.0	288.1
	356	357.1	357.0
	374	374.0	374.0
	324	325.1	325.2

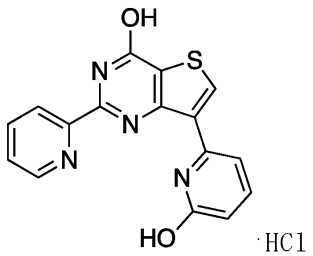
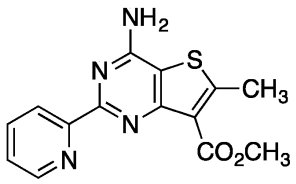
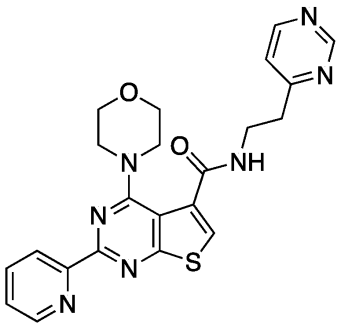
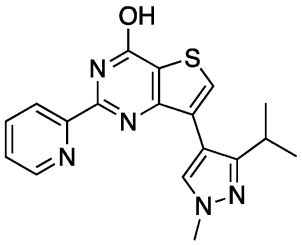
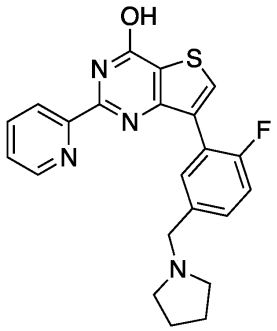
	391	392.1	392.0
	374	375.1	375.2
	320	321.1	321.2
	320	321.1	321.0
	203	204.1	204.2
	232	196.1	196.2
	311	312.1	312.0

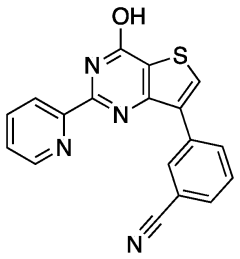
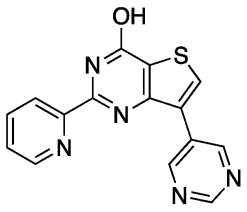
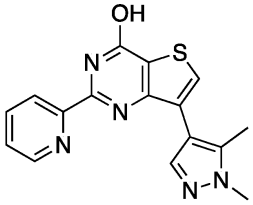
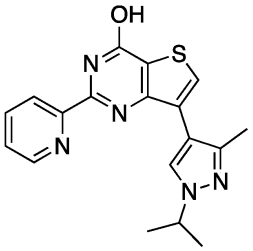
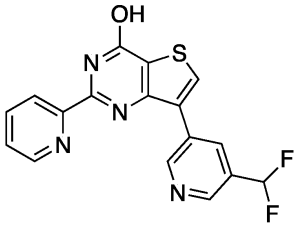
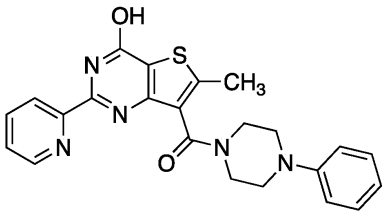
	299	300.1	300.0
	243	244.1	244.2
	301	302.1	302.0
	322	322.0	322.0
	287	288.0	288.0
	301	302.1	302.0
	307	271.1	271.0
	320	284.1	284.1

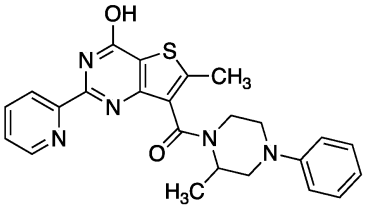
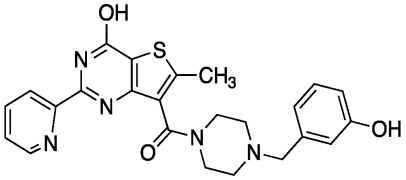
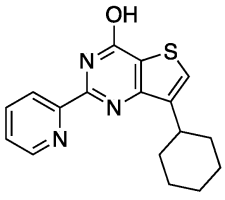
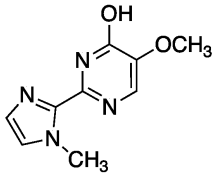
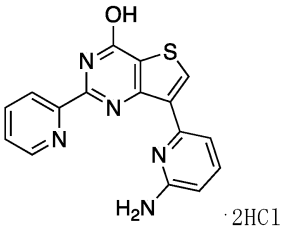
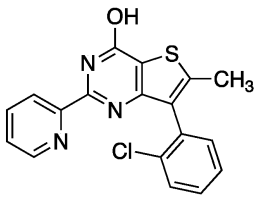
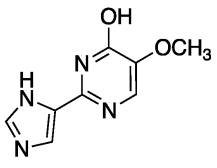
	325	326.2	326.2
	297	298.1	298.0
	231	232.1	232.2
	287	288.0	288.0
	432	432.2	432.2
	321	322.2	322.0
	300	301.1	301.0

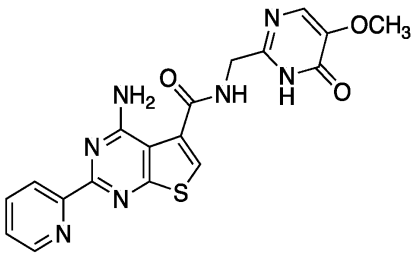
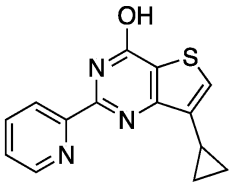
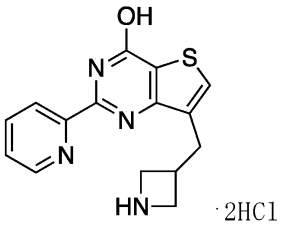
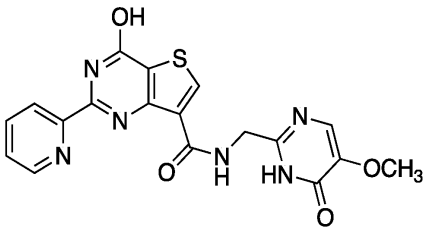
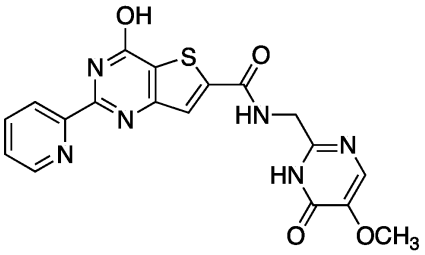
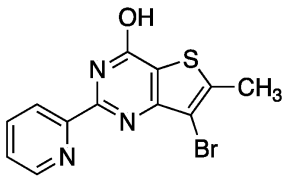
 ·2HCl	399	327.1	327.0
 ·HCl	308	272.1	272.0
 ·2HCl	399	327.1	327.0
	283	284.1	284.0
 ·HCl	246	210.1	210.2
 ·HCl	220	184.1	184.2

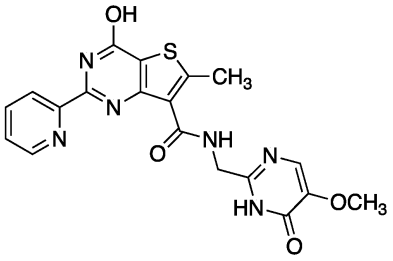
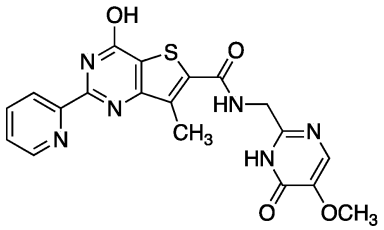
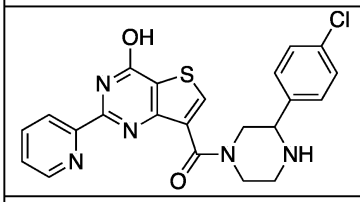
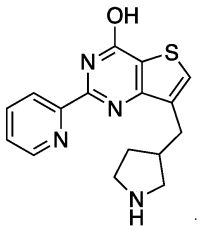
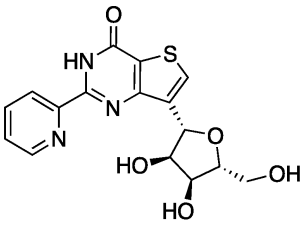
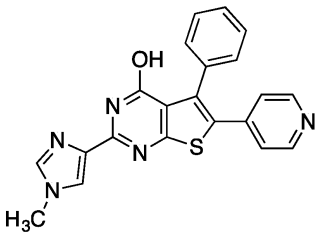
	392	393.2	393.0
	391	392.1	392.0
	285	286.1	286.0
	297	298.1	298.0
	206	207.1	207.0
	320	321.1	321.0

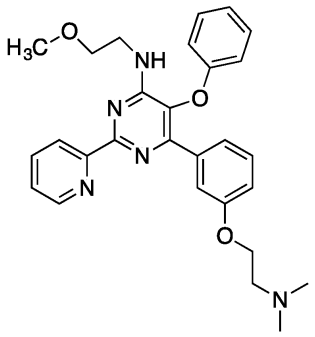
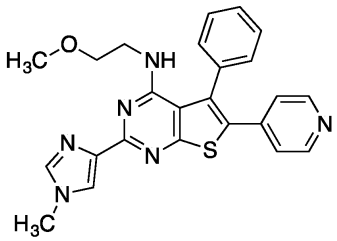
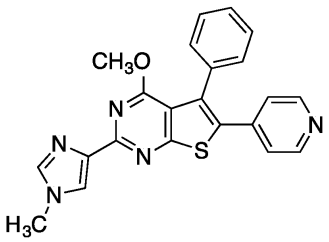
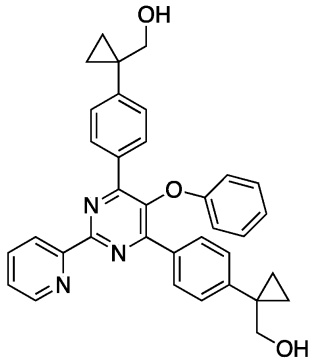
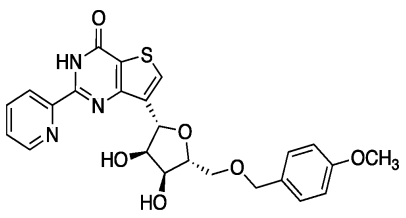
	322	323.1	323.1
	300	301.1	301.0
	448	448.2	448.0
	351	352.1	352.2
	406	407.2	407.2

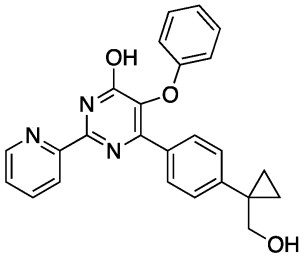
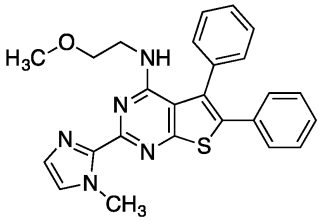
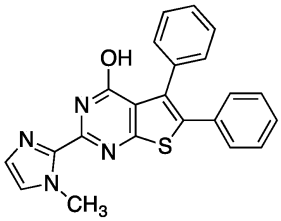
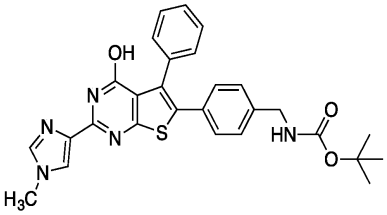
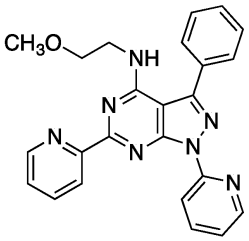
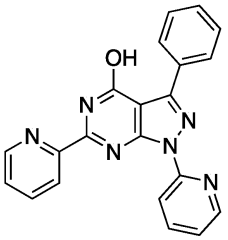
	330	331.1	331.0
	307	308.1	308.0
	323	324.1	324.0
	351	352.1	352.2
	356	357.1	357.0
	432	432.2	432.2

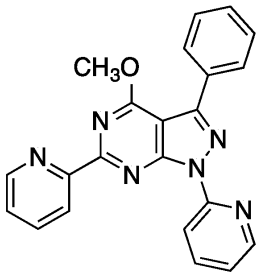
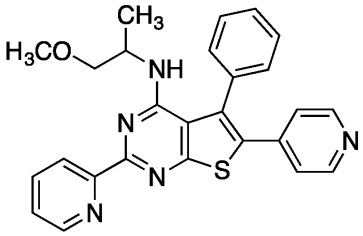
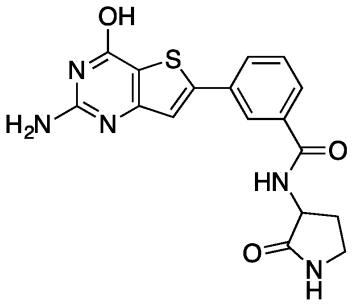
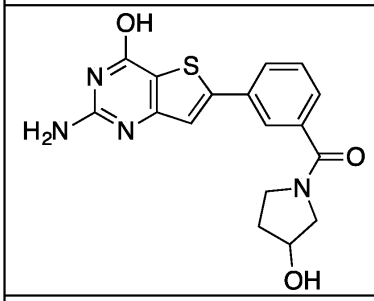
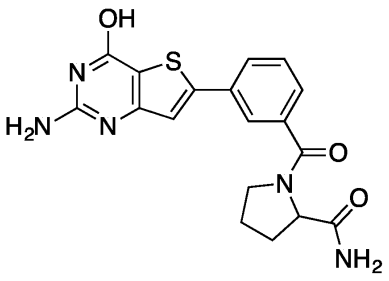
	446	446.2	446.0
	462	462.2	462.0
	348	311.1	312.0
	206	207.1	207.2
	394	322.1	322.0
	354	354.0	354.0
	192	193.1	193.2

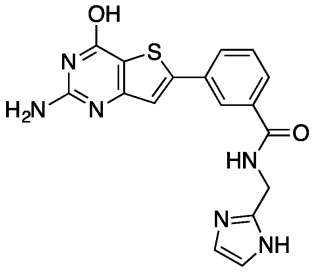
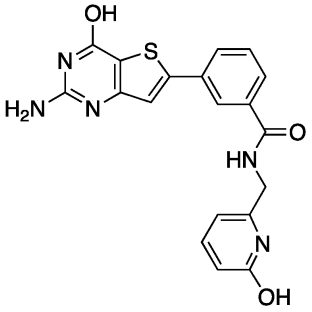
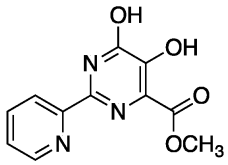
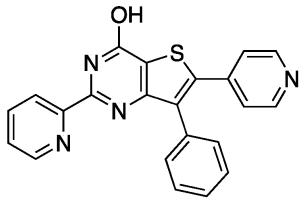
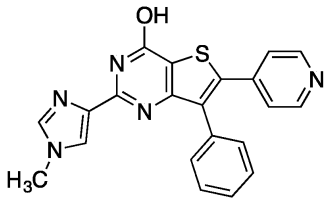
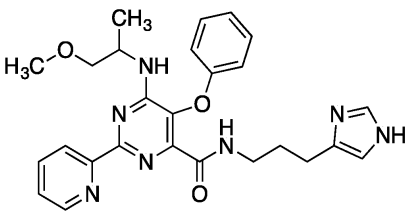
	409	410.1	410.0
	269	270.1	270.0
 ·2HCl	371	299.1	299.0
	410	411.1	411.1
	410	411.1	411.0
	322	322.0	321.9

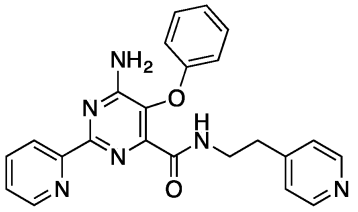
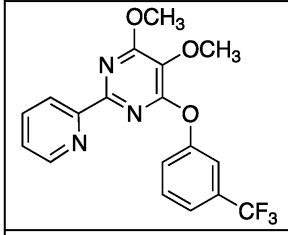
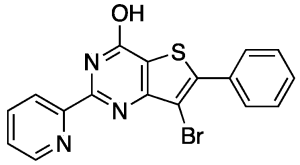
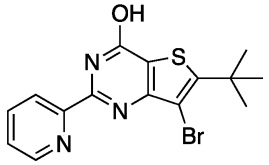
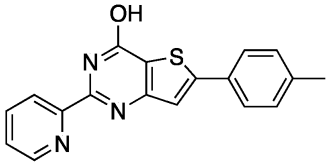
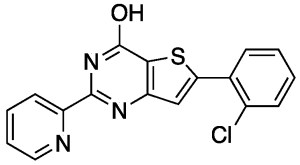
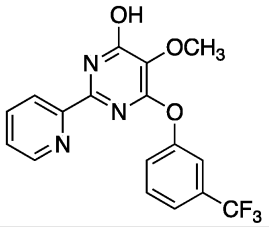
	424	425.1	425.2
	424	425.1	425.2
	452	452.1	452.0
 ·2HCl	385	313.1	313.2
	361	362.1	362.0
 ·2HCl	458	386.1	386.2

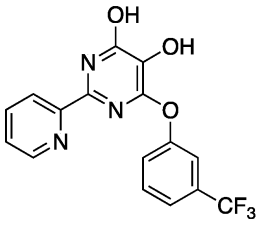
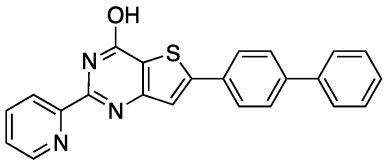
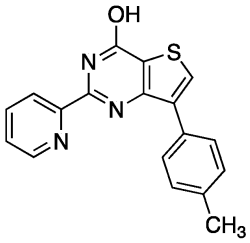
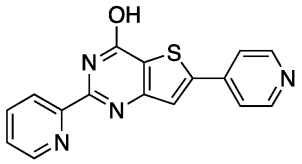
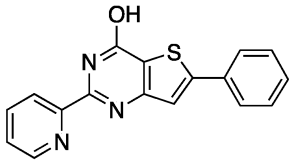
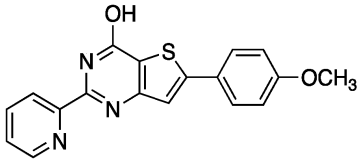
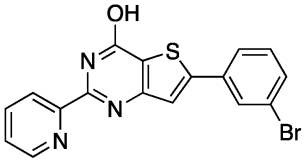
	486	486.2	486.2
	443	443.2	443.2
	399	400.1	400.2
	542	542.2	542.3
	482	482.1	482.2

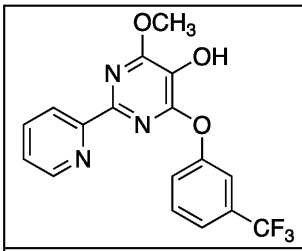
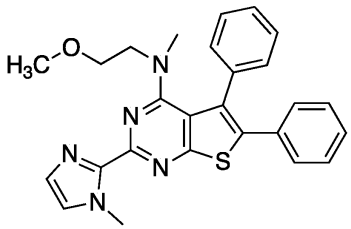
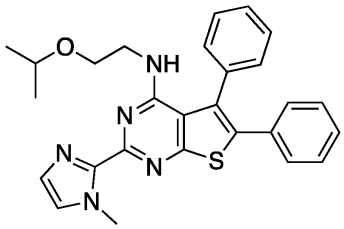
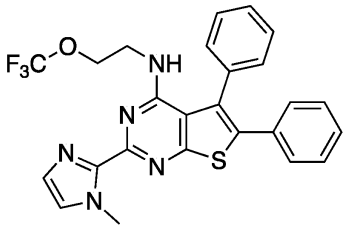
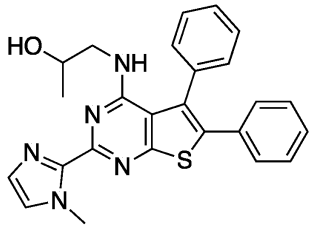
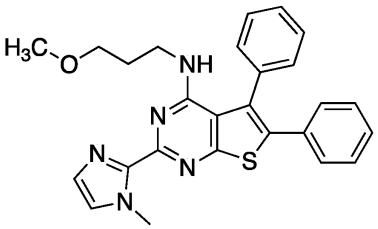
	411	412.2	412.0
	442	442.2	442.2
	384	385.1	385.0
	514	514.2	514.2
	423	424.2	424.2
	366	367.1	367.1

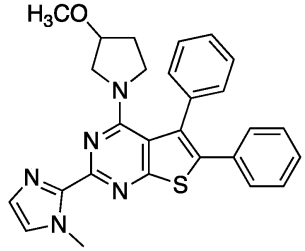
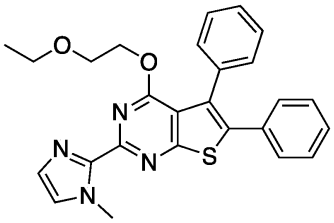
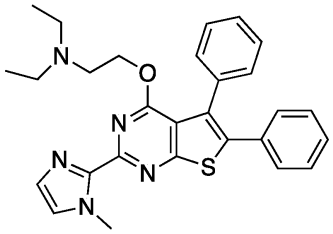
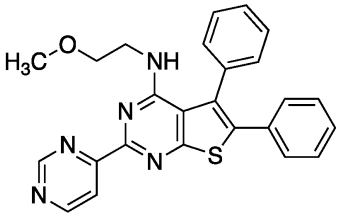
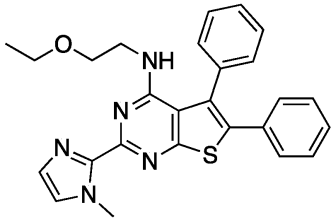
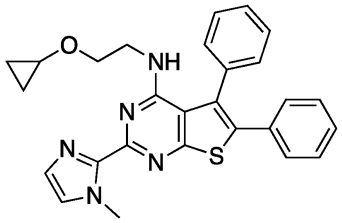
	380	381.1	381.2
	454	454.2	454.2
	369	370.1	370.0
	356	357.1	357.0
	383	384.1	384.2

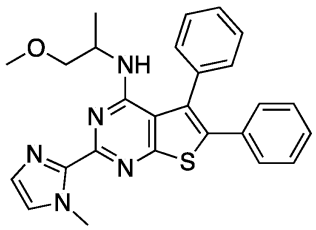
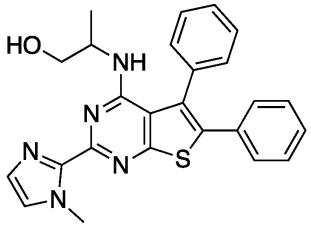
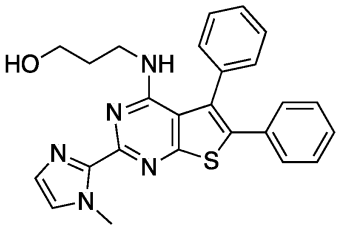
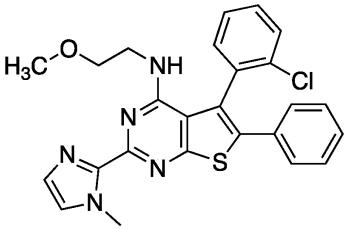
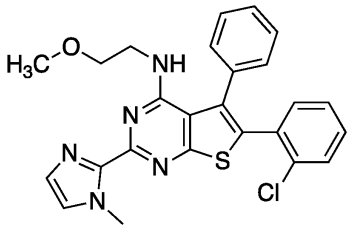
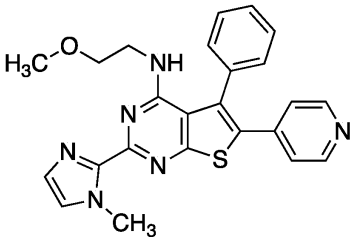
	366	367.1	367.0
	393	394.1	394.2
	247	248.1	247.9
	382	383.1	383.2
	385	386.1	386.2
	488	488.2	488.2

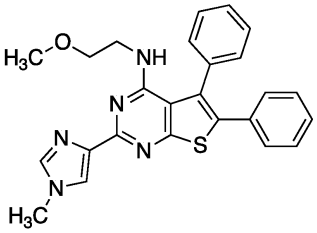
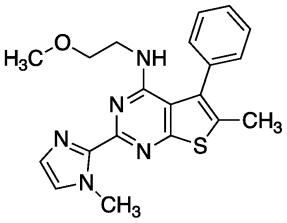
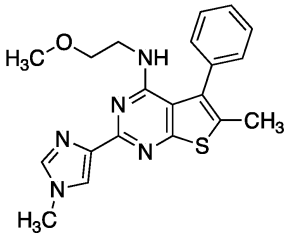
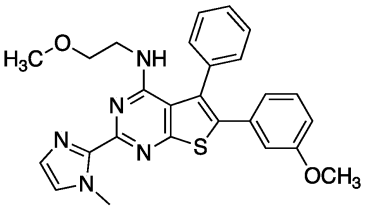
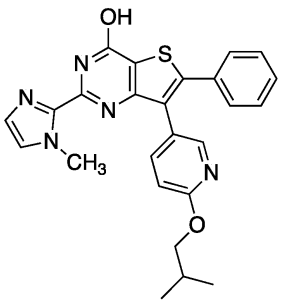
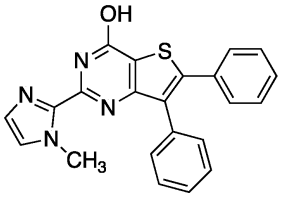
	412	413.2	413.2
	377	378.1	378.0
	384	384.0	384.0
	364	364.0	364.0
	319	320.1	320.0
	340	340.0	340.0
	363	364.1	364.0

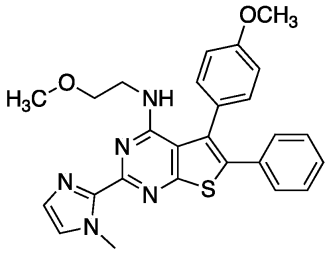
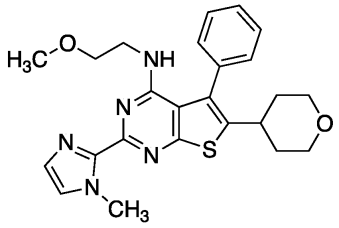
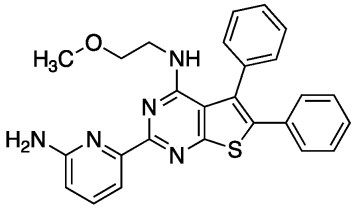
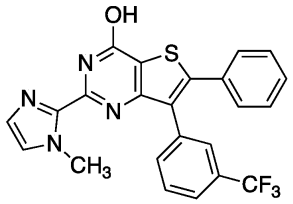
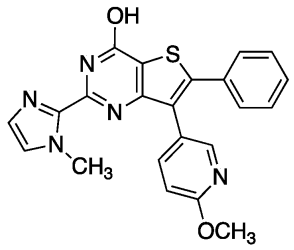
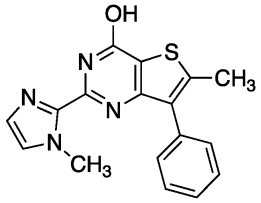
	349	350.1	350.1
	381	382.1	382.0
	319	320.1	320.0
	306	307.1	307.0
	305	306.1	306.0
	335	336.1	336.0
	384	384.0	384.0

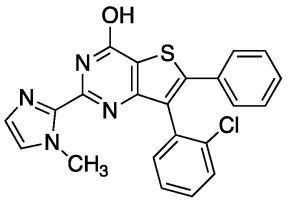
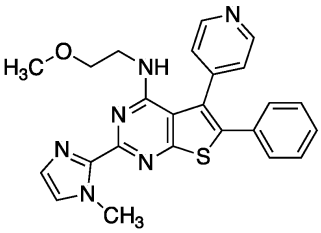
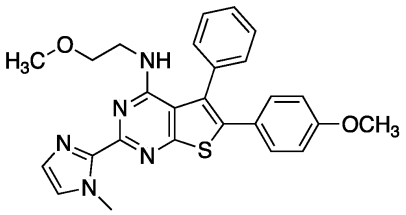
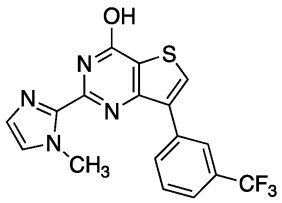
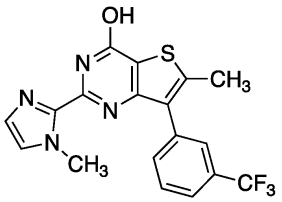
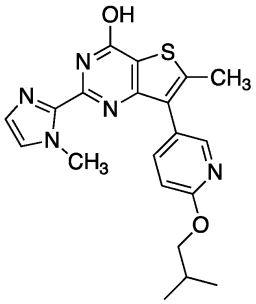
	363	364.1	364.0
	456	456.2	456.2
	470	470.2	470.2
	496	410.2 計算 [M-85.0]	410.2
	442	442.2	422.2
	456	456.2	456.2

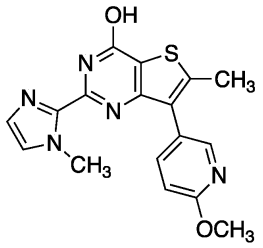
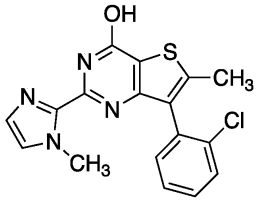
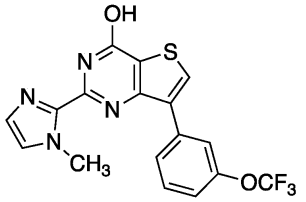
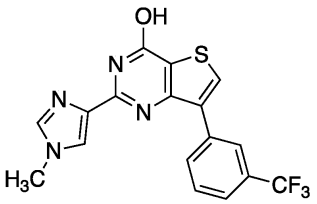
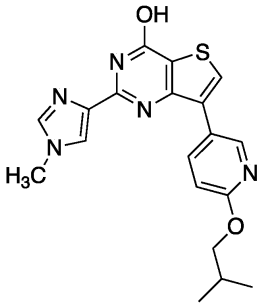
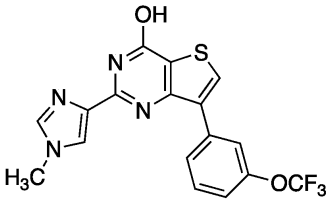
	468	468.2	468.2
	457	457.2	457.0
	484	484.3	484.0
	440	440.2	440.2
	456	456.2	456.2
	468	468.2	468.2

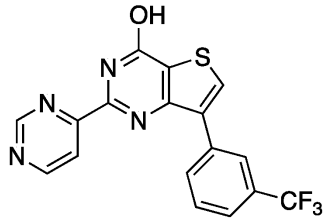
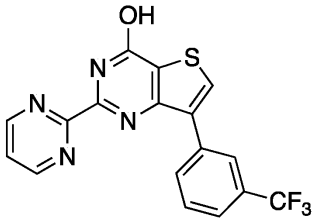
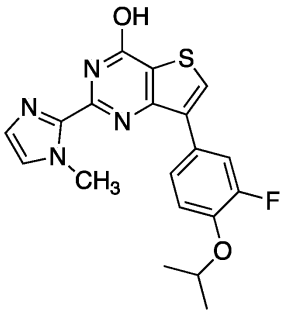
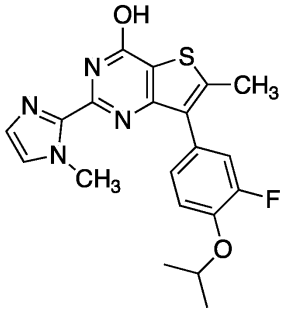
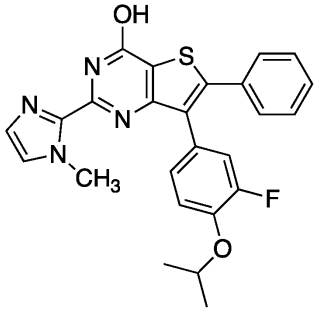
	456	456.2	456.2
	442	442.2	442.2
	442	442.2	442.0
	476	476.2	476.2
	476	476.2	476.2
	443	443.2	443.2

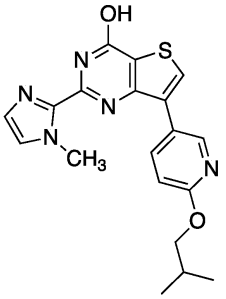
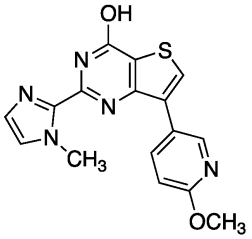
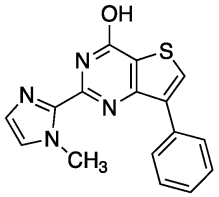
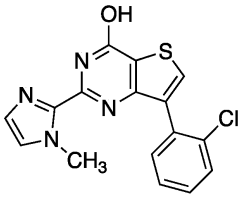
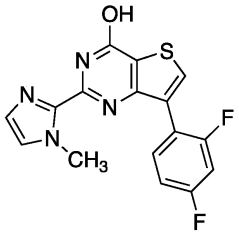
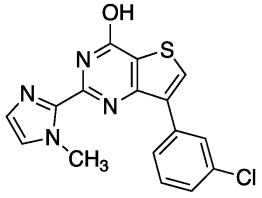
	442	442.2	442.2
	379	380.2	380.2
	379	380.2	380.2
	472	472.2	472.2
	458	458.2	458.2
	384	384.1	385.2

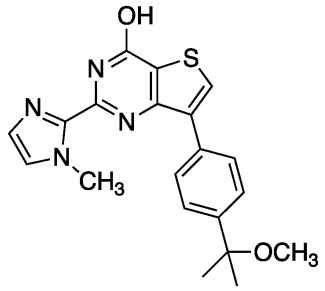
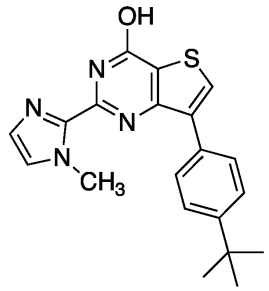
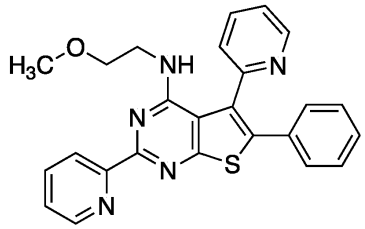
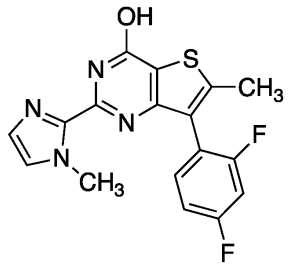
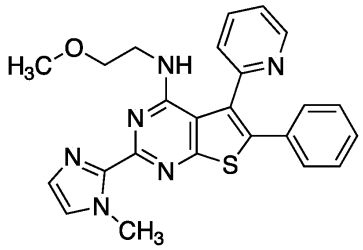
	472	472.2	472.2
	450	450.2	450.2
	454	454.2	454.2
	452	453.1	453.0
	415	416.1	416.0
	322	323.1	323.1

	419	419.1	419.0
	443	443.2	443.2
	472	472.2	472.2
	376	377.1	377.0
	390	391.1	391.0
	395	396.2	396.2

	353	354.4	必要
	357	357.1	357.0
	392	393.1	393.0
	376	377.1	377.0
	381	382.1	382.2
	392	393.1	393.0

	374	375.1	375.0
	374	375.1	375.0
	384	385.1	385.0
	398	399.1	399.1
	460	461.2	461.1

	381	382.1	382.2
	339	340.1	340.0
	308	309.1	309.0
	342	343.0	343.0
	344	345.1	345.0
	342	343.0	343.0

	380	383.1	381.2
	364	365.1	365.2
	440	440.2	440.2
	358	359.1	359.2
	443	443.2	443.2

【０８７３】

６．６．薬学的組成物

本明細書で提供される薬学的組成物は、治療的有効量の本明細書で提供される化合物の１つ以上及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含有する。

【０８７４】

化合物は、経口投与の場合は、溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、丸剤、カプセル、粉末、持続放出製剤もしくはエリキシル、または眼用もしくは非経口投与の場合は無菌溶液もしくは懸濁液で、ならびに経皮パッチ調製物及び乾燥粉末吸入器などの好適な薬学的調製物に製剤化され得る。典型的には、上述の化合物は、当該技術分野でよく知られている

技術及び手順を使用して薬学的組成物に製剤化される（例えば、Ａｎｓｅｌ　Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　ｔｏ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ　１９９９を参照されたい）。

【０８７５】

組成物では、１つ以上の化合物または薬学的に許容可能な塩の有効濃度は、好適な薬学的担体またはビヒクルと混合される。所定の実施形態では、組成物中の化合物の濃度は、投与時に、本明細書に開示される疾患または障害の症状及び／または進行の１つ以上を治療、予防、または改善する量の送達に有効である。

【０８７６】

典型的には、組成物は単回投薬投与用に製剤化される。組成物を製剤化するため、化合物の重量画分は、治療される状態が緩和または改善されるように、選択されたビヒクルに有効濃度で溶解、懸濁、分散またはそうでなければ混合される。本明細書で提供される化合物の投与に好適な薬学的担体またはビヒクルには、特定の投与様式に好適であることが当業者に知られている任意のそのような担体が含まれる。

【０８７７】

また、化合物は、組成物中の唯一の薬学的活性成分として製剤化され得るか、または他の活性成分と組み合わされ得る。腫瘍標的リポソームなどの組織標的リポソームを含むリポソーム懸濁液も薬学的に許容可能な担体として好適であり得る。これらは、当業者に知られている方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、当該技術分野で知られているように調製され得る。簡潔には、多重膜小胞（ＭＬＶ）などのリポソームは、フラスコの内側で卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン（７：３のモル比）を乾燥させることによって形成され得る。二価カチオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中の本明細書で提供される化合物の溶液を添加し、脂質膜が分散するまでフラスコを振盪する。得られた小胞を洗浄して封入されていない化合物を除去し、遠心分離によってペレット化し、次いでＰＢＳに再懸濁する。

【０８７８】

活性化合物は、治療される対象に望ましくない副作用の非存在下で治療的に有用な効果を発揮するのに十分な量で薬学的に許容可能な担体に含まれる。治療的有効濃度は、本明細書に記載のインビトロ及びインビボシステムで化合物を試験することによって経験的に決定され、次いでそれからヒトの投薬量のために外挿され得る。いくつかの実施形態では、活性化合物は、薬物の治療的有効濃度を達成するための方法で投与される。いくつかの実施形態では、コンパニオン診断（例えば、Ｏｌｓｅｎ　Ｄ　ａｎｄ　Ｊｏｒｇｅｎｓｅｎ　ＪＴ，Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．，２０１４　Ｍａｙ　１６，４：１０５，ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｏｎｃ．２０１４．００１０５を参照されたい）を使用して、特定の対象または対象集団における活性化合物の治療濃度及び安全性プロファイルを決定する。

【０８７９】

薬学的組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、組織分布、不活性化及び排出速度、化合物の物理化学的特徴、投薬スケジュール、及び投与される量ならびに当業者に知られている他の要因に依存する。例えば、送達される量は、本明細書に開示される疾患または障害の症状の１つ以上を改善するのに十分である。

【０８８０】

所定の実施形態では、治療的有効投薬量は、約０．１ｎｇ／ｍＬから約５０～１００μｇ／ｍＬの活性成分の血清濃度を生じさせるべきである。一実施形態では、薬学的組成物は、１日当たり体重１キログラム当たり約０．００１ｍｇ～約２０００ｍｇの化合物の投薬量を提供する。薬学的投薬単位形態は、投薬単位形態当たり約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、所定の実施形態では約１０～約５００ｍｇの必須活性成分または必須成分の組み合わせを提供するように調製される。

【０８８１】

活性成分は、一度に投与され得るか、または時間間隔を空けて投与される多数のより少ない用量に分割され得る。正確な投薬量及び治療の継続期間は、治療されている疾患に相

関し、既知の試験プロトコルを使用して、またはインビボもしくはインビトロの試験データからの外挿によって経験的に決定され得ることが理解される。濃度及び投薬量の値はまた、軽減されるべき状態の重症度で変わり得ることに留意されたい。任意の特定の対象の場合、個々の必要性及び組成物の投与を管理または監督する人の専門的判断に従って、特定の投薬レジメンが経時的に調整されるべきであること、及び本明細書に説明される濃度範囲は単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲または実施を制限することは意図されないことをさらに理解されたい。

【０８８２】

それ故、有効濃度または量の本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の１つ以上は、全身、局所または局部投与に好適な薬学的担体またはビヒクルと混合されて薬学的組成物を形成する。化合物は、１つ以上の症状を改善するため、または治療、進行の遅延、もしくは予防に有効な量で含まれる。組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、組織分布、不活性化、排出速度、投薬スケジュール、投与される量、特定の製剤及び当業者に知られている他の要因に依存する。

【０８８３】

組成物は、経口、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、粘膜、皮膚、経皮、口腔、直腸、局所、局部、鼻または吸入を含むがこれらに限定されない好適な経路によって投与されることが意図されている。経口投与の場合、カプセル及び錠剤が製剤化され得る。組成物は、液体、半液体または固体の形態であり、各投与経路に好適な手法で製剤化される。

【０８８４】

非経口、皮内、皮下、または局所適用に使用される溶液または懸濁液は、次の成分のいずれかを含み得る：注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミドまたは他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩などの緩衝剤；ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度調整剤。非経口調製物は、アンプル、ペン、使い捨てシリンジまたはガラス、プラスチックもしくは他の好適な材料から作製された単回もしくは複数回用量のバイアルに封入され得る。

【０８８５】

化合物が不十分な溶解性を示す場合、化合物を可溶化するための方法が使用され得る。そのような方法は、当業者に知られており、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などの共溶媒を使用すること、ＴＷＥＥＮ（登録商標）などの界面活性剤を使用すること、または水性重炭酸ナトリウムへの溶解を含むがこれらに限定されない。

【０８８６】

化合物（複数可）を混合または添加すると、得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルションなどであり得る。得られる混合物の形態は、意図された投与様式及び選択された担体またはビヒクル中の化合物の溶解性を含む多数の要因に依存する。有効濃度は、治療される疾患、障害または状態の症状を改善するのに十分であり、経験的に決定され得る。

【０８８７】

薬学的組成物は、好適な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、錠剤、カプセル、丸剤、粉末、顆粒、滅菌非経口溶液または懸濁液、及び経口溶液または懸濁液、ならびに油水エマルションなどの単位投薬形態でヒト及び動物への投与のために提供される。薬学的治療的活性化合物及びその塩は、単位投薬形態または複数投薬形態で製剤化され、投与される。本明細書で使用される単位用量形態は、ヒト及び動物対象に好適であり、かつ当該技術分野で知られているように個々に包装された物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要とされる薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤に関連して、所望の治療効果をもたらすのに十分な既定量の治療的活性化合物を含有する。単位用量形態の例には、アンプル及びシリンジならびに個々に包装された錠剤またはカプセルが含まれる。

単位用量形態は、その分数または倍数で投与され得る。複数用量形態は、分離された単位投薬形態で投与される単一の容器に包装された複数の同一の単位投薬形態である。複数用量形態の例には、バイアル、錠剤もしくはカプセルのボトルまたはパイントもしくはガロンのボトルが含まれる。したがって、複数用量形態は、包装で分離されていない複数の投薬形態である。

【０８８８】

持続放出調製物も調製され得る。持続放出調製物の好適な例には、本明細書で提供される化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、このマトリックスは、成形品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例には、イオン導入パッチ、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド、Ｌ－グルタミン酸とエチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えばＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射可能なミクロスフェア）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が含まれる。エチレン－酢酸ビニル及び乳酸－グリコール酸などのポリマーは、１００日を超える間、分子の放出を可能にするが、所定のヒドロゲルは、タンパク質をより短い期間で放出する。封入された化合物が体内に長時間残存する場合、それらは、３７℃で水分に曝露される結果、変性または凝集し得、その結果、生物学的活性が失われ、それらの構造が変化する可能性がある。関与する作用のメカニズムに応じて安定化のために合理的な戦略が考案され得る。例えば、凝集メカニズムがチオ－ジスルフィド交換による分子間Ｓ－Ｓ結合形成であることが発見された場合、スルフヒドリル残基の修飾、酸性溶液からの凍結乾燥、水分含有量の制御、適切な添加剤の使用、及び特定のポリマーマトリックス組成物の開発によって安定化が達成され得る。

【０８８９】

０．００５％～１００％の範囲の活性成分を含有し、バランスが非毒性担体から構成された投薬形態または組成物が調製され得る。経口投与の場合、薬学的に許容可能な非毒性組成物は、例えば、薬学的グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、滑石、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムまたはサッカリンナトリウムなどの通常用いられる賦形剤のいずれかの組み込みによって形成される。そのような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉末及び持続放出製剤、例えば、限定されないが、埋め込み及びマイクロカプセル化送達システム、ならびに生分解性、生体適合性ポリマー、例えばコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などが含まれる。これらの組成物を調製するための方法は、当業者に知られている。企図される組成物は、約０．００１％～１００％、所定の実施形態では、約０．１～８５％または約７５～９５％の活性成分を含有し得る。

【０８９０】

活性化合物または薬学的に許容可能な塩は、持続放出製剤またはコーティングなどの、身体からの急速な排出から化合物を保護する担体と共に調製され得る。

【０８９１】

組成物は、特性の所望の組み合わせを得るために他の活性化合物を含み得る。本明細書で提供される化合物、または本明細書に記載されるその薬学的に許容可能な塩はまた、酸化ストレスに関係する疾患などの上記で言及した疾患または医学的状態の１つ以上を治療するのに有益であることが一般的分野で知られている別の薬理学的薬剤と一緒に治療的または予防的目的で有利に投与され得る。そのような併用療法は、本明細書で提供される組成物及び治療方法のさらなる態様を構成することを理解されたい。

【０８９２】

本明細書で提供されるラクトース非含有組成物は、当該技術分野でよく知られており、例えば、米国薬局方（ＵＳＰ）ＳＰ（ＸＸＩ）／ＮＦ（ＸＶＩ）で列挙されている賦形剤

を含有し得る。一般に、ラクトース非含有組成物は、薬学的に適合性の及び薬学的に許容可能な量の活性成分、結合剤／充填剤、及び潤滑剤を含有する。例示的なラクトース非含有投薬形態は、活性成分、微結晶性セルロース、予備ゼラチン化デンプン及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

【０８９３】

本明細書で提供される化合物を含有する無水薬学的組成物及び投薬形態がさらに包含される。例えば、水（例えば、５％）の添加は、保存期間または製剤の経時安定性などの特性を決定するために、長期保存をシミュレートする手段として薬学分野で広く受け入れられている。例えば、Ｊｅｎｓ Ｔ．Ｃａｒｓｔｅｎｓｅｎ，Ｄｒｕｇ Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ＆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，２ｄ．Ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ，ＮＹ，１９９５，ｐｐ．３７９－８０を参照されたい。実際には、水及び熱がいくつかの化合物の分解を加速させる。それ故、一般的に、製剤の製造、取り扱い、包装、保存、出荷及び使用中に水分及び／または湿気に遭遇するため、製剤に対する水の効果は非常に重要であり得る。

【０８９４】

本明細書で提供される無水薬学的組成物及び投薬形態は、無水または低水分含有成分及び低水分または低湿度条件を使用して調製され得る。製造、包装、及び／または保存中に水分及び／または湿度との実質的な接触が予想される場合、ラクトース及び１級または２級アミンを含む少なくとも１つの活性成分を含む薬学的組成物及び投薬形態は無水である。

【０８９５】

無水薬学的組成物は、その無水の性質が維持されるように調製及び保存されるべきである。したがって、無水組成物は、好適な処方キットに含まれ得るように、水への暴露を防止することが知られている材料を使用して包装される。好適な包装の例には、密閉ホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリスターパック及びストリップパックが含まれるがこれらに限定されない。

【０８９６】

経口投薬形態

経口薬学的投薬形態は、固体、ゲルまたは液体のいずれかである。固形投薬形態は、錠剤、カプセル、顆粒、及び原末である。経口錠剤の種類には、圧縮されたチュアブルロゼンジ及び腸溶性コーティングされ得るか、糖コーティングされ得るか、またはフィルムコーティングされ得る錠剤が含まれる。カプセルは、硬または軟ゼラチンカプセルであり得る一方で、顆粒及び粉末は、当業者に知られている他の成分の組み合わせて非発泡または発泡形態で提供され得る。

【０８９７】

所定の実施形態では、製剤は、カプセルまたは錠剤などの固体投薬形態である。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似の性質の化合物のいずれかを含有し得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤；潤滑剤；流動促進剤；甘味剤；及び香味剤。

【０８９８】

結合剤の例には、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アカシア粘液、ゼラチン溶液、スクロース及びデンプンペーストが含まれる。潤滑剤には、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、リコポジウム及びステアリン酸が含まれる。希釈剤には、例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが含まれる。流動促進剤には、コロイド状二酸化ケイ素が含まれるがこれに限定されない。崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天及びカルボキシメチルセルロースが含まれる。着色剤には、例えば、承認された認証済みの水溶性のＦＤ及びＣ色素、それらの混合物；ならびにアルミナ水和物に懸濁した水不溶性のＦＤ及びＣ色素のいずれかが含まれる。甘味剤には、スクロース、ラクトース、マントール及びサッカリンなどの人工甘味剤、ならびにいくつもの香料が含まれる。香味剤には、果物などの植物から抽出された天然香料、な

らびにペパーミント及びサリチル酸メチルなど（これらに限定されない）の心地よい感覚をもたらす化合物の合成ブレンドが含まれる。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール及びポリオキシエチレンラウラルエーテルが含まれる。催吐性コーティングには、脂肪酸、脂肪、ワックス、シェラック、アンモニア化シェラック及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール４０００及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。

【０８９９】

経口投与が望まれる場合、化合物は、胃の酸性環境から保護する組成物で提供され得る。例えば、組成物は、胃でその全体性を維持し、腸で活性化合物を放出する腸溶性コーティングで製剤化され得る。組成物はまた、制酸剤または他のそのような成分と組み合わせて製剤化され得る。

【０９００】

投薬単位形態がカプセルである場合、それは、上記の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有し得る。また、投薬単位形態は、投薬単位の物理的形態を改変する様々な他の材料、例えば、糖及び他の腸溶性薬剤のコーティングを含有し得る。化合物はまた、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、スプリンクル、チューインガムなどの成分として投与され得る。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース及び所定の防腐剤、色素及び着色料ならびに香料を含有し得る。

【０９０１】

活性物質はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、または制酸剤、Ｈ２遮断剤、及び利尿剤などの所望の作用を補う物質と混合され得る。活性成分は、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。より高い濃度、最大で約９８重量％の活性成分が含まれ得る。

【０９０２】

錠剤に含まれる薬学的に許容可能な担体は、結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、及び湿潤剤である。腸溶性コーティングされた錠剤は、腸溶性コーティングのため、胃酸の作用に抵抗し、中性またはアルカリ性の腸で溶解または崩壊する。糖でコーティングされた錠剤は、薬学的に許容可能な物質の種々の層が適用される圧縮錠剤である。フィルムでコーティングされた錠剤は、ポリマーまたは他の好適なコーティングでコーティングされた圧縮錠剤である。複数圧縮錠剤は、前述の薬学的に許容可能な物質を利用した複数の圧縮サイクルによって作製された圧縮錠剤である。着色剤も上記の投薬形態で使用され得る。香味剤及び甘味剤は、圧縮錠剤、糖でコーティングされた錠剤、複数圧縮錠剤及びチュアブル錠剤で使用される。香味剤及び甘味剤は、チュアブル錠剤及びロゼンジの形成に特に有用である。

【０９０３】

液体経口投薬形態には、水溶液、エマルション、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液及び／または懸濁液ならびに発泡性顆粒から再構成された発泡性調製物が含まれる。水溶液には、例えば、エリキシル及びシロップが含まれる。エマルションは、水中油または油中水のいずれかである。いくつかの実施形態では、懸濁液は、マイクロ粒子またはナノ粒子の懸濁液である。いくつかの実施形態では、エマルションは、マイクロ粒子またはナノ粒子のエマルションである。

【０９０４】

エリキシルは、透明で甘い含水アルコール性調製物である。エリキシルに使用される薬学的に許容可能な担体には溶媒が含まれる。シロップは、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液であり、防腐剤を含有し得る。エマルションは、１つの液体が別の液体全体に小さな小球の形態で分散している２相系である。エマルションに使用される薬学的に許容可能な担体は、非水性液体、乳化剤及び防腐剤である。懸濁液は、薬学的に許容可能な懸濁化剤及び防腐剤を使用する。液体経口投薬形態に再構成される非発泡性顆粒に使用される薬学的に許容可能な物質には、希釈剤、甘味料及び湿潤剤が含まれる。液体経口投薬形態に

再構成される発泡性顆粒に使用される薬学的に許容可能な物質には、有機酸及び二酸化炭素源が含まれる。着色剤及び香味剤は、上記の投薬形態の全てで使用される。

【０９０５】

溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが含まれる。防腐剤の例には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム及びアルコールが含まれる。エマルションで利用される非水性液体の例には、鉱油及び綿実油が含まれる。乳化剤の例には、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの界面活性剤が含まれる。懸濁化剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム及びアカシアが含まれる。希釈剤には、ラクトース及びスクロースが含まれる。甘味剤には、スクロース、シロップ、グリセリン及びサッカリンなどの人工甘味剤が含まれる。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが含まれる。有機酸には、クエン酸及び酒石酸が含まれる。二酸化炭素源には、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムが含まれる。着色剤には、承認された認証済み水溶性ＦＤ及びＣ色素、及びそれらの混合物のいずれかが含まれる。香味剤には、果物などの植物から抽出された天然香料、及び心地よい味覚をもたらす化合物の合成ブレンドが含まれる。

【０９０６】

固体投薬形態の場合、例えば炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液がゼラチンカプセルに封入される。そのような溶液、ならびにその調製及び封入は、米国特許第４，３２８，２４５号；第４，４０９，２３９号；及び第４，４１０，５４５号に開示されている。液体投薬形態の場合、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液が、投与のために容易に測定されるのに十分な量の薬学的に許容可能な液体担体、例えば、水で希釈され得る。

【０９０７】

代替的に、液体または半固体の経口製剤は、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、炭酸プロピレン）及び他のそのような担体に活性化合物または塩を溶解または分散し、これらの溶液または懸濁液を硬または軟ゼラチンカプセルシェルに封入することによって調製され得る。他の有用な製剤には、本明細書で提供される化合物、１，２－ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール－３５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－５５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－７５０－ジメチルエーテル（３５０、５５０及び７５０は、ポリエチレングリコールのおおよその平均分子量を指す）を含むがこれらに限定されないジアルキル化モノまたはポリアルキレングリコール、及びブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、没食子酸プロピル、ビタミンＥ、ハイドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸及びそのエステル、ならびにジチオカルバメートなどの１つ以上の抗酸化剤を含有するものが含まれるがこれらに限定されない。

【０９０８】

他の製剤には、薬学的に許容可能なアセタールを含むアルコール水溶液が含まれるがこれに限定されない。これらの製剤で使用されるアルコールは、プロピレングリコール及びエタノールを含むがこれらに限定されない１つ以上のヒドロキシル基を有する任意の薬学的に許容可能な水混和性溶媒である。アセタールには、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールが含まれるがこれらに限定されない。

【０９０９】

全ての実施形態において、錠剤及びカプセル製剤は、活性成分の溶解を改変または持続させるために当業者に知られているようにコーティングされ得る。それ故、例えば、それらは、サリチル酸フェニル、ワックス及び酢酸フタル酸セルロースなどの従来の腸で消化

されやすいコーティングでコーティングされ得る。
【０９１０】
注射剤、溶液及びエマルション
本明細書では、皮下、筋肉内または静脈内のいずれかでの注射を一般に特徴とする非経口投与も企図される。注射剤は、液体溶液または懸濁液、注射前の液体中の溶液または懸濁液に好適な固体形態、またはエマルションのいずれかとして従来の形態で調製され得る。いくつかの実施形態では、懸濁液は、マイクロ粒子またはナノ粒子の懸濁液である。いくつかの実施形態では、エマルションは、マイクロ粒子またはナノ粒子のエマルションである。好適な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。また、所望の場合、投与される薬学的組成物はまた、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、安定剤、溶解促進剤、及び例えば酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン及びシクロデキストリンなどの他のそのような薬剤などの少量の非毒性補助物質を含有し得る。一定レベルの投薬量が維持されるような、遅延放出または持続放出システムの埋め込みも本明細書で企図される。簡潔には、本明細書で提供される化合物は、体液に不溶性である外側ポリマー膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレンとの塩化ビニルのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、ならびにエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーによって囲われた固体内側マトリックス、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーンコポリマー、アクリル及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールならびに架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニルに分散される。化合物は、放出速度制御工程で外側ポリマー膜を通って拡散する。そのような非経口組成物に含有される活性化合物の割合は、その特定の性質、ならびに化合物の活性及び対象の必要性に大きく依存する。
【０９１１】
組成物の非経口投与には、静脈内、皮下及び筋肉内投与が含まれる。非経口投与用の調製物には、注射用に準備された滅菌溶液、皮下錠剤を含む、使用直前に溶媒と組み合わせる準備がされた凍結乾燥粉末などの滅菌乾燥可溶性生成物、注射用に準備された滅菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせる準備がされた滅菌乾燥不溶性生成物及び滅菌エマルションが含まれる。溶液は、水性または非水性のいずれかであり得る。
【０９１２】
静脈内投与する場合、好適な担体には、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、及びグルコース、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどの増粘剤及び可溶化剤を含有する溶液ならびにそれらの混合物が含まれる。
【０９１３】
非経口調製物に使用される薬学的に許容可能な担体には、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤ならびに他の薬学的に許容可能な物質が含まれる。
【０９１４】
水性ビヒクルの例には、塩化ナトリウム注射剤、リンゲル注射剤、等張性デキストロース注射剤、滅菌水注射剤、デキストロース及び乳酸加リンゲル注射剤が含まれる。非水性非経口ビヒクルには、植物由来の固定油、綿実油、コーン油、ゴマ油及びピーナッツ油が含まれる。フェノールまたはクレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサール、塩化ベンザルコ

ニウム及び塩化ベンゼトニウムを含む、静菌または静真菌濃度の抗菌剤を複数用量容器に包装された非経口調製物に添加しなければならない。等張剤には、塩化ナトリウム及びデキストロースが含まれる。緩衝液には、リン酸塩及びクエン酸塩が含まれる。抗酸化剤には、重硫酸ナトリウムが含まれる。局所麻酔剤には、プロカイン塩酸塩が含まれる。懸濁及び分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが含まれる。乳化剤には、ポリソルベート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）が含まれる。金属イオンの金属イオン封鎖剤またはキレート剤には、ＥＤＴＡが含まれる。薬学的担体にはまた、水混和性ビヒクル用のエチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールならびにｐＨ調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸が含まれる。

【０９１５】

薬学的活性化合物の濃度は、注射が所望の薬理効果をもたらすに有効な量を提供するように調整される。正確な用量は、当該技術分野で知られているように、対象または動物の年齢、体重及び状態に依存する。

【０９１６】

単位用量の非経口調製物は、アンプル、バイアルまたは針付きシリンジに包装される。非経口投与用の全ての調製物は、当該技術分野で知られ、実践されているように無菌でなければならない。

【０９１７】

実例として、活性化合物を含有する滅菌水溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与様式である。別の実施形態は、所望の薬理効果をもたらすために必要に応じて注射される活性物質を含有する滅菌水性または油性溶液または懸濁液である。

【０９１８】

注射剤は、局所及び全身投与用に設計される。典型的には、治療的有効投薬量は、少なくとも約０．１％ｗ／ｗから約９０％ｗ／ｗ以上までの濃度、例えば治療される組織（複数可）に対して１％ｗ／ｗを超える活性化合物を含有するように製剤化される。活性成分は、一度に投与され得るか、または時間間隔を空けて投与される多数のより少ない用量に分割され得る。正確な投薬量及び治療の継続期間は、治療されている組織の関数であり、既知の試験プロトコルを使用して、またはインビボもしくはインビトロの試験データからの外挿によって経験的に決定され得ることが理解される。濃度及び投薬量の値はまた、治療される個体の年齢で変わり得ることに留意されたい。任意の特定の対象の場合、個々の必要性及び製剤の投与を管理または監督する人の専門的判断に従って、特定の投薬レジメンが経時的に調整されるべきであること、ならびに本明細書に説明される濃度範囲は単なる例示であり、特許請求される製剤の範囲または実施を制限することは意図されないことをさらに理解されたい。

【０９１９】

化合物は、より可溶性の活性生成物を生成するため、またはプロドラッグを生成するために、微粒子化された形態または他の好適な形態で懸濁され得るか、または誘導体化され得る。得られる混合物の形態は、意図された投与様式及び選択された担体またはビヒクル中の化合物の溶解性を含む多数の要因に依存する。有効濃度は、状態の症状を改善するのに十分であり、経験的に決定され得る。

【０９２０】

凍結乾燥粉末

凍結乾燥粉末も本明細書で関心のあるものであり、これは、溶液、エマルション及び他の混合物として投与のために再構成され得る。それらはまた、固体またはゲルとして再構成及び製剤化され得る。

【０９２１】

滅菌凍結乾燥粉末は、本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を好適な溶媒に溶解することによって調製される。溶媒は、粉末または粉末から調製された再構成された溶液の安定性または他の薬理学的成分を改善する賦形剤を含有し得る。使

用され得る賦形剤には、デキストロース、ソルビタール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたは他の好適な薬剤が含まれるがこれらに限定されない。溶媒はまた、クエン酸塩、リン酸ナトリウムもしくはカリウムまたは当業者に知られている他のそのような緩衝液（一実施形態では、およそ中性のｐＨ）を含有し得る。溶液のその後の滅菌濾過とそれに続く当業者に知られている標準条件下での凍結乾燥は、所望の製剤を提供する。一般に、得られた溶液は、凍結乾燥のためにバイアルに配分される。各バイアルは、単回投薬量（１０～１０００ｍｇまたは１００～５００ｍｇを含むがこれらに限定されない）または複数回投薬量の化合物を含有する。凍結乾燥粉末は、約４℃～室温などの適切な条件下で保存され得る。

【０９２２】

この凍結乾燥粉末の注射用水での再構成は、非経口投与に使用される製剤を提供する。再構成のために、滅菌水または他の好適な担体１ｍＬ当たり約１～５０ｍｇ、約５～３５ｍｇ、または約９～３０ｍｇの凍結乾燥粉末が添加される。正確な量は、選択された化合物に依存する。そのような量は経験的に決定され得る。

【０９２３】

局所投与

局部及び全身投与について記載されているように局所混合物が調製される。得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルションなどであり得、クリーム、ゲル、軟膏、エマルション、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、フォーム、エアゾール、灌漑剤、スプレー、坐剤、包帯、皮膚パッチまたは局所投与に好適な任意の他の製剤として製剤化される。

【０９２４】

化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、吸入などによる局所適用のためのエアロゾルとして製剤化され得る（例えば、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドの送達用のエアロゾルを記載している米国特許第４，０４４，１２６号、第４，４１４，２０９号、及び第４，３６４，９２３号を参照されたい）。気道への投与のためのこれらの製剤は、単独でまたはラクトースなどの不活性担体と組み合わせて、ネブライザー用のエアロゾルもしくは溶液の形態で、または吹送用の極微粒粉末としてであり得る。そのような場合、製剤の粒子は、５０ミクロン未満または１０ミクロン未満の直径を有する。

【０９２５】

化合物は、ゲル、クリーム、及びローションの形態で皮膚及び眼などの粘膜への局所適用などの局部または局所適用のために、ならびに眼への適用のためにまたは嚢内もしくは髄腔内適用のために製剤化され得る。局所投与は、経皮送達のため、及びさらに眼もしくは粘膜への投与のため、または吸入療法のために企図される。活性化合物の単独のまたは他の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせた点鼻液も投与され得る。

【０９２６】

これらの溶液、特に眼の使用が意図されるものは、適切な塩を用いてｐＨ約５～７で０．０１％～１０％の等張性溶液として製剤化され得る。

【０９２７】

他の投与経路用の組成物

本明細書では、局所適用、経皮パッチ、及び直腸投与などの他の投与経路も企図される。

【０９２８】

例えば、直腸投与用の薬学的投薬形態は、全身作用のための直腸坐剤、カプセル及び錠剤である。本明細書で使用される直腸坐剤は、体温で融解または軟化して１つ以上の薬理学的または治療的活性成分を放出する直腸への挿入用の固形物を意味する。直腸坐剤で利用される薬学的に許容可能な物質は、融点を上げるための基剤またはビヒクル及び薬剤である。基剤の例には、カカオバター（テオブロマ油）、グリセリンゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）及び脂肪酸のモノ、ジ及びトリグリセリドの適切な混合物が含まれる。様々な基剤の組み合わせが使用され得る。坐剤の融点を上げる薬剤には、鯨蝋及びワックスが含まれる。直腸坐剤は、圧縮法または成形のいずれかによって

調製され得る。直腸坐剤の例示的な重量は、約２～３グラムである。

【０９２９】

直腸投与用の錠剤及びカプセルは、経口投与用の製剤と同じ薬学的に許容可能な物質を使用して、同じ方法によって製造される。

【０９３０】

持続放出組成物

本明細書で提供される活性成分は、制御放出手段または当業者によく知られている送達装置によって投与され得る。例には、米国特許第３，８４５，７７０号；第３，９１６，８９９号；第３，５３６，８０９号；第３，５９８，１２３号及び第４，００８，７１９号、第５，６７４，５３３号、第５，０５９，５９５号、第５，５９１，７６７号、第５，１２０，５４８号、第５，０７３，５４３号、第５，６３９，４７６号、第５，３５４，５５６号、第５，６３９，４８０号、第５，７３３，５６６号、第５，７３９，１０８号、第５，８９１，４７４号、第５，９２２，３５６号、第５，９７２，８９１号、第５，９８０，９４５号、第５，９９３，８５５号、第６，０４５，８３０号、第６，０８７，３２４号、第６，１１３，９４３号、第６，１９７，３５０号、第６，２４８，３６３号、第６，２６４，９７０号、第６，２６７，９８１号、第６，３７６，４６１号、第６，４１９，９６１号、第６，５８９，５４８号、第６，６１３，３５８号、第６，６９９，５００号及び第６，７４０，６３４号が含まれるがこれらに限定されず、その各々が参照によって本明細書に組み込まれる。そのような投薬形態は、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはそれらの組み合わせを使用して１つ以上の活性成分の遅延または制御放出を提供するために使用されて様々な割合で所望の放出プロファイルを提供し得る。本明細書に記載のものを含む、当業者に知られている好適な制御放出製剤は、本明細書で提供される活性成分と共に使用するために容易に選択され得る。

【０９３１】

全ての制御放出薬学的製品は、それらの非制御対応品によって達成されるものよりも薬物療法を改善するという共通の目標を有する。一実施形態では、医学的治療における最適に設計された制御放出調製物の使用は、最小限の時間で状態を治癒または制御するために用いられている最小限の薬物物質を特徴とする。所定の実施形態では、制御放出製剤の利点には、薬物の活性の延長、投薬頻度の減少、及び対象のコンプライアンスの向上が含まれる。また、制御放出製剤は、作用の開始の時間または薬物の血中濃度などの他の特徴に影響を及ぼすために使用され得、それ故、副作用（例えば、有害作用）の発生に影響を及ぼし得る。

【０９３２】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を即座にもたらす薬物（活性成分）の量を最初に放出し、他の量の薬物を徐々に及び継続的に放出して長期間にわたってこのレベルの治療または予防効果を維持するように設計される。体内でこの一定レベルの薬物を維持するために、薬物は、代謝されて身体から排出される薬物の量を置き換える速度で投薬形態から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、ｐＨ、温度、酵素、水、または他の生理学的条件もしくは化合物を含むがこれらに限定されない様々な条件によって刺激され得る。

【０９３３】

所定の実施形態では、薬剤は、静脈内注入、埋め込み可能な浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、または他の投与様式を使用して投与され得る。一実施形態では、ポンプが使用され得る（Ｓｅｆｔｏｎ，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０１（１９８７）；Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７（１９８０）；Ｓａｕｄｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４（１９８９）を参照されたい。別の実施形態では、ポリマー材料が使用され得る。さらに別の実施形態では、制御放出システムは、治療標的の近くに配置され得、すなわち、それ

故、全身用量の一部しか必要とされない（Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，ｖｏｌ．２，ｐｐ．１１５－１３８（１９８４）を参照されたい。

【０９３４】

いくつかの実施形態では、制御放出装置は、不適切な免疫活性化の部位または腫瘍の近くで対象に導入される。他の制御放出システムは、Ｌａｎｇｅｒによるレビューで論述されている（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３（１９９０）。活性成分は、体液に不溶性である外側ポリマー膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレンとの塩化ビニルのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、ならびにエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーによって囲われた固体内側マトリックス、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーンコポリマー、アクリル及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールならびに架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニルに分散され得る。次いで活性成分は、放出速度制御工程で外側ポリマー膜を通って拡散する。そのような非経口組成物に含有される活性成分の割合は、その特定の性質、ならびに対象の必要性に大きく依存する。

【０９３５】

標的製剤

本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩はまた、特定の組織、受容体、または治療される対象の身体の他の領域が標的とされるように製剤化され得、これには、リポソーム、再封赤血球、及び抗体ベースの送達システムが含まれる。多くのそのような標的化方法は、当業者によく知られている。全てのそのような標的化方法は、本組成物で使用するために本明細書で企図される。標的化方法の非限定的な例には、例えば、米国特許第６，３１６，６５２号、第６，２７４，５５２号、第６，２７１，３５９号、第６，２５３，８７２号、第６，１３９，８６５号、第６，１３１，５７０号、第６，１２０，７５１号、第６，０７１，４９５号、第６，０６０，０８２号、第６，０４８，７３６号、第６，０３９，９７５号、第６，００４，５３４号、第５，９８５，３０７号、第５，９７２，３６６号、第５，９００，２５２号、第５，８４０，６７４号、第５，７５９，５４２号及び第５，７０９，８７４号を参照されたい。

【０９３６】

一実施形態では、抗体ベースの送達システムは、例えば、Ｈａｍｉｌｔｏｎ ＧＳ，Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ，２０１５ Ｓｅｐ．，４３（５）：３１８－３２；Ｋｉｍ ＥＧ ａｎｄ Ｋｉｍ ＫＭ，Ｂｉｏｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．（Ｓｅｏｕｌ），２０１５ Ｎｏｖ．，２３（６）：４９３－５０９；及びＰｅｔｅｒｓ Ｃ ａｎｄ Ｂｒｏｗｎ Ｓ，Ｂｉｏｓｃｉ．Ｒｅｐ．，２０１５ Ｊｕｎ １２，３５（４） ｐｉｉ：ｅ００２２５（各々が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、抗体－薬物複合体（「ＡＤＣ」）である。

【０９３７】

一実施形態では、腫瘍標的リポソームなどの組織標的リポソームを含むリポソーム懸濁液も薬学的に許容可能な担体として好適であり得る。これらは、当業者に知られている方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されているように調製され得る。簡潔には、多重膜小胞（ＭＬＶ）などのリポソームは、フラスコの内側で卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン（７：３の

モル比）を乾燥させることによって形成され得る。二価カチオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中の本明細書で提供される化合物の溶液を添加し、脂質膜が分散するまでフラスコを振盪する。得られた小胞を洗浄して封入されていない化合物を除去し、遠心分離によってペレット化し、次いでＰＢＳに再懸濁する。

【０９３８】

製造品

化合物または薬学的に許容可能な塩は、包装材料、本明細書に開示される疾患または障害の１つ以上の症状または進行の治療、予防または改善のために使用される本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、本明細書に開示される疾患または障害の１つ以上の症状または進行の治療、予防または改善のために使用されることを示すラベルを含有する製造品として包装され得る。

【０９３９】

本明細書で提供される製造品は、包装材料を含有する。薬学的生成物の包装に使用される包装材料は、当業者によく知られている。例えば、米国特許第５，３２３，９０７号、第５，０５２，５５８号及び第５，０３３，２５２号を参照されたい。薬学的包装材料の例には、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ペン、ボトル、及び選択された製剤ならびに投与及び治療の意図された様式に好適な任意の包装材料が含まれるがこれらに限定されない。本明細書で提供される化合物及び組成物の多様な製剤が企図される。

【０９４０】

所定の実施形態では、医師によって使用される場合、対象への適切な量の活性成分の投与を単純化し得るキットも本明細書で提供される。所定の実施形態では、本明細書で提供されるキットは、容器、及び、単一のエナンチオマーもしくはそのジアステレオマーの混合物；またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む本明細書で提供される化合物の投薬形態を含む。

【０９４１】

所定の実施形態では、キットは、本明細書に記載の１つ以上の他の治療剤（複数可）を含む容器内に、単一のエナンチオマーもしくはそのジアステレオマーの混合物；またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む本明細書で提供される化合物の投薬形態を含む容器を含む。

【０９４２】

本明細書で提供されるキットは、活性成分を投与するために使用される装置をさらに含み得る。そのような装置の例には、シリンジ、無針注射器、点滴バッグ、パッチ、及び吸入器が含まれるがこれらに限定されない。本明細書で提供されるキットはまた、活性成分の投与のためのコンドームを含み得る。

【０９４３】

本明細書で提供されるキットは、１つ以上の活性成分を投与するために使用され得る薬学的に許容可能なビヒクルをさらに含み得る。例えば、非経口投与用に再構成しなければならない固体形態で活性成分が提供される場合、キットは、活性成分が溶解されて非経口投与に好適な粒子非含有無菌溶液を形成し得る好適なビヒクルの密閉容器を含み得る。薬学的に許容可能なビヒクルの例には、注射用水ＵＳＰ、塩化ナトリウム注射剤、リンゲル注射剤、デキストロース注射剤、デキストロース及び塩化ナトリウム注射剤、ならびに乳酸加リンゲル注射剤を含むがこれらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールを含むがこれらに限定されない水混和性ビヒクル；ならびにコーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルを含むがこれらに限定されない非水性ビヒクルが含まれるがこれらに限定されない。

【０９４４】

６．７．投薬

本明細書で提供される化合物及び薬学的組成物は、以下に記載されるように所定の治療

的または予防的有効量、所定の時間間隔、所定の投薬形態、及び所定の投与方法で投薬され得る。

【０９４５】

所定の実施形態では、化合物の治療的または予防的有効量は、１日当たり約０．００５～約１，０００ｍｇ、１日当たり約０．０１～約５００ｍｇ、１日当たり約０．０１～約２５０ｍｇ、１日当たり約０．０１～約１００ｍｇ、１日当たり約０．１～約１００ｍｇ、１日当たり約０．５～約１００ｍｇ、１日当たり約１～約１００ｍｇ、１日当たり約０．０１～約５０ｍｇ、１日当たり約０．１～約５０ｍｇ、１日当たり約０．５～約５０ｍｇ、１日当たり約１～約５０ｍｇ、１日当たり約０．０２～約２５ｍｇ、１日当たり約０．０５～約１０ｍｇ、１日当たり約０．０５～約５ｍｇ、１日当たり約０．１～約５ｍｇ、または１日当たり約０．５～約５ｍｇである。

【０９４６】

所定の実施形態では、治療的または予防的有効量は、１日当たり約０．１、約０．２、約０．５、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約４０、約４５、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０、約１００、または約１５０ｍｇである。

【０９４７】

一実施形態では、本明細書に記載の条件のために、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の推奨１日用量範囲は、１日当たり約０．５ｍｇ～約５０ｍｇの範囲内にあり、一実施形態では１日１回の単回用量として、または１日を通して分割用量で与えられる。いくつかの実施形態では、投薬量は、１日当たり約１ｍｇ～約５０ｍｇの範囲である。他の実施形態では、投薬量は、１日当たり約０．５ｍｇ～約５ｍｇの範囲である。１日当たりの具体的な用量には、１日当たり０．１、０．２、０．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０ｍｇが含まれる。

【０９４８】

具体的な実施形態では、推奨開始投薬量は、１日当たり０．５、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５または５０ｍｇであり得る。別の実施形態では、推奨開始投薬量は、１日当たり０．５、１、２、３、４、または５ｍｇであり得る。用量は、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５及び５０ｍｇ／日に増加され得る。具体的な実施形態では、化合物は、約２５ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約１０ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約５ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約４ｍｇ／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約３ｍｇ／日の量で投与され得る。

【０９４９】

所定の実施形態では、治療的または予防的有効量は、約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約９ｍｇ／ｋｇ／日、０．０１～約８ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約７ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約６ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約４ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約２ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約１ｍｇ／ｋｇ／日、または約０．０１～約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日である。

【０９５０】

投与される用量はまた、ｍｇ／ｋｇ／日以外の単位で表され得る。例えば、非経口投与の用量は、ｍｇ／ｍ^2／日として表され得る。当業者は、対象の身長もしくは体重のいずれかまたはその両方を考慮して用量をｍｇ／ｋｇ／日からｍｇ／ｍ^2／日への変換の仕方を容易に分かるであろう（ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｃｄｅｒ／ｃａｎｃｅｒ／ａｎｉｍａｌｆｒａｍｅ．ｈｔｍを参照されたい）。例えば、６５ｋｇのヒトの場合の１ｍｇ／ｋ

ｇ／日の用量は、３８ｍｇ／ｍ^2／日とほぼ等しい。

【０９５１】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０２～約２５μＭ、約０．０５～約２０μＭ、約０．１～約２０μＭ、約０．５～約２０μＭ、または約１～約２０μＭの範囲の定常状態での化合物の血漿濃度を提供するのに十分である。

【０９５２】

他の実施形態では、投与される化合物の量は、約５～約１００ｎＭ、約５～約５０ｎＭ、約１０～約１００ｎＭ、約１０～約５０ｎＭまたは約５０～約１００ｎＭの範囲の定常状態での化合物の血漿濃度を提供するのに十分である。

【０９５３】

本明細書で使用される場合、用語「定常状態での血漿濃度」は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与の期間後に到達する濃度である。定常状態に到達すると、化合物の血漿濃度の時間依存曲線に小さなピーク及びトラフが存在する。

【０９５４】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０２～約２５μＭ、約０．０５～約２０μＭ、約０．１～約２０μＭ、約０．５～約２０μＭ、または約１～約２０μＭの範囲の化合物の最大血漿濃度（ピーク濃度）を提供するのに十分である。

【０９５５】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０１～約２５μＭ、約０．０１～約２０μＭ、約０．０２～約２０μＭ、約０．０２～約２０μＭ、または約０．０１～約２０μＭの範囲の化合物の最小血漿濃度（トラフ濃度）を提供するのに十分である。

【０９５６】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約１００～約１００，０００ｎｇ＊時／ｍＬ、約１，０００～約５０，０００ｎｇ＊時／ｍＬ、約５，０００～約２５，０００ｎｇ＊時／ｍＬ、または約５，０００～約１０，０００ｎｇ＊時／ｍＬの範囲の化合物の曲線下面積（ＡＵＣ）を提供するのに十分である。

【０９５７】

本明細書で提供される方法は、対象の年齢に関係なく、患者を治療することを包含するが、いくつかの疾患または障害は、所定の年齢群でより一般的である。

【０９５８】

治療される疾患及び対象の状態に応じて、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ＣＩＶ、嚢内注射または注入、皮下注射、または埋め込み）、吸入、経鼻、膣内、直腸、舌下、または局所（例えば、経皮または局部）の投与経路によって投与され得る。本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単独でまたは各投与経路に適切な薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント及びビヒクルと一緒に好適な投薬単位で製剤化され得る。

【０９５９】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口で投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、非経口で投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、静脈内に投与される。

【０９６０】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単回用量、例えば、単回ボーラス注射、または経口錠剤もしくは丸剤などとして；あるいは経時的に、例えば、経時的な連

続注入または経時的な分割ボーラス用量などで送達され得る。化合物は、必要に応じて、例えば、対象が安定した疾患もしくは退行を経験するまで、または対象が疾患の進行もしくは許容できない毒性を経験するまで繰り返し投与され得る。例えば、固形腫瘍の場合の安定した疾患は、一般に、測定可能な病変の垂直直径が最後の測定から２５％以上増加していないことを意味する。Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ９２（３）：２０５２１６（２０００）。安定した疾患またはその欠如は、患者の症状の評価、身体検査、Ｘ線、ＣＡＴ、ＰＥＴ、またはＭＲＩスキャンを使用して画像化された腫瘍の視覚化及び他の一般的に許容されている評価モダリティなどの当該技術分野で知られている方法によって決定される。

【０９６１】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日１回（ＱＤ）で投与され得るか、または１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）、及び１日４回（ＱＩＤ）などの複数の１日用量に分割され得る。また、投与は、連続的（すなわち、連続した日または毎日に１日ごと）、断続的、例えば、サイクル（すなわち、薬物を用いない数日、数週、または数か月の休息を含む）であり得る。本明細書で使用される場合、用語「毎日」は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体などの治療化合物が、例えば、ある期間、各日に１回以上投与されることを意味することが意図される。用語「連続」は、本明細書で提供される化合物またはその誘導体などの治療化合物が、少なくとも１０日～５２週間の途切のない期間、毎日投与されることを意味することが意図される。用語「断続的」または「断続的に」は、本明細書で使用される場合、規則的または不規則のいずれかの間隔で停止及び開始することを意味することが意図される。例えば、本明細書で提供される化合物またはその誘導体の断続的投与は、週に１～６日間の投与、サイクルでの投与（例えば、連続して２～８週間の毎日の投与、次いで最大１週間の投与しない休息期間）、または隔日での投与である。用語「サイクル」は、本明細書で使用される場合、本明細書で提供される化合物またはその誘導体などの治療化合物が、毎日または連続的に投与されるが休息期間を伴うことを意味することが意図される。いくつかのそのような実施形態では、投与は、２～６日間で１日１回、次いで５～７日間の投与しない休息期間である。

【０９６２】

いくつかの実施形態では、投与の頻度は、およそ１日ごとの投薬～およそ１か月ごとの投薬の範囲である。所定の実施形態では、投与は、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、１日おきに１回、週２回、毎週１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回、または４週間毎に１回である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日１回投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日２回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日３回投与される。また別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日４回投与される。

【０９６３】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１日～６ヶ月、１週間～３ヶ月、１週間～４週間、１週間～３週間、または１週間～２週間、１日１回投与される。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１週間、２週間、３週間、または４週間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、４日間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、５日間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、６日間、１日１回投与される。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１週間、１日１回投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、２週間、１日１回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、３週間、１日１回投与される。また別の実施形態で

は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、４週間、１日１回投与される。
【０９６４】
第２の活性剤との併用療法
本明細書で提供される化合物、またはその誘導体はまた、がん、炎症性疾患、ラソパシー、または線維性疾患の治療及び／または予防に有用な他の治療剤と組み合わされ得るか、組み合わせて使用され得る。
【０９６５】
一実施形態では、がん、炎症性疾患、ラソパシー、及び線維性疾患を治療、予防、または管理する方法であって、１種以上の第２の活性剤と組み合わせて本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
【０９６６】
本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」は、複数の療法（例えば、１つ以上の予防及び／または治療剤）の使用を含む。しかしながら、用語「組み合わせて」の使用は、疾患または障害を有する対象に治療（例えば、予防及び／または治療剤）が投与される順序を制限しない。第１の療法（例えば、本明細書で提供される化合物、本明細書で提供される化合物、例えば、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体などの予防または治療剤）は、対象への第２の療法（例えば、予防または治療剤）の投与の前に（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、または１２週間前に）、同時に、または後に（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、または１２週間後に）投与され得る。本明細書では三重療法も企図される。
【０９６７】
本明細書で提供される化合物、またはその誘導体及び１つ以上の第２の活性剤の対象への投与は、同じまたは異なる投与経路によって同時にまたは順次に行われ得る。特定の活性剤に用いられる特定の投与経路の好適性は、活性剤自体（例えば、血流に入る前に分解することなく経口投与することができるかどうか）及び治療されている疾患または障害に依存する。
【０９６８】
本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与経路は、第２の療法の投与経路とは無関係である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口で投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、静脈内に投与される。それ故、これらの実施形態によれば、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口でまたは静脈内に投与され、第２の療法は、経口で、非経口で、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮で、舌下に、筋肉内に、直腸に、経頬で、鼻腔内に、リポソームで、吸入により、膣に、眼内に、カテーテルもしくはステントによる局所送達により、皮下に、脂肪内に、関節内に、髄腔内に、または遅延放出投薬形態で投与され得る。一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体、及び第２の療法は、経口でまたはＩＶによって同じ投与様式によって投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、１つの投与様式、例えば、ＩＶによって投与される一方で、第２の薬剤は、別の投与様式、例えば、経口で投与される。
【０９６９】
一実施形態では、第２の活性剤は、約１～約１０００ｍｇ、約５～約５００ｍｇ、約１０～約３５０ｍｇ、または約５０～約２００ｍｇの量で静脈内または皮下に１日１回または２回投与される。第２の活性剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療または管理されている疾患の種類、疾患の重症度及びステージ、及び本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の量、ならびに対象に同時に投与される任意の追加の活性剤に依存する。

【０９７０】
本明細書で提供される方法及び組成物において、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体と一緒に１つ以上の第２の活性成分または薬剤が使用され得る。第２の活性剤は、大分子（例えば、タンパク質）または小分子（例えば、合成無機、有機金属、または有機分子）であり得る。
【０９７１】
大分子の活性剤の例には、造血成長因子、サイトカイン、ならびにモノクローナル及びポリクローナル抗体、特にがん抗原に対する治療抗体が含まれるがこれらに限定されない。典型的な大分子の活性剤は、天然または合成または組換えタンパク質などの生体分子である。
【０９７２】
一実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、従来の療法の使用前、使用中、または使用後に、約０．１～約１５０ｍｇ、約１～約２５ｍｇ、または約２～約１０ｍｇの範囲の量で経口で毎日単独で、または第２の活性剤と組み合わせて投与され得る。
【実施例】
【０９７３】
以下の例は、説明するために提供され、開示を限定しない。
【０９７４】
実施例１
モデリングのための計算手順
この研究で使用したタンパク質構造は、ＲＣＳＢ ＰＤＢ（ｗｗｗ．ｒｃｓｃ．ｏｒｇ）から入手した。
【０９７５】
これらの構造は、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔソフトウェア（ＭＯＥ）で利用可能な一連の構造作成ツールを使用してモデリングのために作成された。ＭＯＥは、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ（ＭＯＥ），２０１６．０８；Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ Ｉｎｃ．，１０１０ Ｓｈｅｒｂｒｏｏｋｅ Ｓｔ．Ｗｅｓｔ，Ｓｕｉｔｅ ＃９１０，Ｍｏｎｔｒｅａｌ，ＱＣ，Ｃａｎａｄａ，Ｈ３Ａ ２Ｒ７，２０１６）によってライセンスされた最新の分子モデリングパッケージである。それは広範囲のコンピューター支援薬物設計活動を行うために薬学業界で広く使用されている。具体的には、各構造を、欠落原子及び鎖切断について調査した。可能な場合、これらは不完全な残基のモデリングまたはキャッピングによって修正された。リガンドはまた、正しい構造及び結合次数を確保するために評価された。全ての滴定可能な残基及びリガンドをＰｒｏｔｏｎａｔｅ３Ｄ（Ｌａｂｕｔｅ，Ｐ．；Ｐｒｏｔｏｎａｔｅ３Ｄ：Ａｓｓｉｇｎｍｅｎｔ ｏｆ Ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ Ｓｔａｔｅｓ ａｎｄ Ｈｙｄｒｏｇｅｎ Ｃｏｏｒｄｉｎａｔｅｓ ｔｏ Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ；Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ７５（２００８）１８７－２０５）に供してｐＨ７で最も可能性のあるプロトン化状態を決定した。最後に、リガンドの周りの環境を制約された最適化に供して悪い分子間接触を除去し、リガンドに対するひずみエネルギーを低減した。
【０９７６】
対象となる化合物をＭＯＥで全て利用可能な様々な方法を使用して適切な結合部位でモデリングした。多くの場合、リガンドをその部位にドッキングしなければならなかった。ドッキングは、対象となるタンパク質結合部位にリガンドが適合し得る可能性のある全ての方法を調査し、可能性をスコア化する自動化アプローチである。これらのスコア化された構造は、最良の全体的なタンパク質－リガンド複合体構造を示唆するために使用された。ドッキングされた構造は、他のエネルギーまたは構造評価を使用してさらに評価され得る。多くの場合、我々はまた、結合に対する水分子の位置及び寄与を計算した。３Ｄ－ＲＩＳＭ計算（Ｌｕｃｈｋｏ，Ｔ．，Ｇｕｒａｓｏｖ，Ｓ．，Ｒｏｅ，Ｄ．Ｒ．，Ｓｉｍｍ

ｅｒｌｉｎｇ，Ｃ．，Ｃａｓｅ，Ｄ．Ａ．，Ｔｕｓｚｙｎｓｋｉ，Ｊ．，Ｋｏｖａｌｅｎｋｏ，Ａ．；Ｔｈｒｅｅ－Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｏｒｙ ｏｆ Ｓｏｌｖａｔｉｏｎ Ｃｏｕｐｌｅｄ ｗｉｔｈ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｙｎａｍｉｃｓ ｉｎ Ａｍｂｅｒ；Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｔｈｅｏｒｙ Ｃｏｍｐｕｔ．６（２０１０）６０７－６２４．）に基づく分析は、水媒介相互作用、及び推定リガンドの適切な置換で利用され得るタンパク質内の新たな潜在的結合部位の理解に非常に役立ち得る。

【０９７７】

それらの合成に着手する前に計算モデルを構築する能力は、創薬の早さ及び成功を改善するための強力なツールである（Ｍｅｒｚ，Ｋｅｎｎｅｔｈ Ｍ．；Ｒｉｎｇｅ，Ｄａｇｍａｒ；Ｒｅｙｎｏｌｄｓ，Ｃｈａｒｌｅｓ Ｈ．，Ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｄｒｕｇ ｄｅｓｉｇｎ：ｌｉｇａｎｄ ａｎｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｂａｓｅｄ ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，２０１０．）。

【０９７８】

図に表示されているドッキングモデルには、リガンド内の任意の原子から２．５オングストロームの距離内に近接した任意の原子を有する残基が含まれる。また、特異的相互作用（すなわち、水素結合）を伴うリガンドからおよそ２．５オングストローム以内の残基が含まれ、２Ｄ相互作用マップで強調表示されている。

【０９７９】

図１は、ＫＲａｓでのＧＤＰの結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒによって決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位に結合したＧＤＰを表示している。特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはリガンドからおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ｇｌｙ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ａｓｎ１１６、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７である。

【０９８０】

図２は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位のグアノシン結合領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはリガンドからおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ａｌａ１８、Ａｓｐ３０、Ｐｒｏ３４、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７である。

【０９８１】

図３は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはリガンドからおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ａｓｐ１２、Ｇｌｙ１３、Ａｌａ１８、Ｐｒｏ３４、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｌｙｓ１４７及びＭｇ２０２である。

【０９８２】

図４は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置のグアノシン結合部位に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ｇｌｙ１５、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ａｓｐ３０、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ１１９、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７である。

【０９８３】

図５は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲＡＳのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置「Ｔｙｒ配置」の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２

．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ｇｌｙ１３、Ｇｌｙ１５、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｌｙｓ１１７、Ｌｙｓ１４７及びＭｇ２０２である。

【０９８４】

図６は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位のグアノシン結合部位に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ｇｌｙ１５、Ｐｈｅ２８、Ａｓｎ１１６、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、及びＬｙｓ１４７である。

【０９８５】

図７は、ＫＲＡＳ結晶構造ＰＤＢコード：４ｅｐｒでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ａｓｐ１２、Ｇｌｙ１３、Ａｌａ１８、Ｐｒｏ３４及びＭｇ２０２である。

【０９８６】

図８は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置のグアノシン結合部位に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ｇｌｙ１５、Ｔｙｒ３２、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ａｌａ１４６及びＬｙｓ１４７である。

【０９８７】

図９は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ｇｌｙ１３、Ｇｌｙ１５、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ａｓｐ３０、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３及びＭｇ２０２である。

【０９８８】

図１０は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ａｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ｔｙｒ３２、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９及びＭｇ２０２である。

【０９８９】

図１１は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ｇｌｕ３１、Ｔｈｒ３５、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ｌｅｕ１２０及びＭｇ２０２である。

【０９９０】

図１２は、ＫＲａｓ結晶構造ＰＤＢコード：３ｇｆｔでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＫＲａｓのＧＴＰ結合部位における代替的Ｔｙｒ３２配置の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＫＲａｓ残基は、Ａｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｇｌｙ１５、Ｓｅｒ１７、Ａ

ｌａ１８、Ｖａｌ２９、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｔｈｒ３５及びＭｇ２０２である。

【０９９１】

図１３は、Ｒａｃ－１結晶構造ＰＤＢコード：２ｐ２１での本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲａｃ－１のＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＲａｃ－１残基は、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９及びＭｇ２０２である。

【０９９２】

図１４は、Ｒａｃ－１結晶構造ＰＤＢコード：２ｐ２１での本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲａｃ－１のＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＲａｃ－１残基は、Ｇｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｔｈｒ１７、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９及びＭｇ２０２である。

【０９９３】

図１５は、Ｒａｃ－１結晶構造ＰＤＢコード：２ｐ２１での本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲａｃ－１のＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＲａｃ－１残基は、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｔｈｒ１１５、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９及びＭｇ２０２である。

【０９９４】

図１６は、Ｒｈｏ－Ａ結晶構造ＰＤＢコード：５ｈｐｙでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲｈｏ－ＡのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＲｈｏ－Ａ残基は、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｖａｌ３５、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０及びＭｇ２０２である。

【０９９５】

図１７は、Ｒｈｏ－Ａ結晶構造ＰＤＢコード：５ｈｐｙでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲｈｏ－ＡのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＲｈｏ－Ａ残基は、Ｇｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７及びＭｇ２０２である。

【０９９６】

図１８は、Ｒｈｏ－Ａ結晶構造ＰＤＢコード：５ｈｐｙでの本明細書に開示される化合物の分子モデリングを通して決定されるＲｈｏ－ＡのＧＴＰ結合部位の金属領域に結合する本明細書に開示される化合物を図示している。リガンドの特異的相互作用を有するリガンドから２．５オングストロームまたはおよそ２．５オングストローム以内のＲｈｏ－Ａ残基は、Ｇｌｙ１７、Ｔｈｒ１９、Ｐｈｅ３０、Ｔｙｒ３４、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ｌｙｓ１６２及びＭｇ２０２である。

【０９９７】

実施例２

ＭＡＰＫ細胞ベースのリン酸化アッセイのプロトコル

細胞株：腫瘍由来膵臓癌細胞株ＰＡＮＣ－１をＡＴＣＣから購入し、ＡＴＣＣの推奨に従って維持した。

【０９９８】

方法：細胞を９６ウェルプレートに７５００細胞／ウェルの密度で播種し、一晩飢餓させ、試験される小分子を細胞に０．３％のＤＭＳＯと共に３０μＭの最終濃度で６時間のインキュベートのために３７℃で添加した。IC_{50}値の決定のため、化合物の連続希釈液を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を１．５ｎｇ／ｍｌのＥＧＦで１５分間刺激し、続いてＰＢＳ中４％のホルムアルデヒドで室温で２０分間細胞を固定した。ＭＡＰＫのリン酸化レベルは、細胞直接ＥＬＩＳＡによって決定した。

【０９９９】

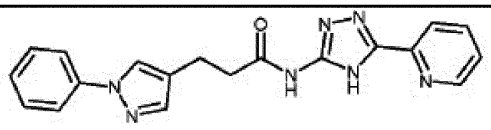
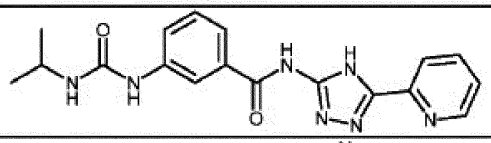
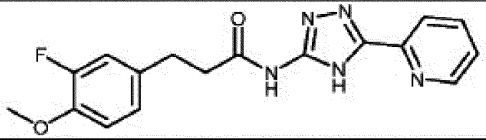
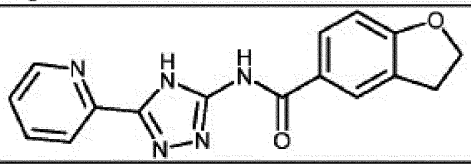
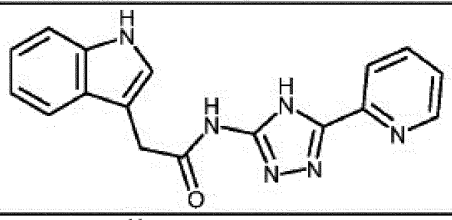
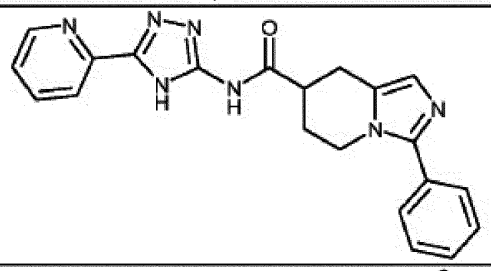
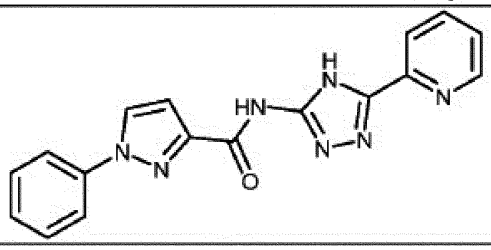
細胞直接ＥＬＩＳＡ：各ウェルについて、細胞をＰＢＳ－Ｔｒｉｔｏｎ０．１％で透過処理し、ＰＢＳ－Ｔｒｉｔｏｎ０．１％中のＨ２Ｏ２０．６％でクエンチし、抗ホスホ－ＭＡＰＫ抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）、続いてＨＲＰ複合二次抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｗｅｓｔ　Ｇｒｏｖｅ，ＰＡ）で探査した。次に、蛍光基質ＡｍｐｌｉＦｌｕ　Ｒｅｄ（Ｓｉｇｍａ）の５０μＭの溶液を添加し、室温で２０分間インキュベートした。インキュベート時間の終わりに、マイクロプレートリーダー（ＡＦ２２００；Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ，Ｉｎｃ．，Ｈａｍｂｕｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）で５９５ｎｍで蛍光を測定した。

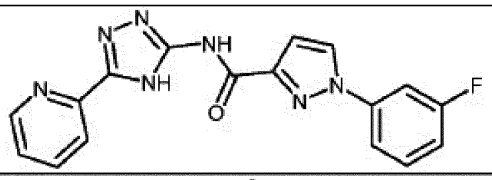
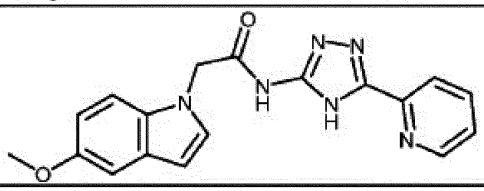
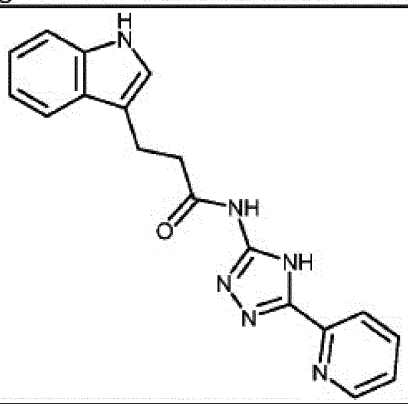
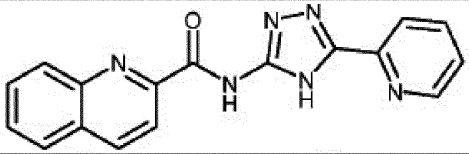
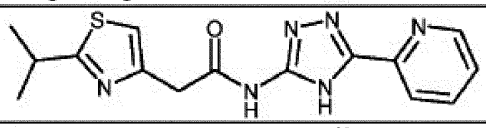
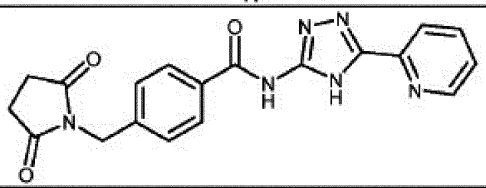
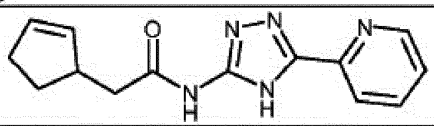
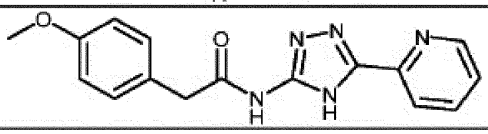
【１０００】

表４は、上述した細胞アッセイで試験した選択された化合物の阻害データを示している。

【表４】

表４：ＰＡＮＣ－１膵臓癌細胞株での３０μＭでのＭＡＰＫリン酸化の阻害％、及び抜粋したＩＣ$_{50}$データ

化合物	PANC-1	IC_{50} (μM)
	B	
	A	
	C	
	A	
	C	
	A	
	A	

	A	
	A	
	B	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

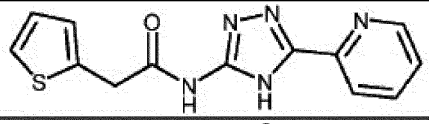
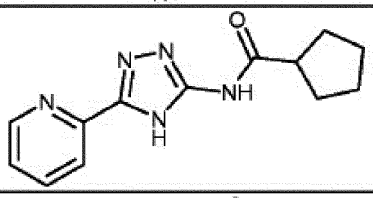
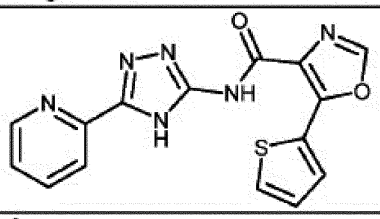
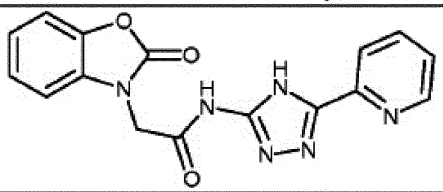
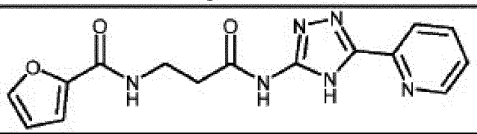
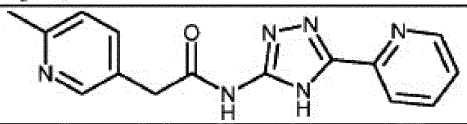
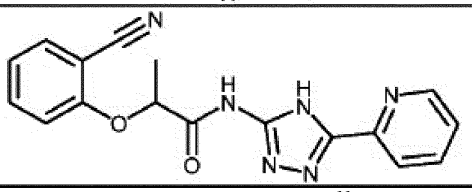
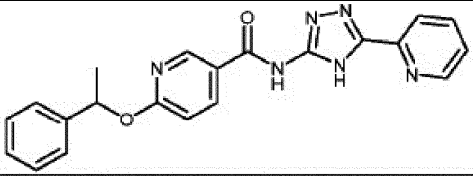
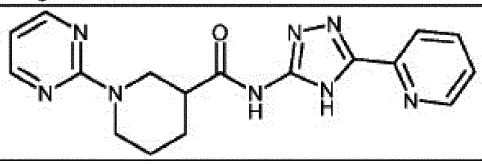
10

20

30

40

50

	B	
	A	
	B	
	A	
	A	
	A	
	C	
	B	
	A	

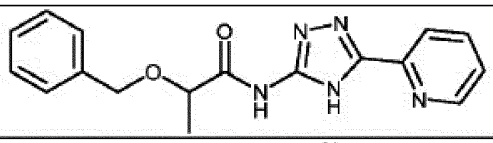
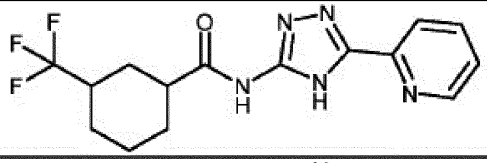
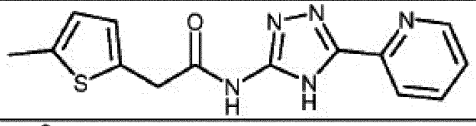
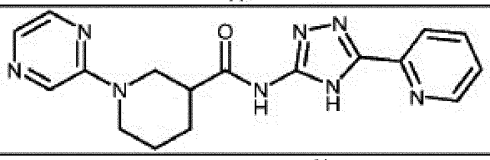
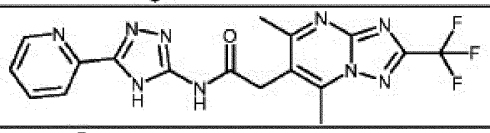
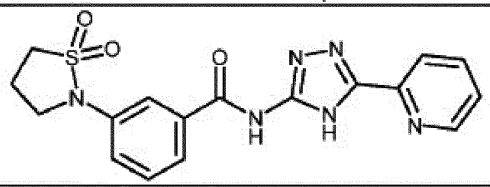
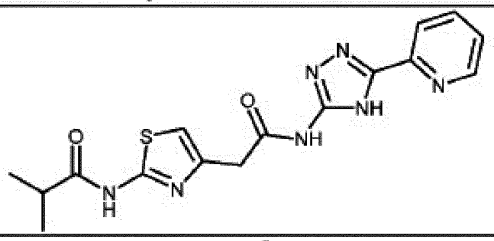
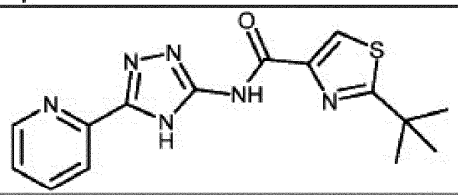
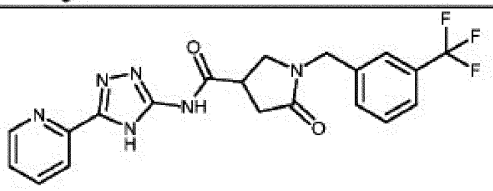
10

20

30

40

50

	A	
	C	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	B	

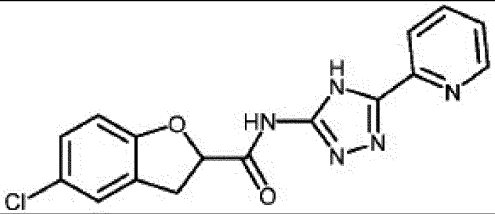
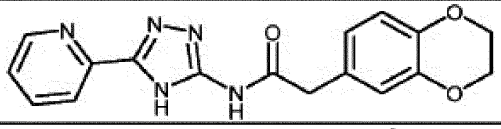
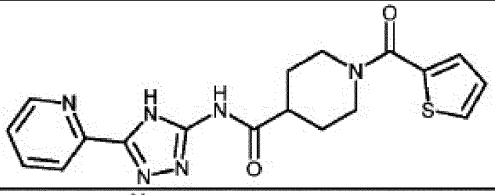
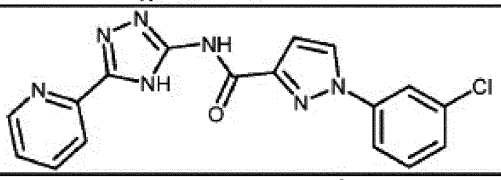
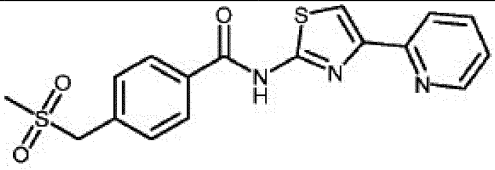
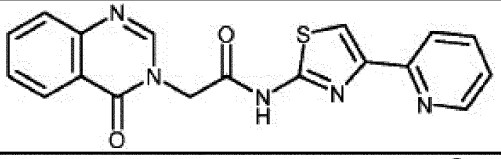
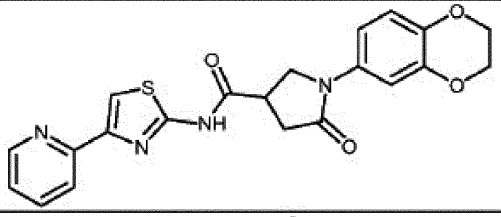
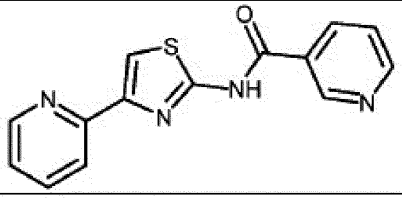
10

20

30

40

50

	A	
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	
	B	
	A	

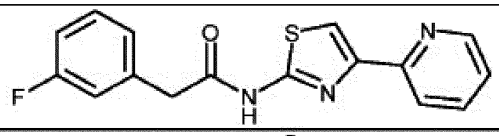
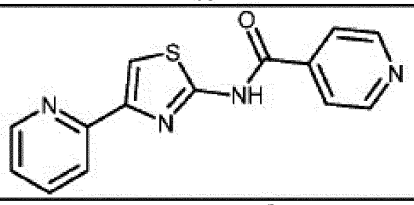
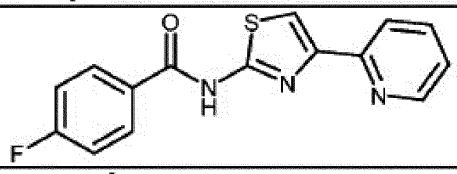
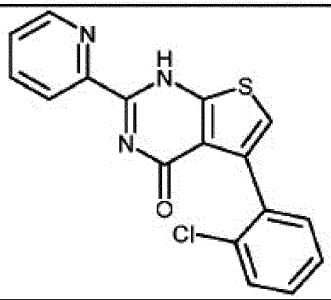
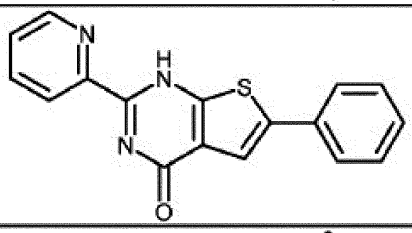
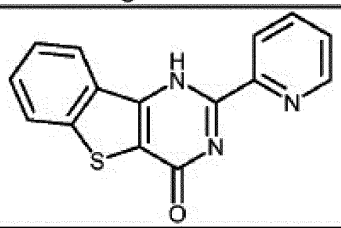
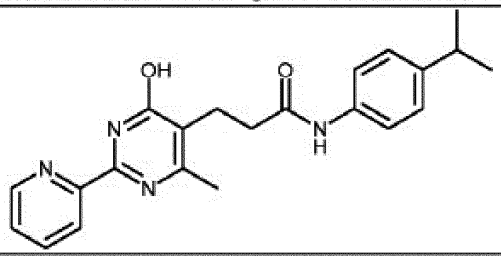
10

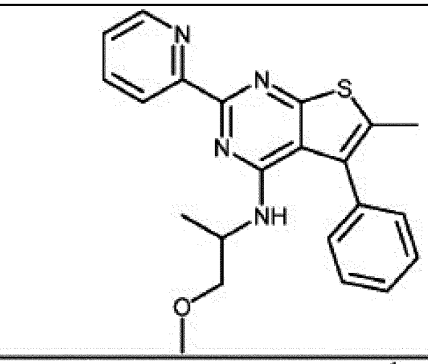
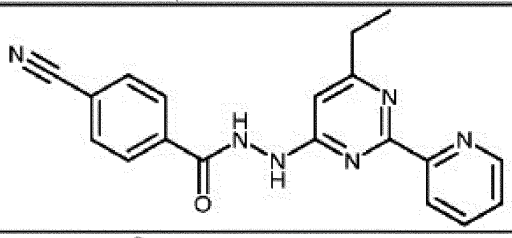
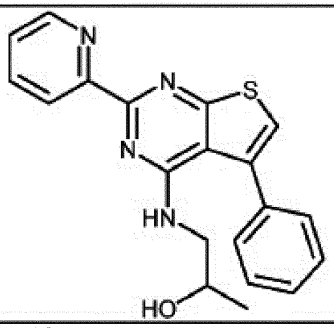
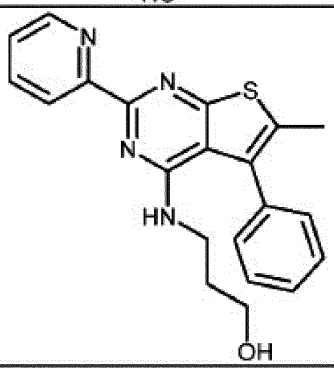
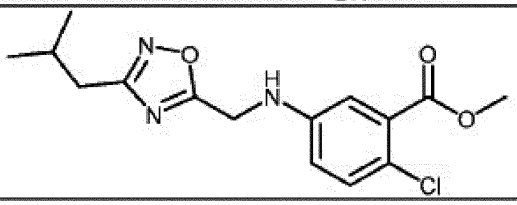
20

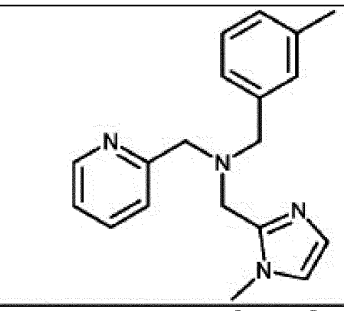
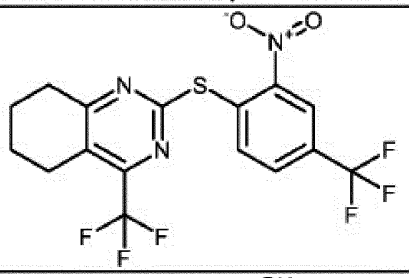
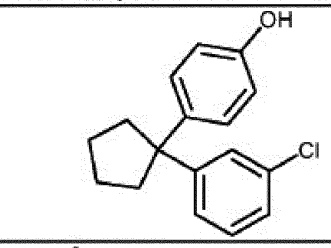
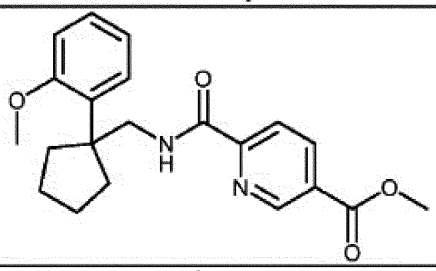
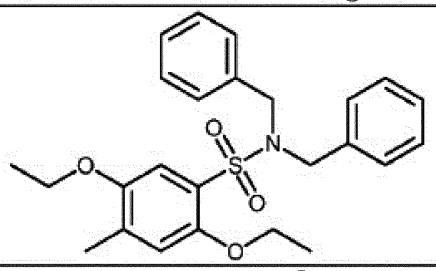
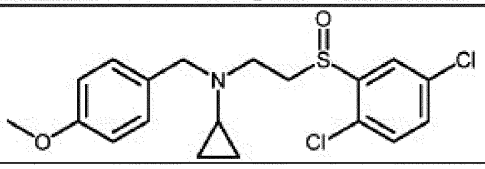
30

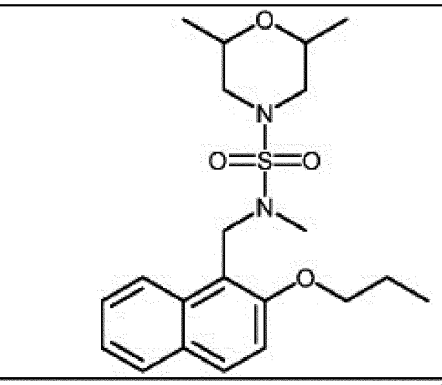
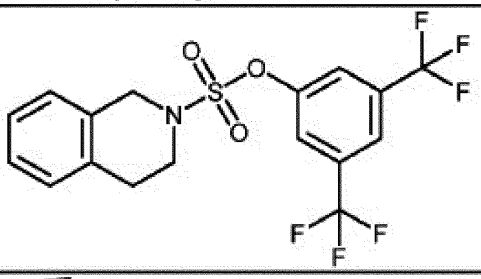
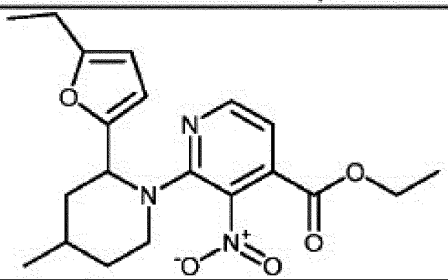
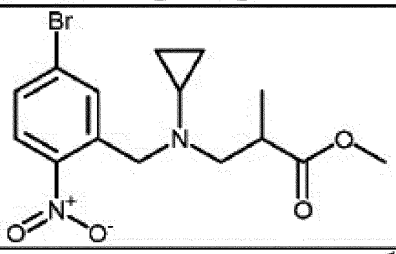
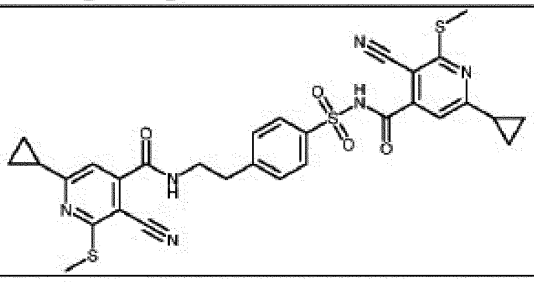
40

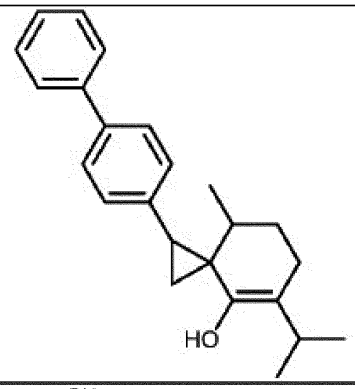
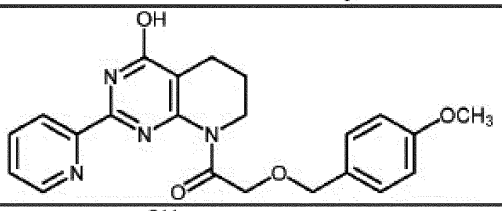
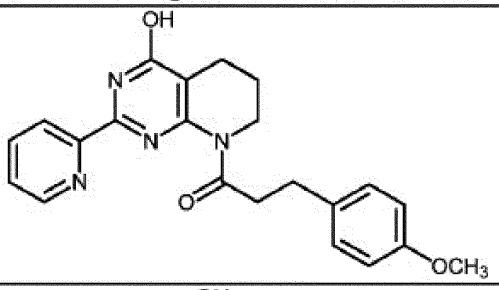
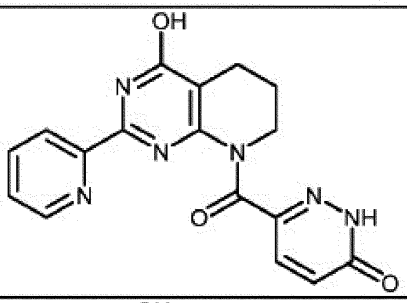
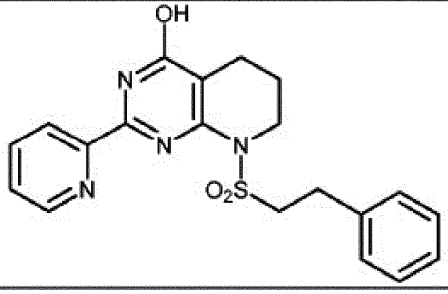
50

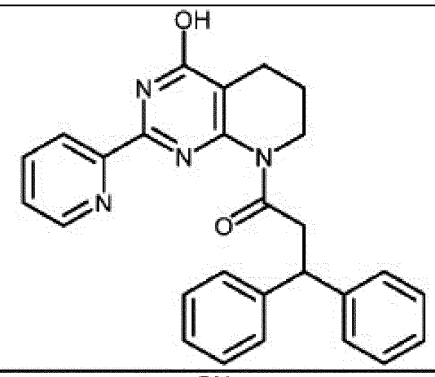
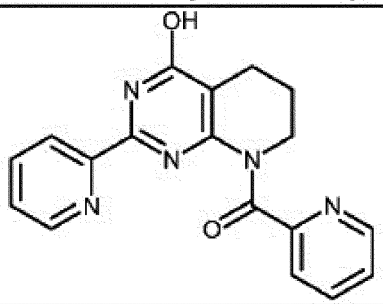
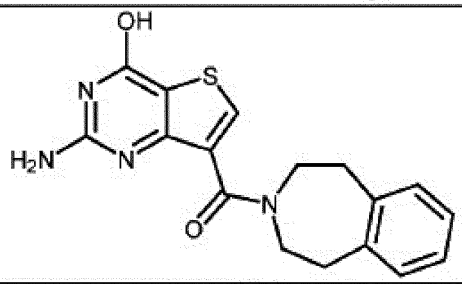
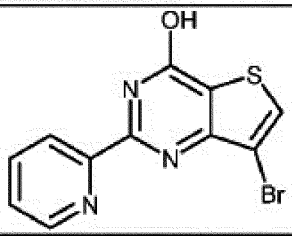
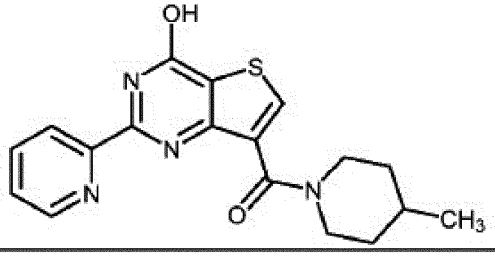
	A	
	B	
	A	
	B	
	B	
	D	
	A	

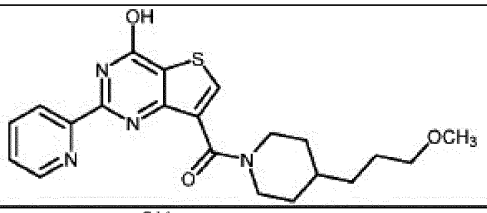
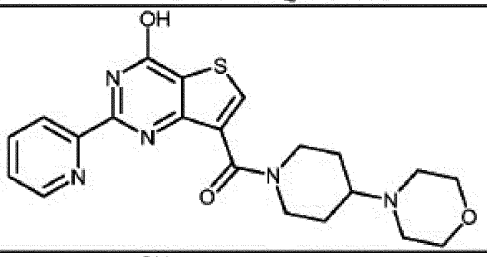
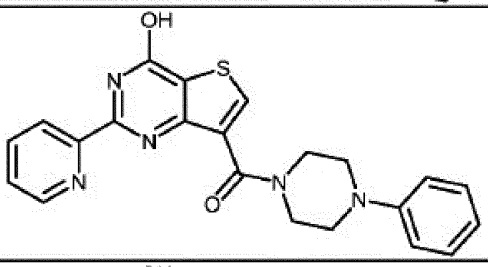
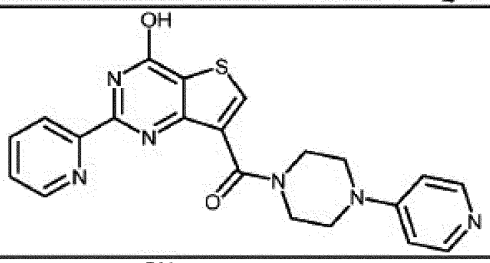
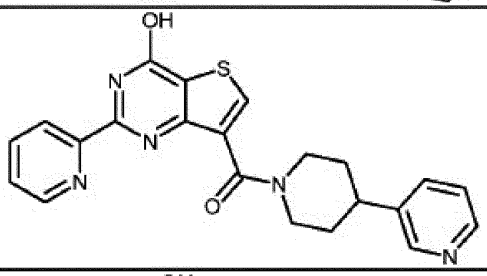
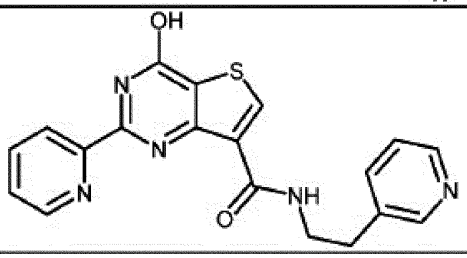
	D	F
	D	G
	B	
	A	
	A	

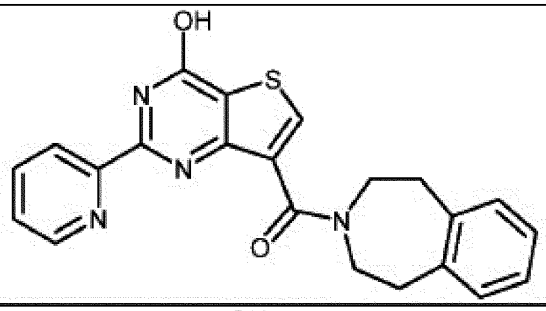
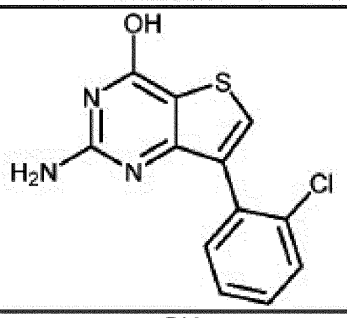
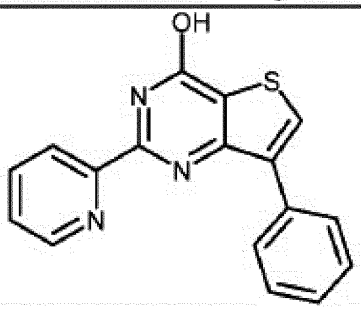
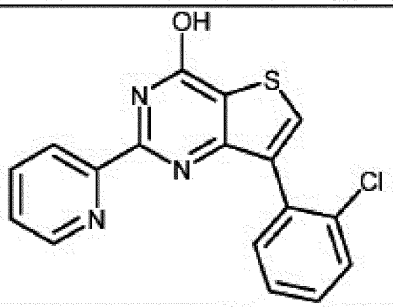
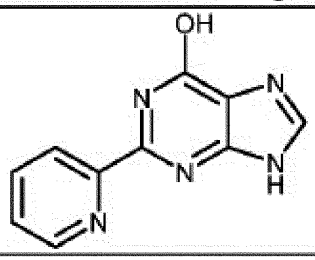
	B	
	A	
	D	
	A	
	A	
	B	

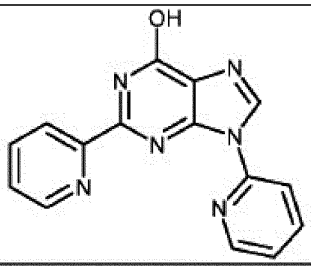
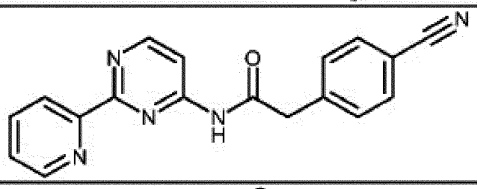
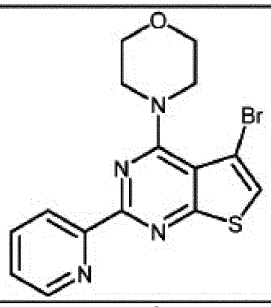
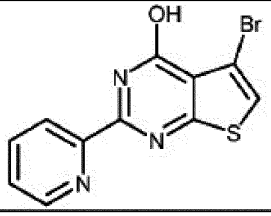
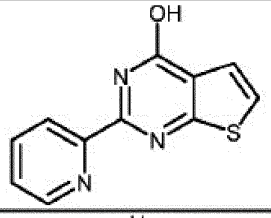
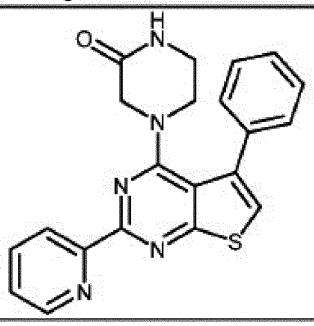
	A	
	A	
	B	
	A	
	D	

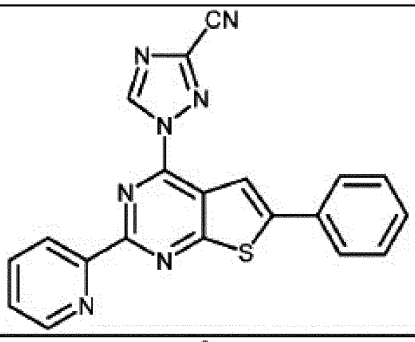
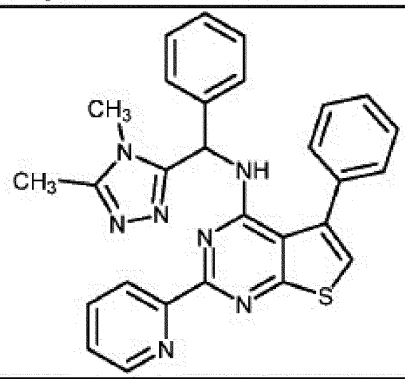
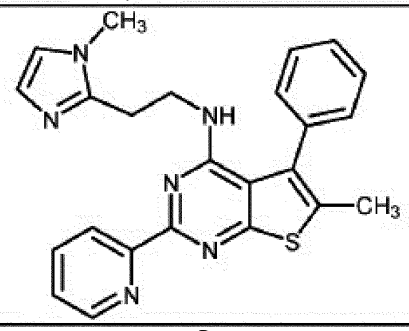
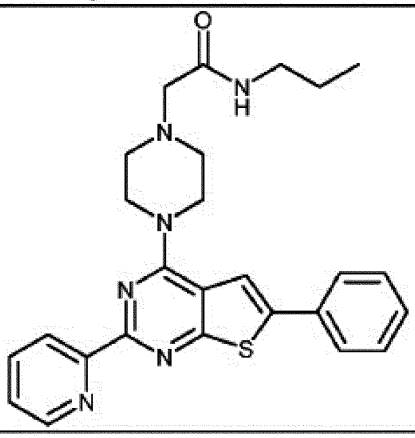
	A	
	A	
	B	
	A	
	B	

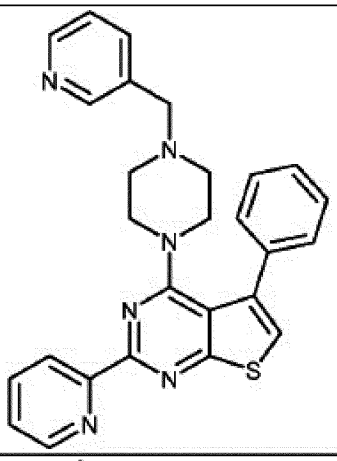
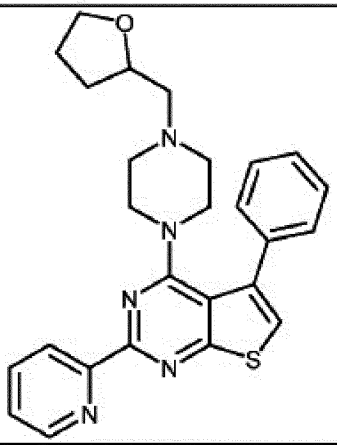
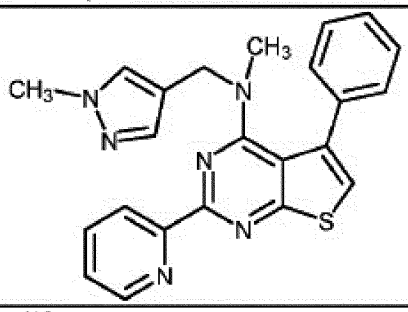
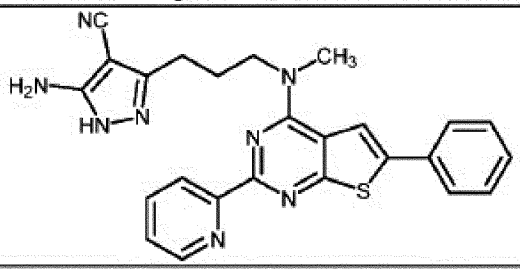
	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	

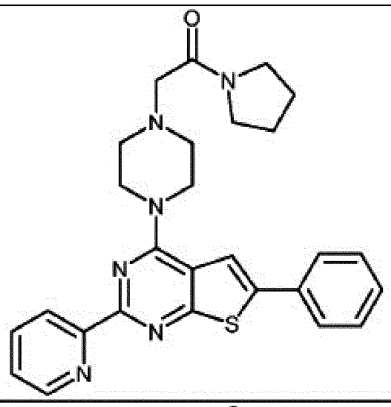
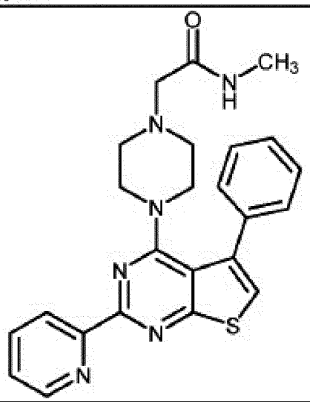
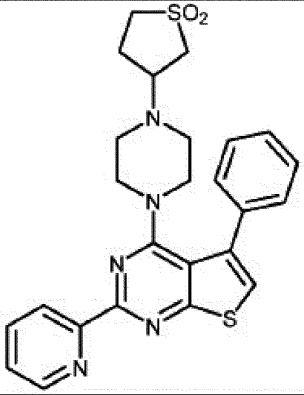
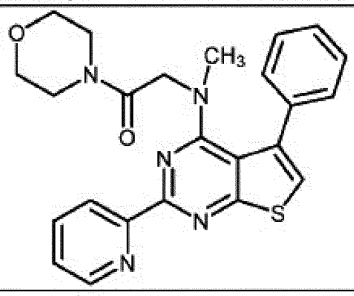
	A	
	A	
	D	G
	B	
	A	
	A	

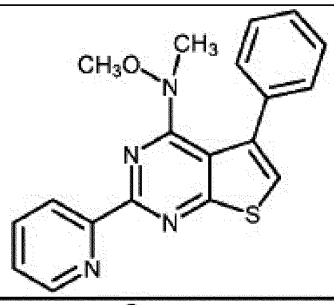
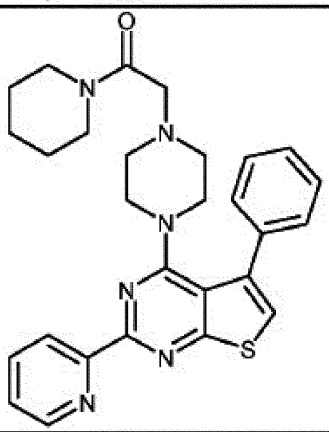
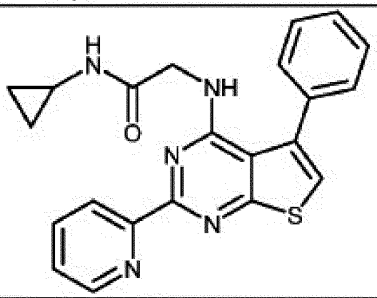
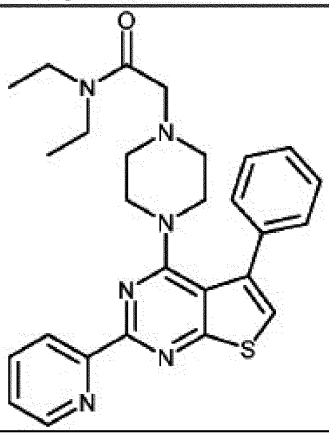
	B	
	A	
	D	H
	D	H
	A	

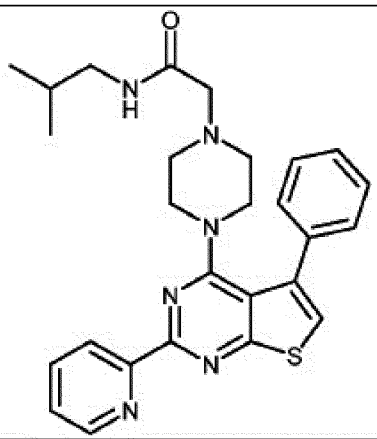
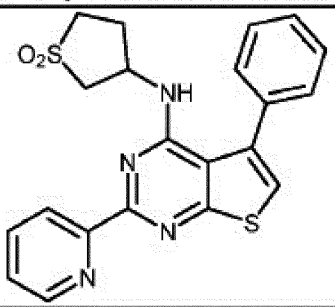
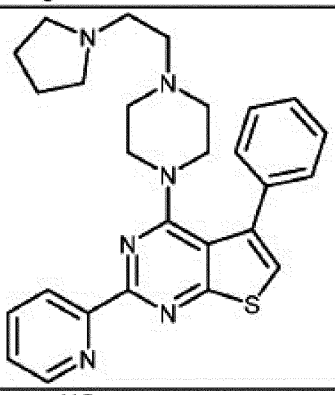
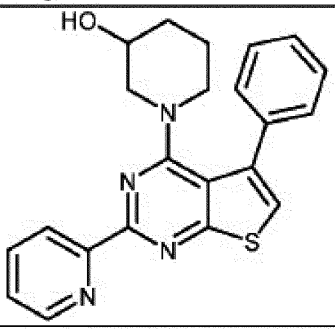
	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	F
	A	

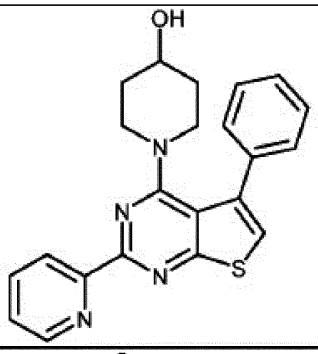
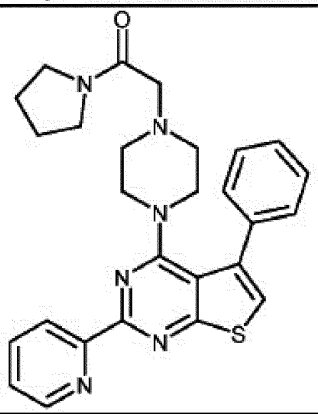
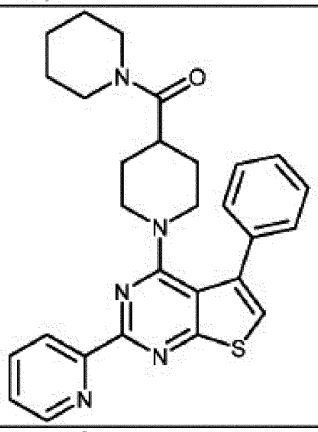
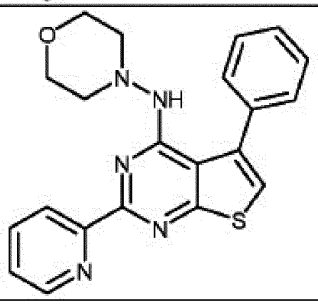
	D	G
	C	
	A	
	D	

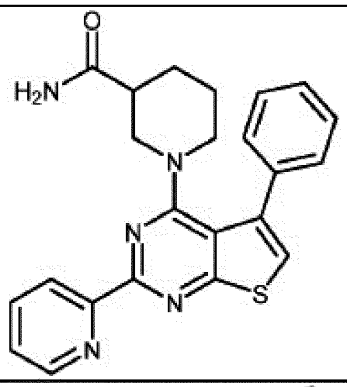
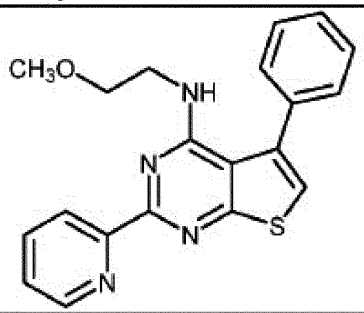
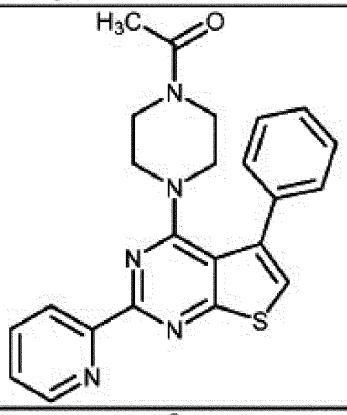
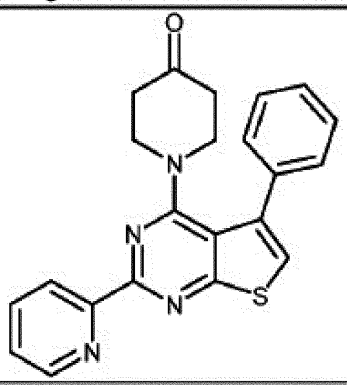
	A	
	A	
	B	
	B	

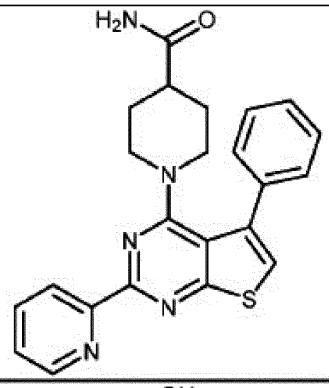
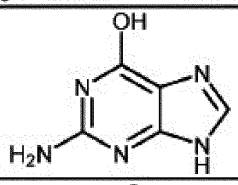
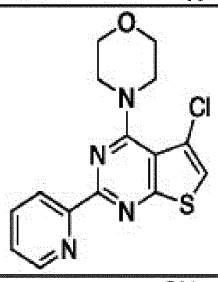
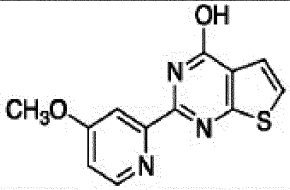
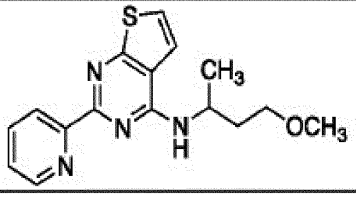
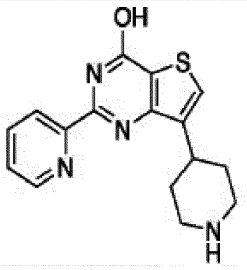
	D	G
	A	
	A	
	A	

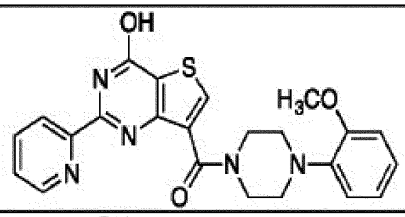
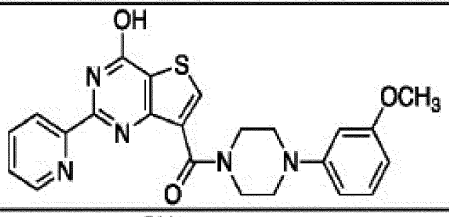
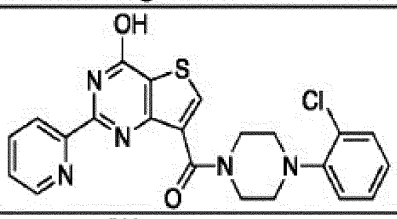
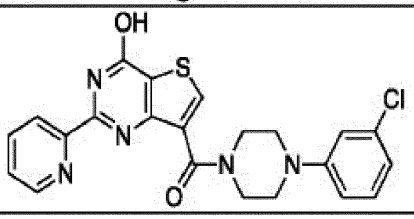
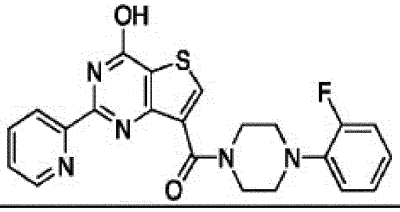
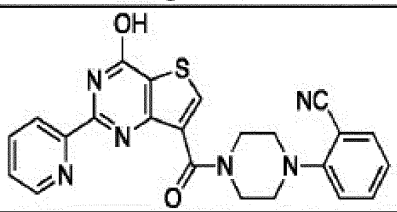
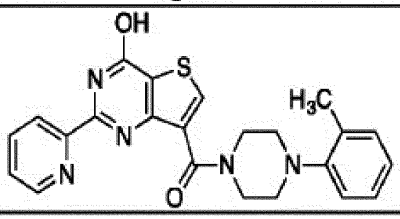
	B	
	B	
	B	
	B	

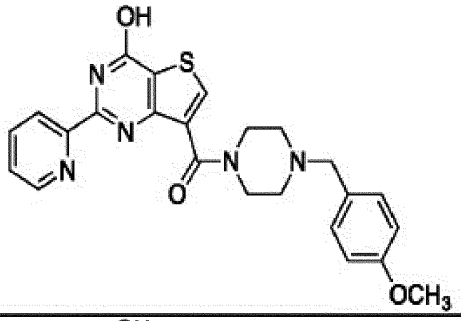
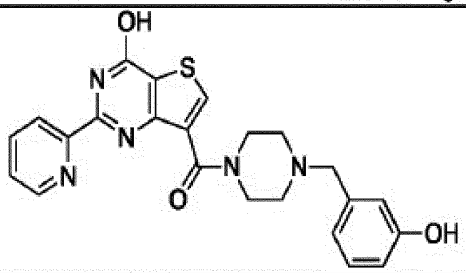
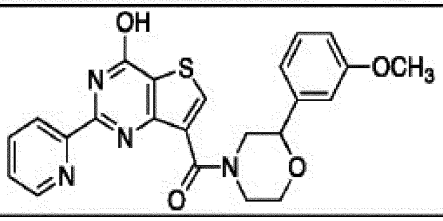
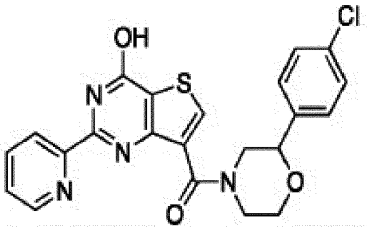
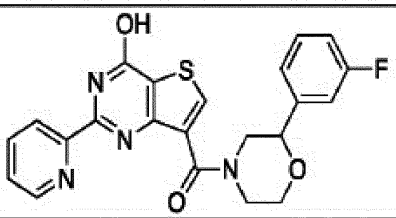
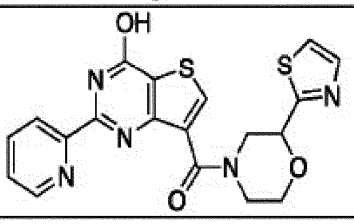
	A	
	A	
	D	
	C	

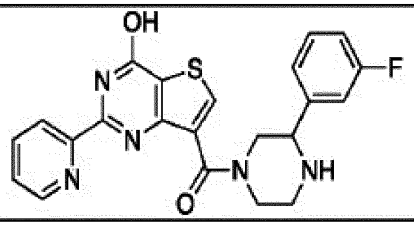
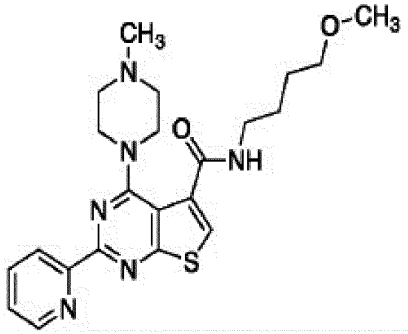
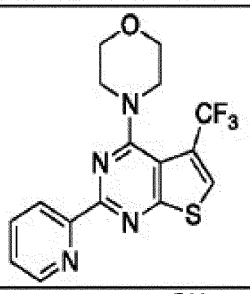
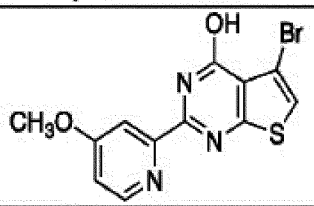
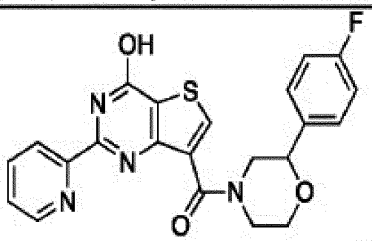
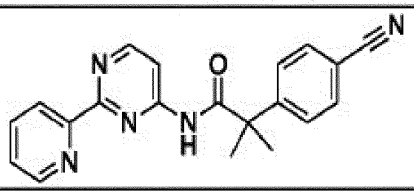
	A	
	A	
	A	
	A	

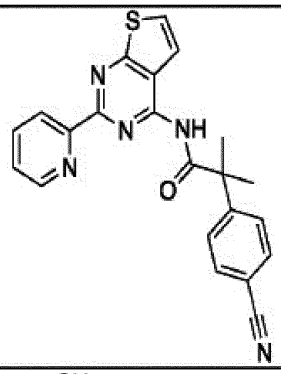
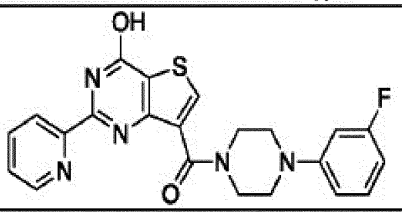
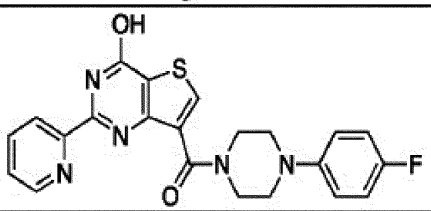
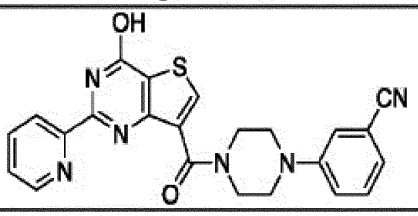
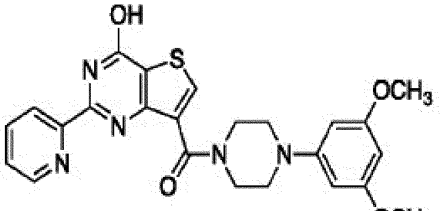
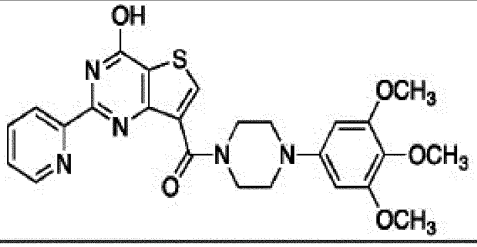
	A	
	D	
	B	
	B	

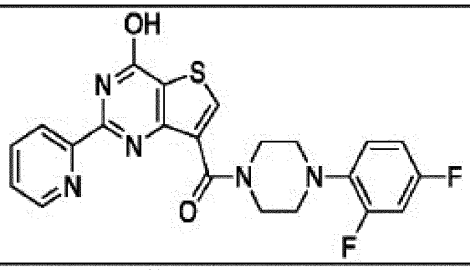
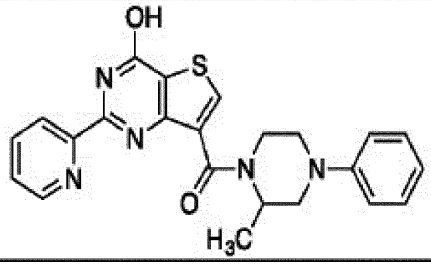
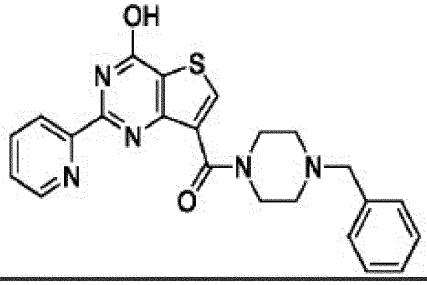
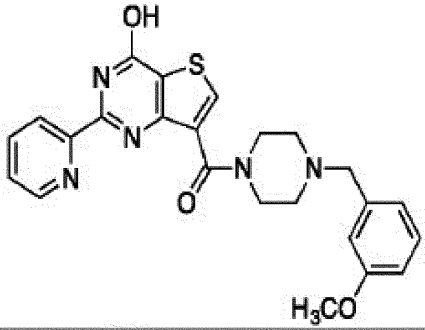
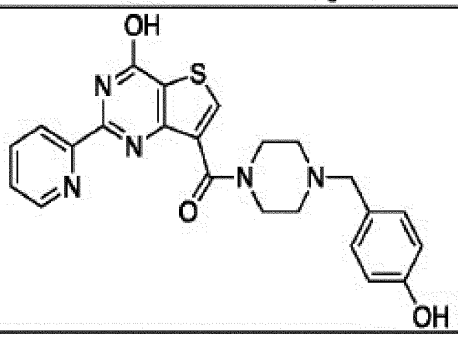
	A	
	A	
	A	
	C	E
	B	
 2 HCl	A	

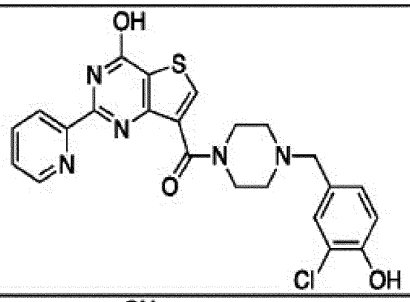
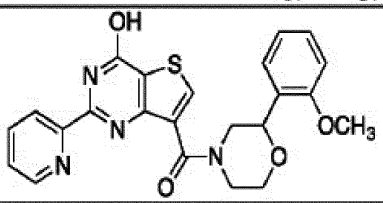
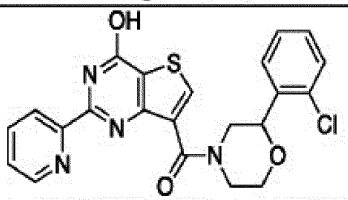
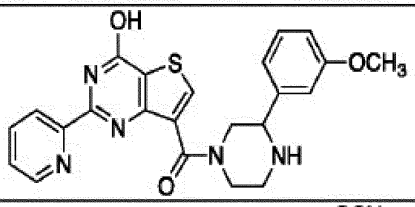
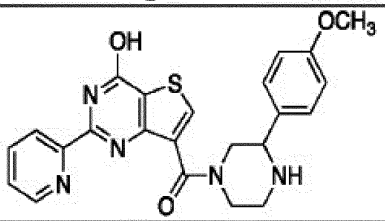
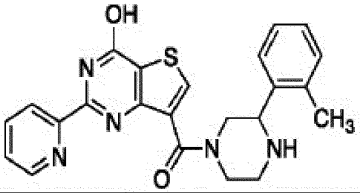
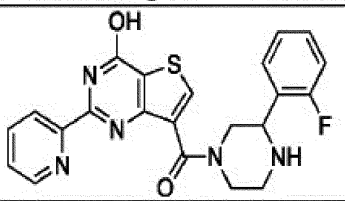
	A	
	D	E
	A	
	B	
	A	
	A	
	B	E

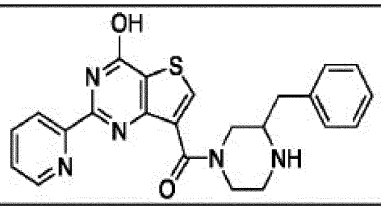
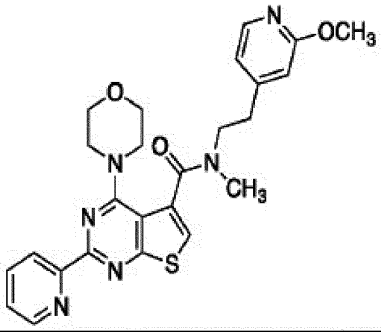
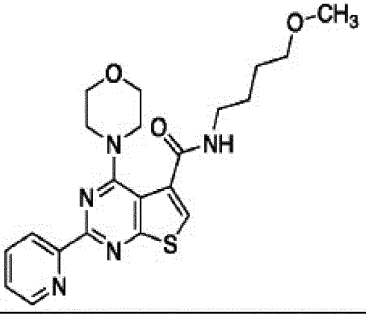
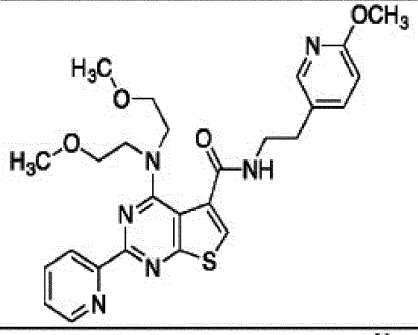
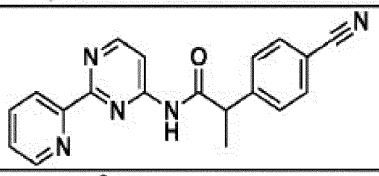
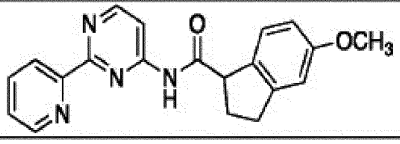
	A	
	C	E
	A	
	A	
	A	E
	B	E

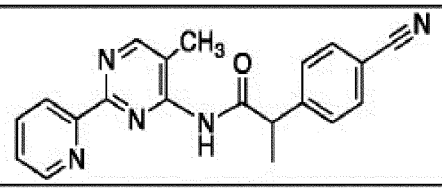
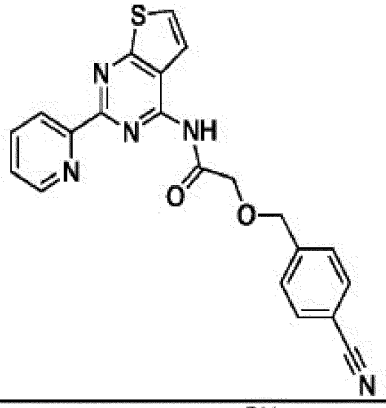
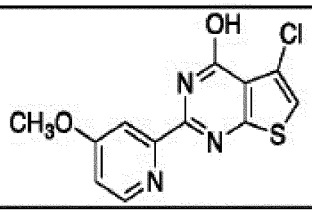
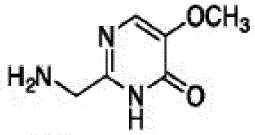
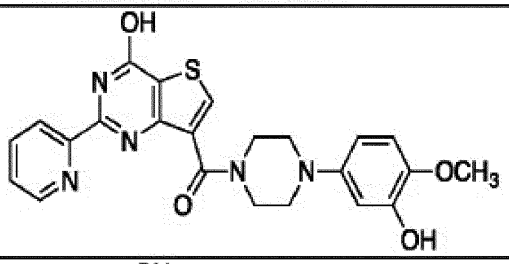
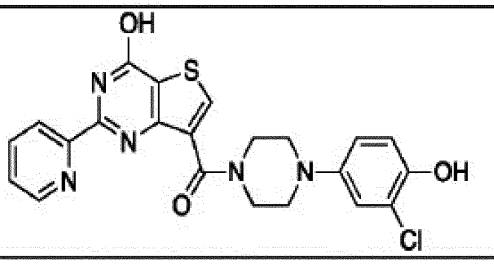
	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	
	B	

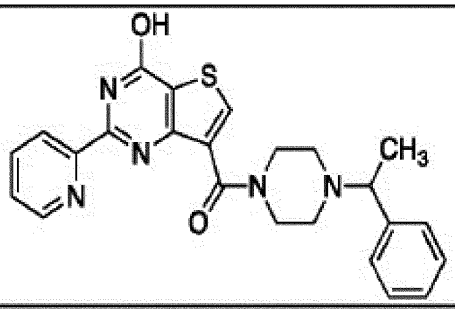
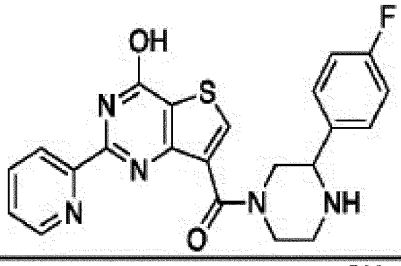
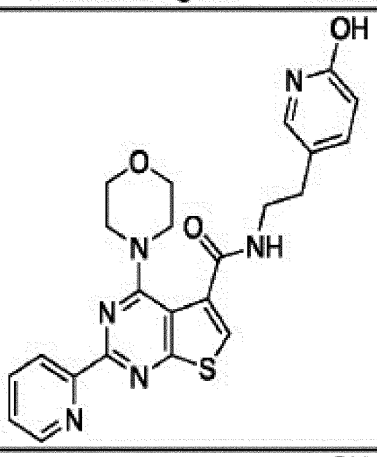
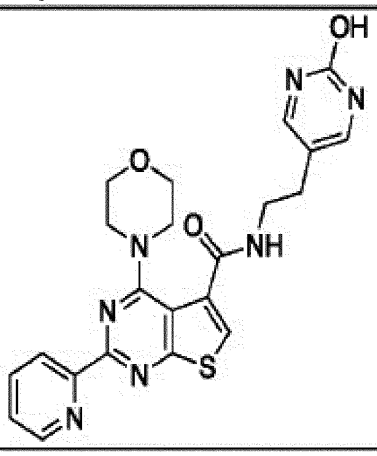
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

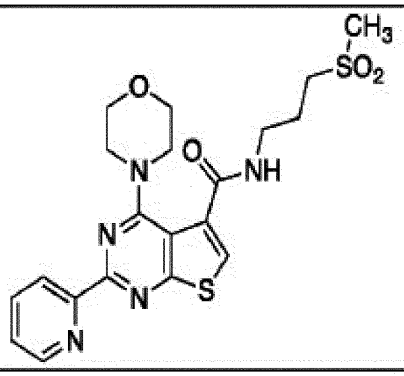
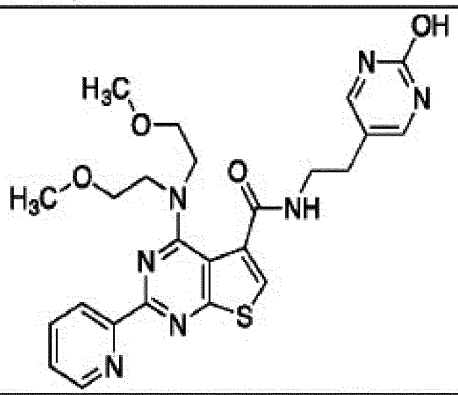
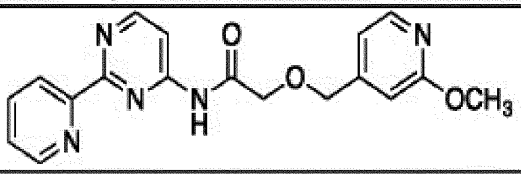
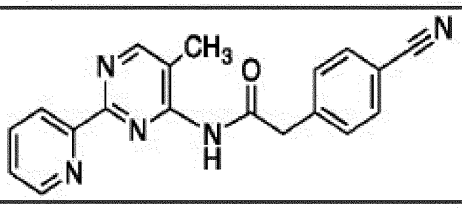
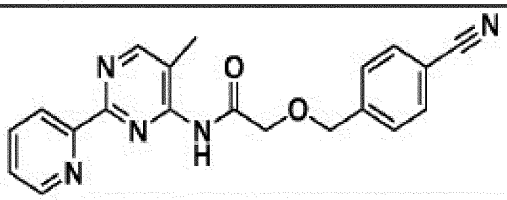
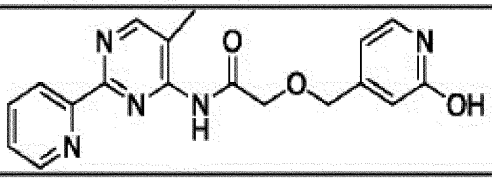
	A	
	C	E
	A	
	B	
	B	

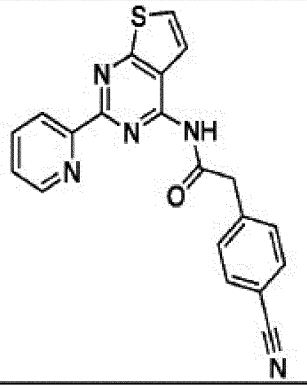
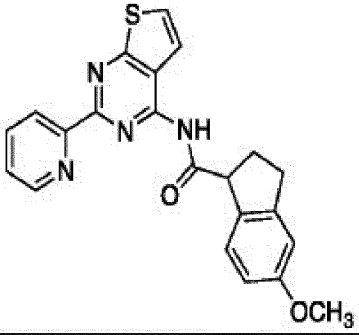
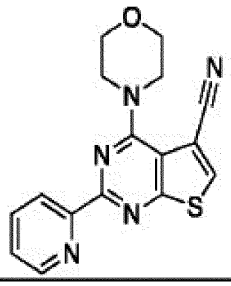
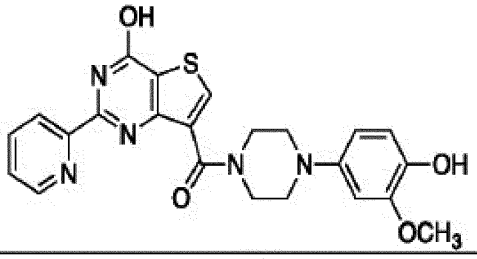
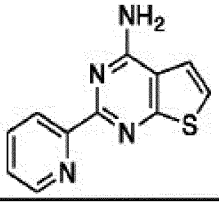
	B	
	A	
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	

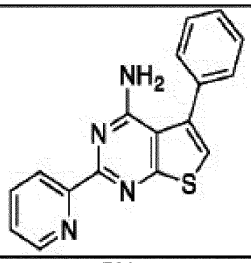
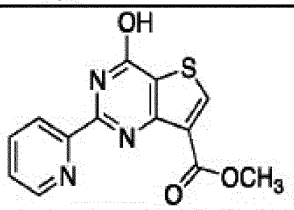
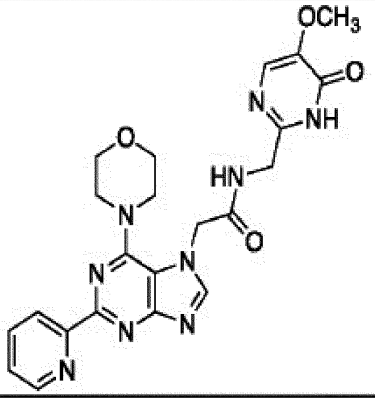
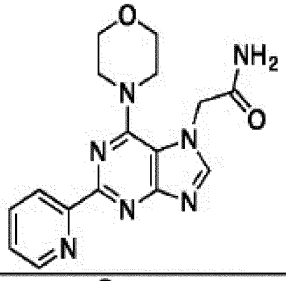
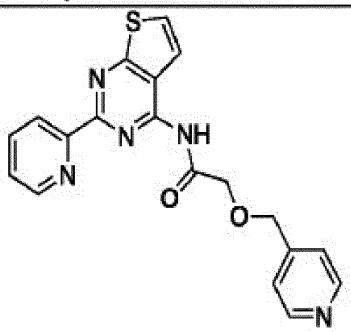
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

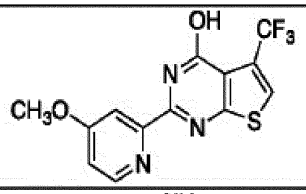
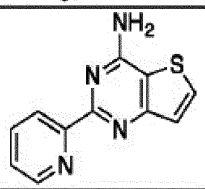
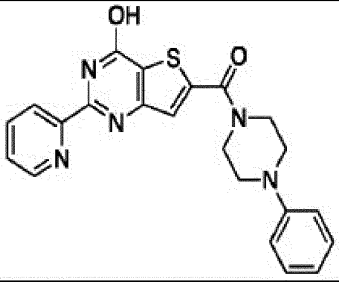
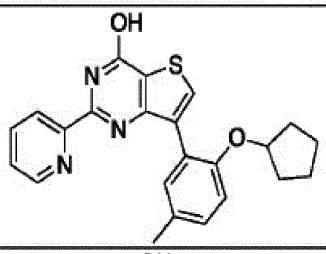
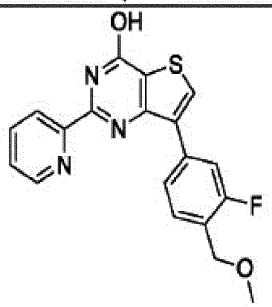
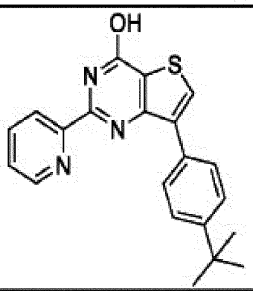
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

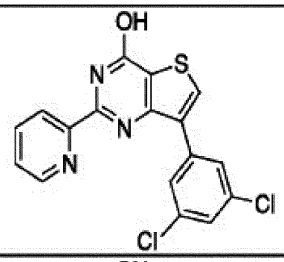
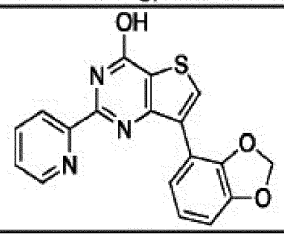
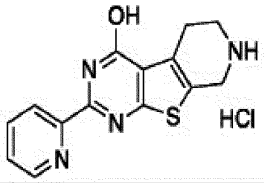
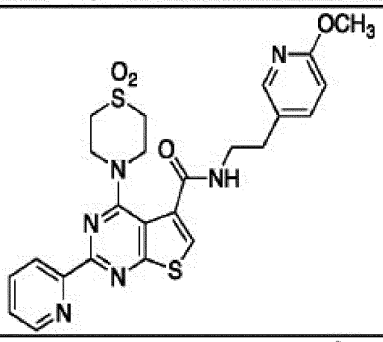
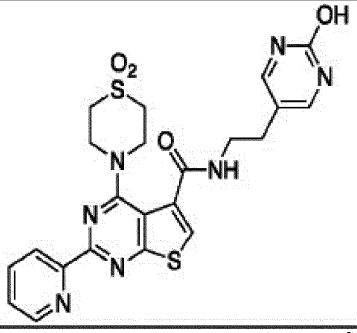
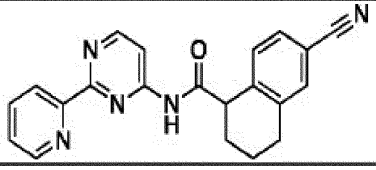
	A	
	A	
	A	
	B	

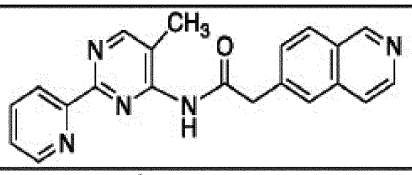
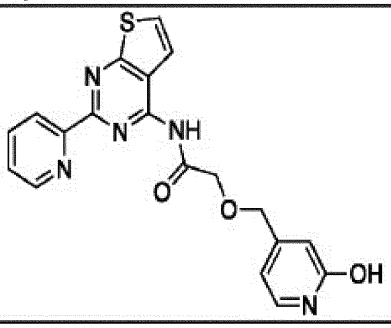
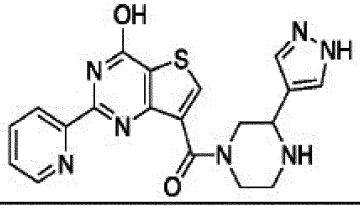
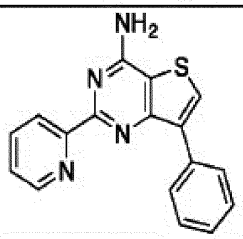
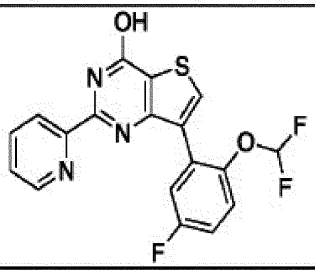
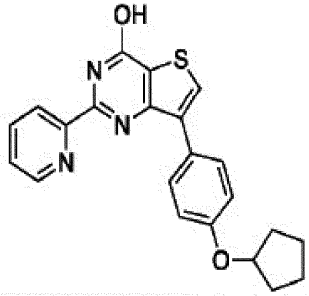
	B	
	B	
	B	
	C	
	A	
	B	

	D	
	A	
	A	
	B	
	A	

	A	
	B	
	A	
	A	
	A*	

	A*	
	A*	
	A*	
	B*	
	D*	G
	D*	G

	A*	E
	D*	H
	B*	
	A*	
	A*	
	A*	

	B*	
	A*	
	B*	
	B*	
	A*	
	B*	

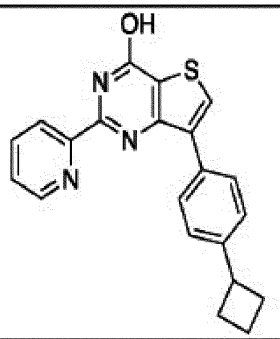
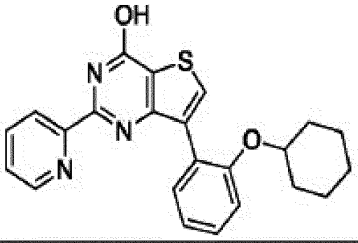
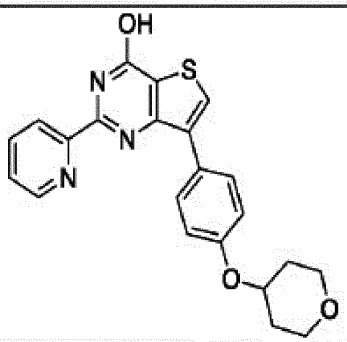
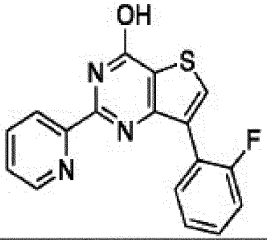
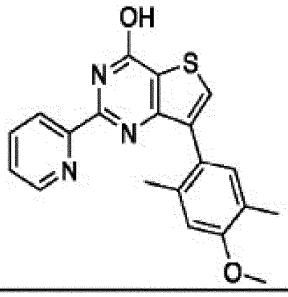
10

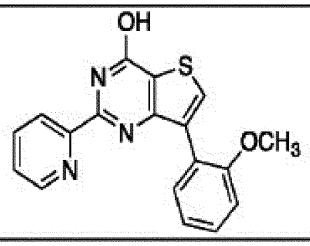
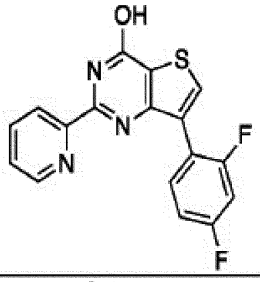
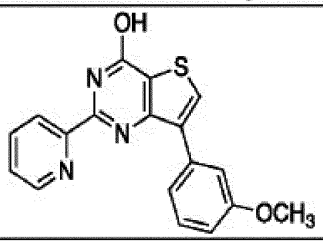
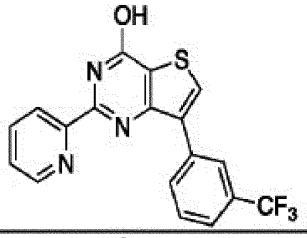
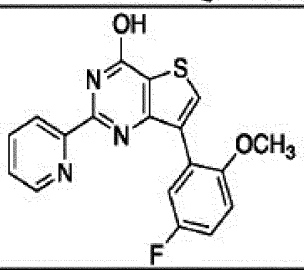
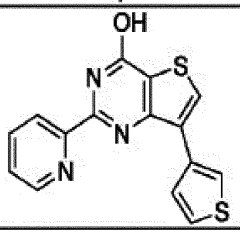
20

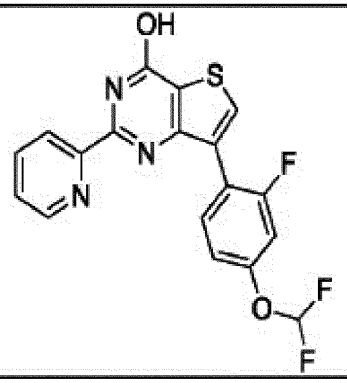
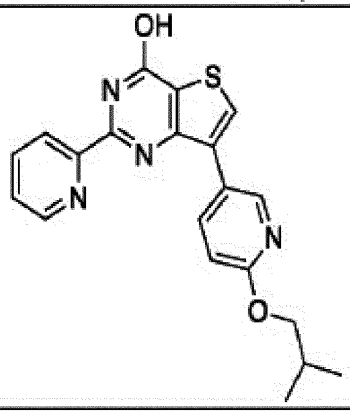
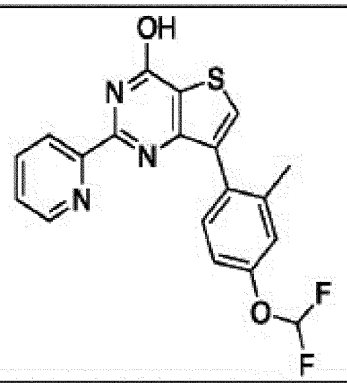
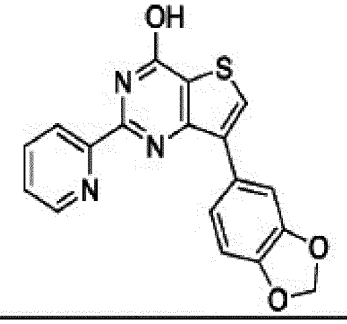
30

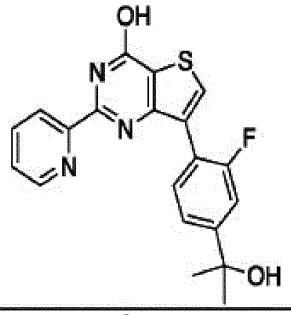
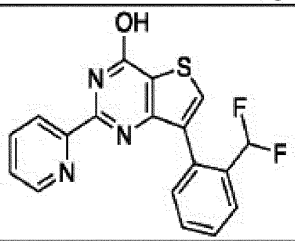
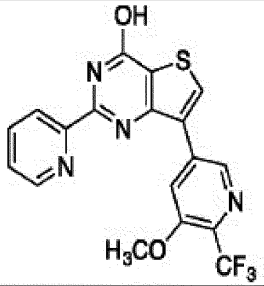
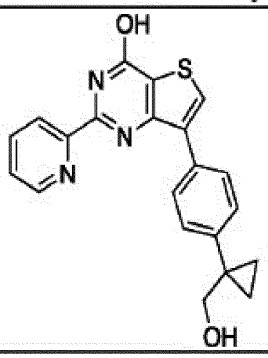
40

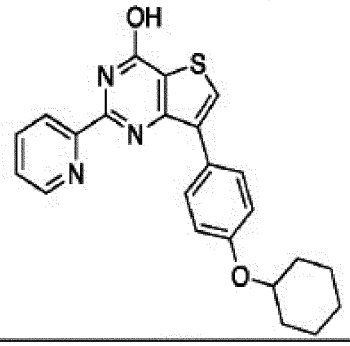
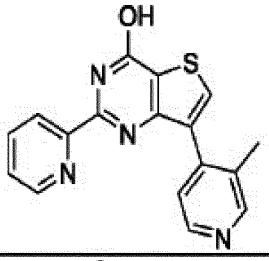
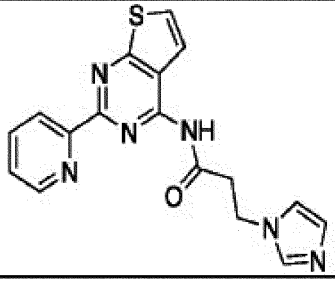
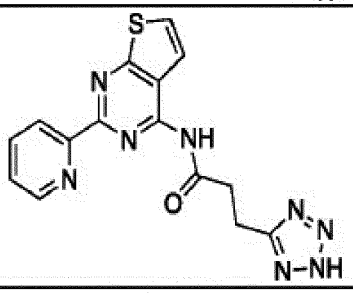
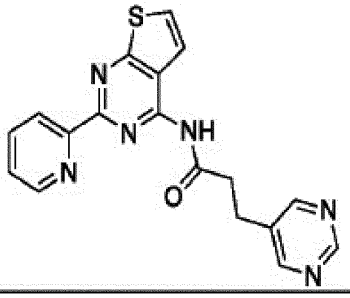
50

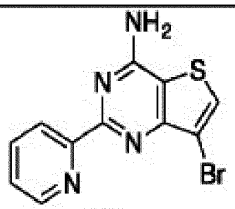
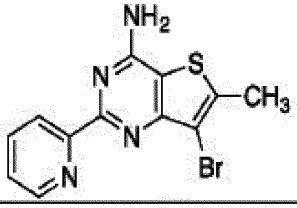
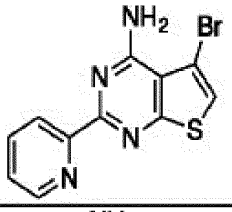
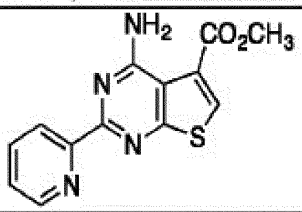
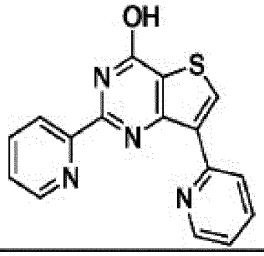
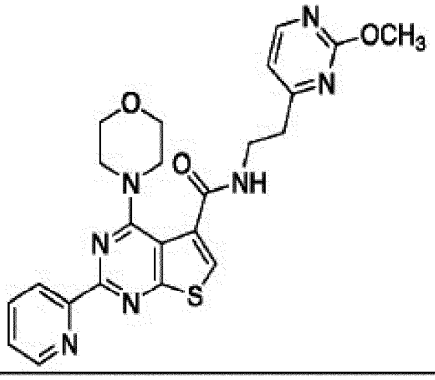
	C*	
	A*	
	A*	
	D*	G
	A*	

	A*	
	D*	G
	A*	
	D*	H
	B*	
	D*	H

	C*	
	C*	
	A*	
	D*	

	D*	
	D*	
	D*	
	A*	
	C*	

	B*	
	A*	
	A*	
	B*	
	A*	

	B*	
	A*	
	A*	
	B*	
	D*	
	B*	

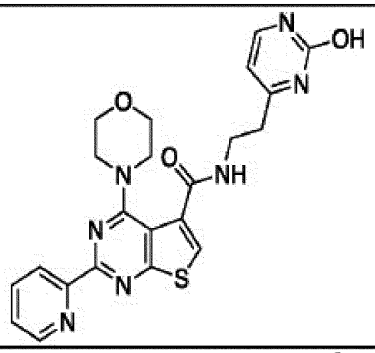
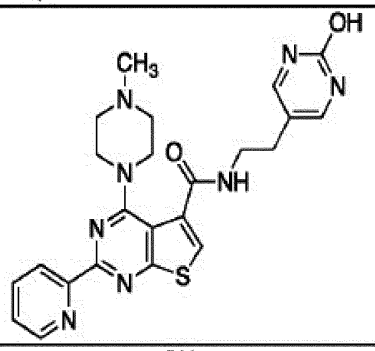
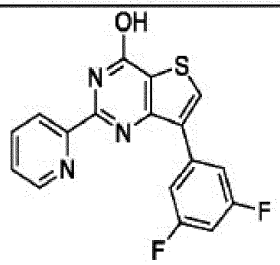
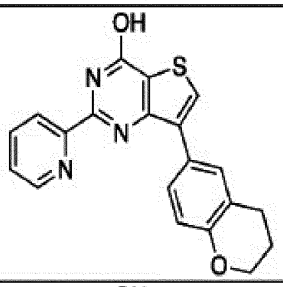
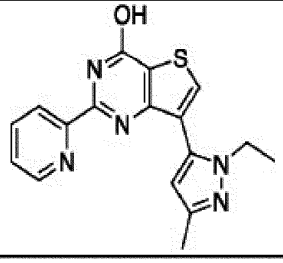
10

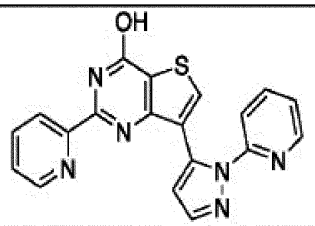
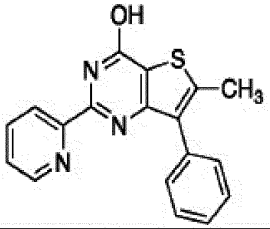
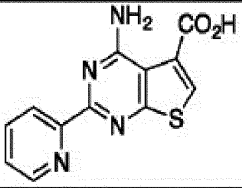
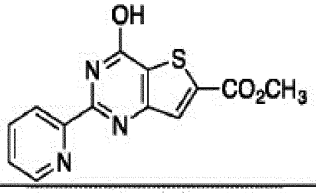
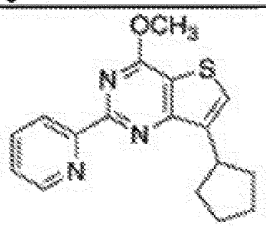
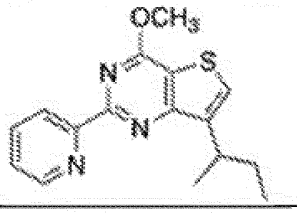
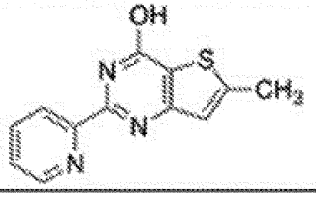
20

30

40

50

	A*	
	B*	
	D*	
	D*	
	A*	

	A*	
	D*	
	A*	
	B*	
	A*	
	B*	
	B*	

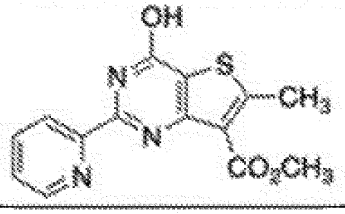
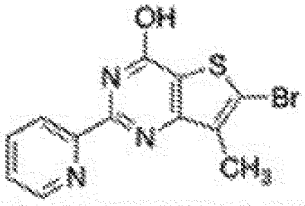
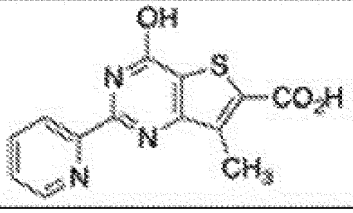
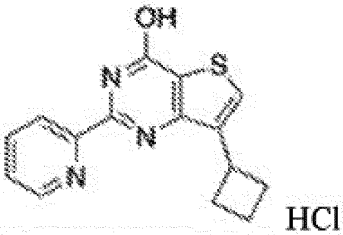
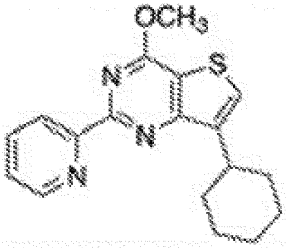
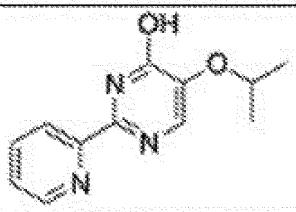
10

20

30

40

50

	A*	
	A*	
	B*	
	D*	
	A*	
	A*	

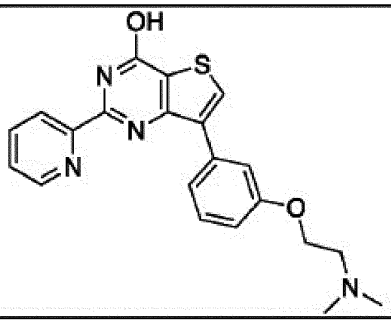
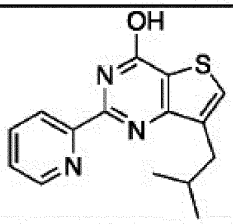
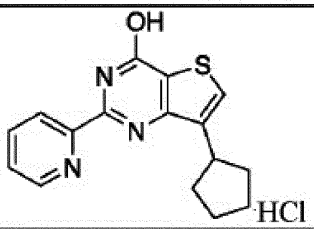
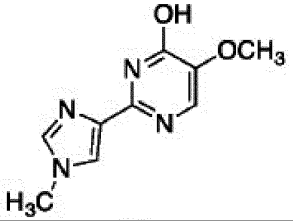
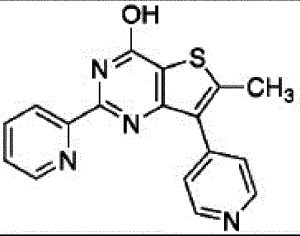
10

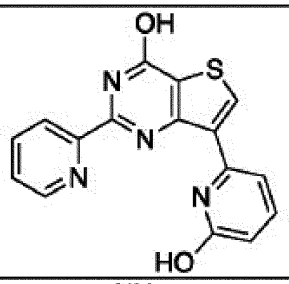
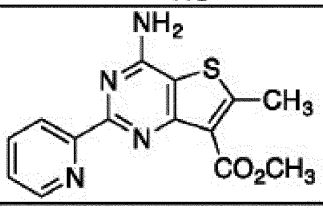
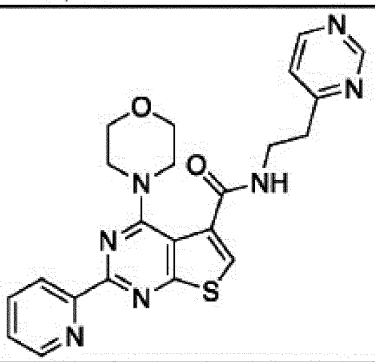
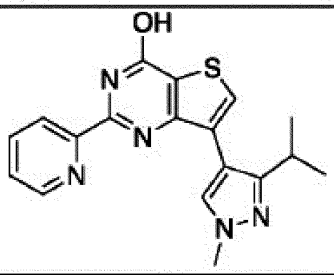
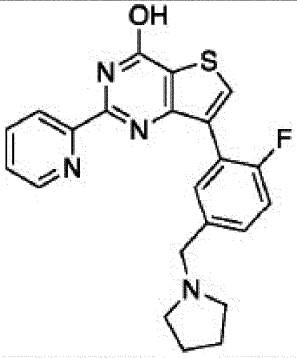
20

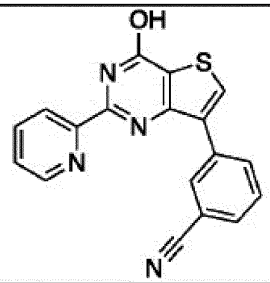
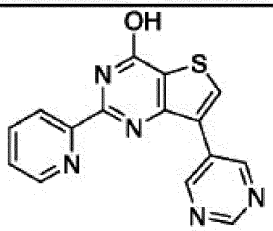
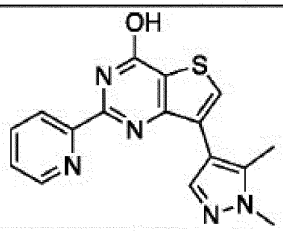
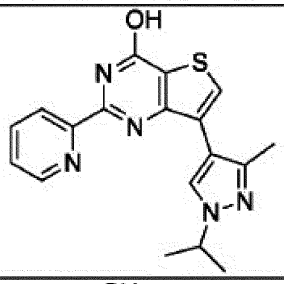
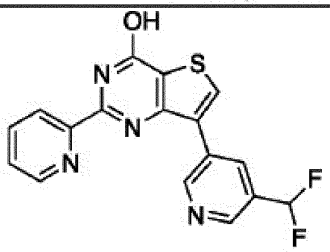
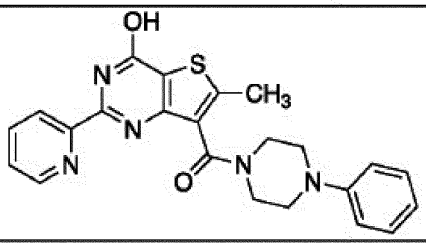
30

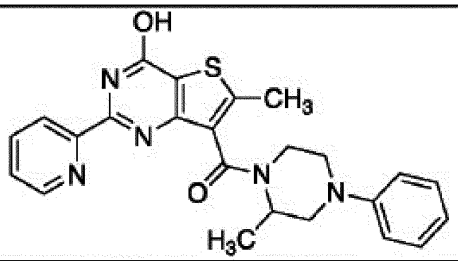
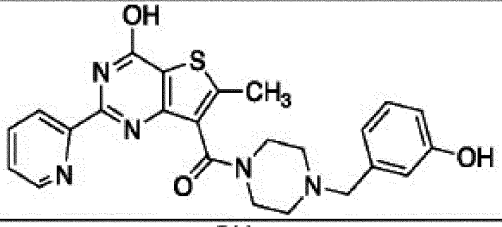
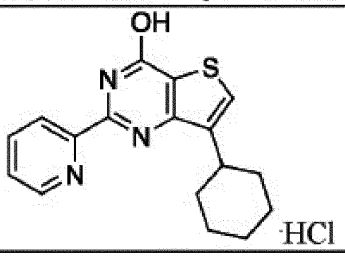
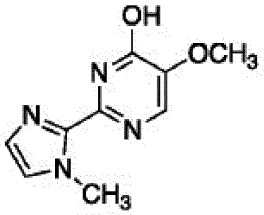
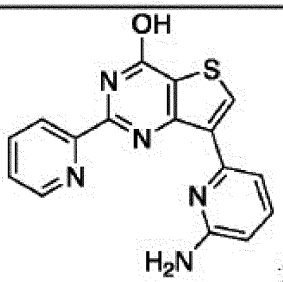
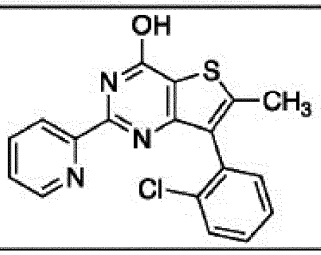
40

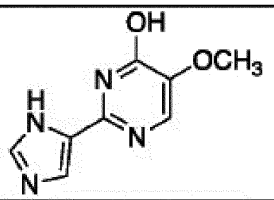
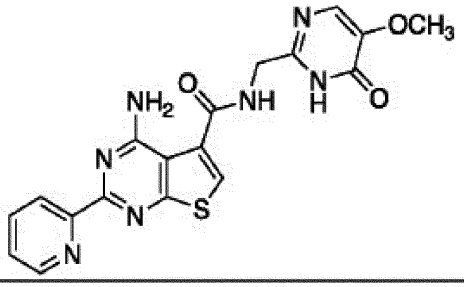
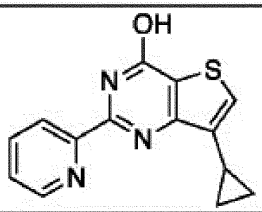
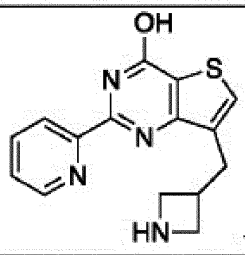
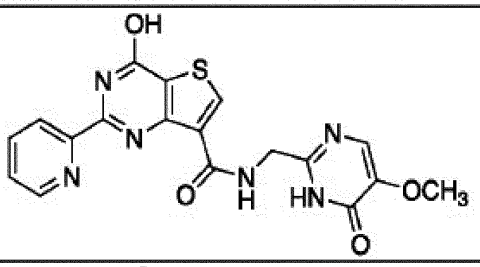
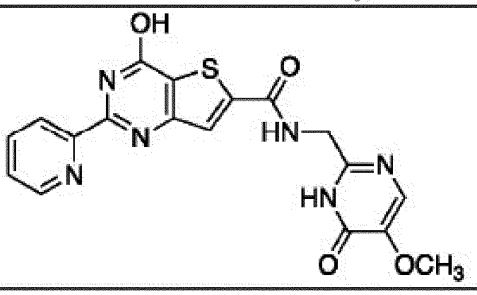
50

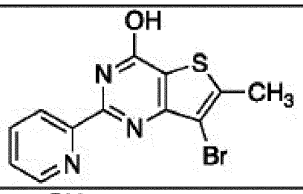
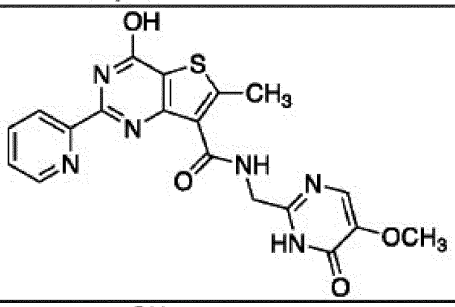
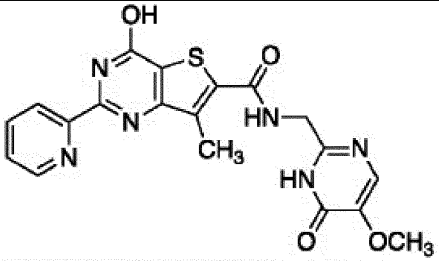
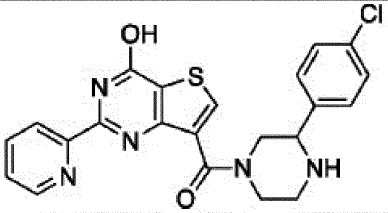
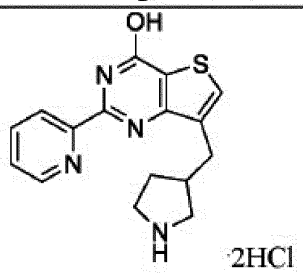
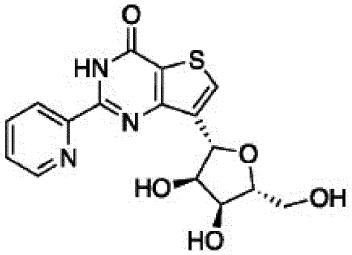
	D*	
	D*	
	D*	
	D*	
	C*	
	C*	

	C*	
	B*	
	0*	
	0*	
	0*	

	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	A*	

	A*	
	B*	
 ·HCl	B*	
	B*	
 ·2HCl	C*	
	D*	

	A*	
	B*	
	C*	
 ·2HCl	0*	
	0*	
	C*	

	D*	
	0*	
	0*	
	0*	
	A*	
	A*	

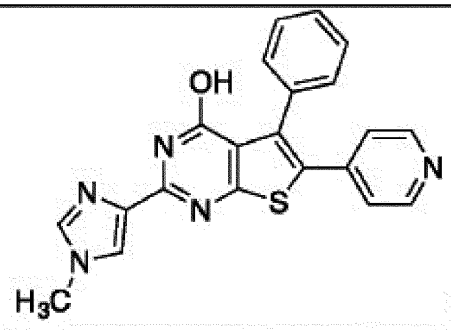
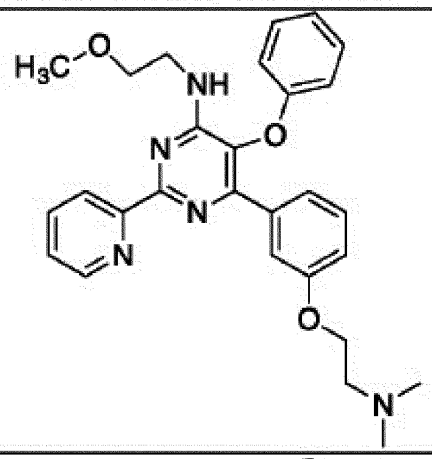
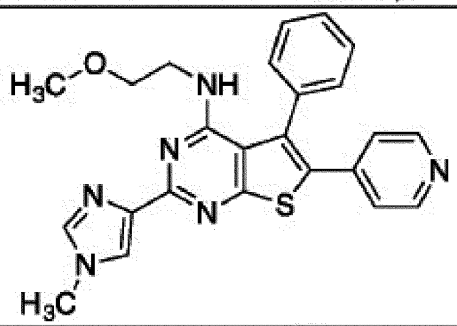
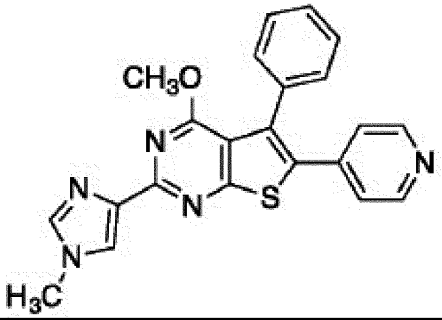
10

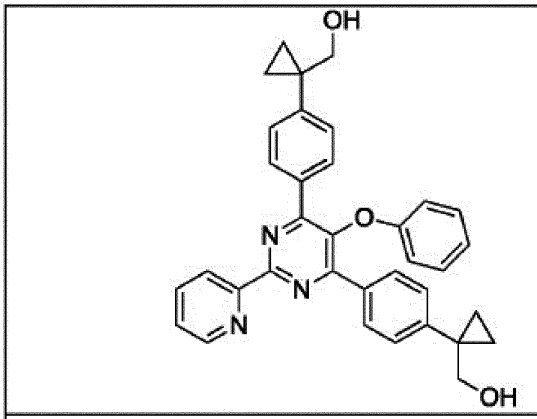
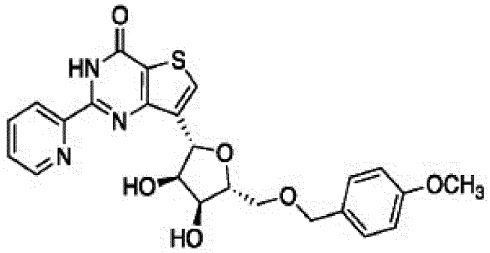
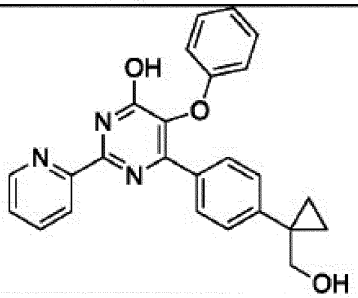
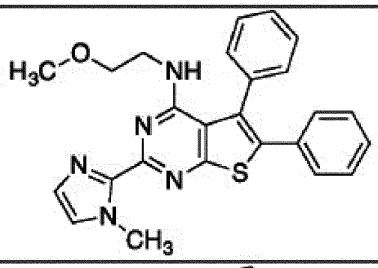
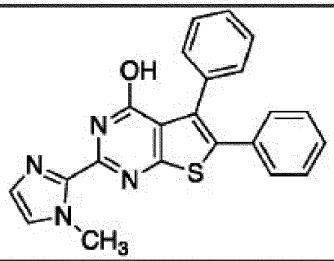
20

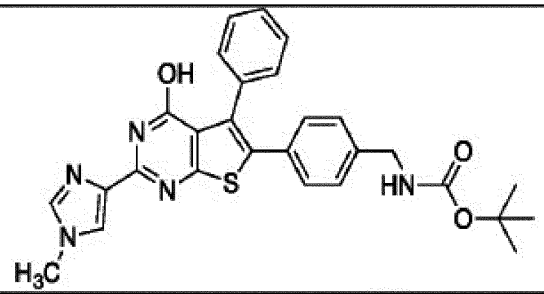
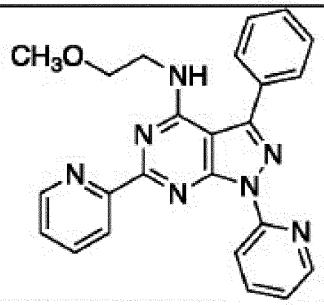
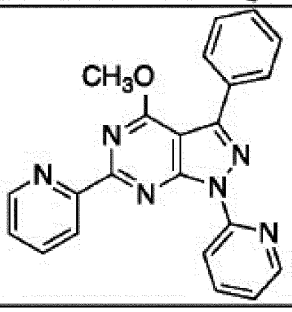
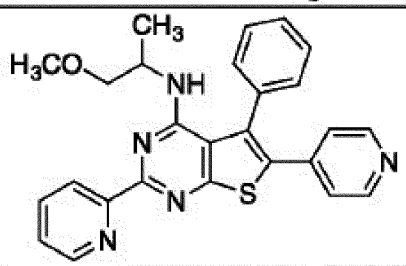
30

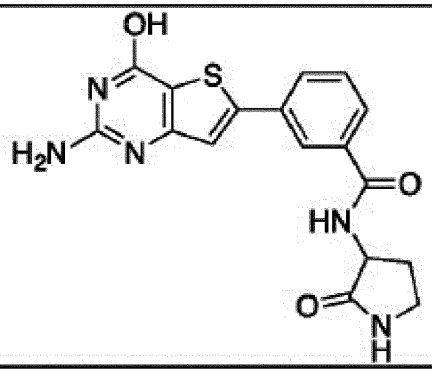
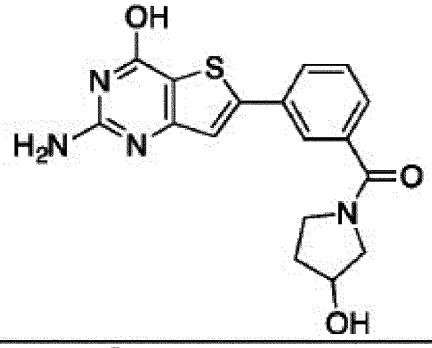
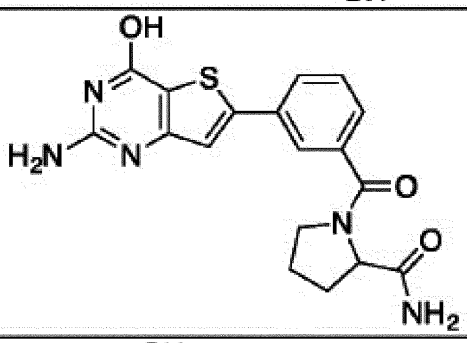
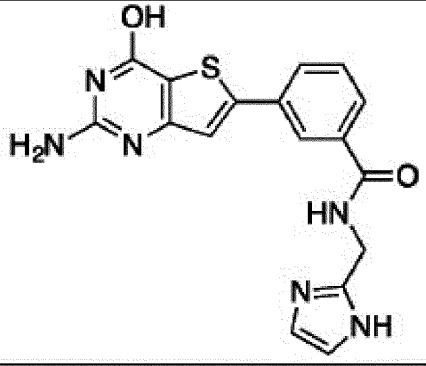
40

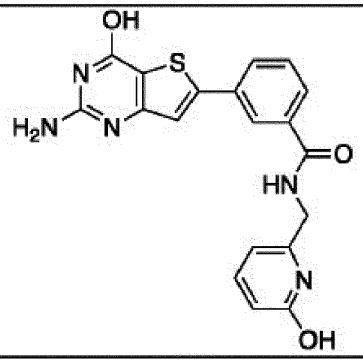
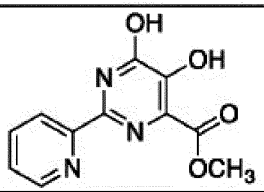
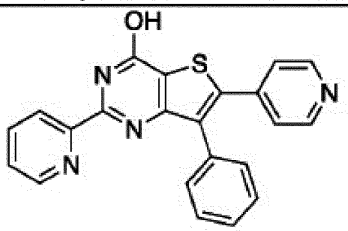
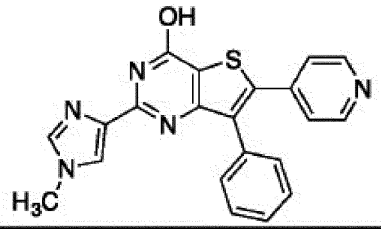
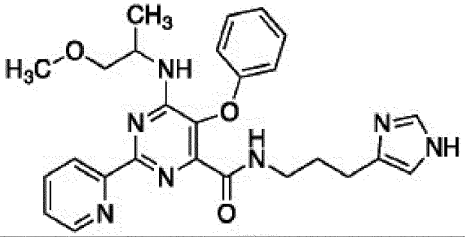
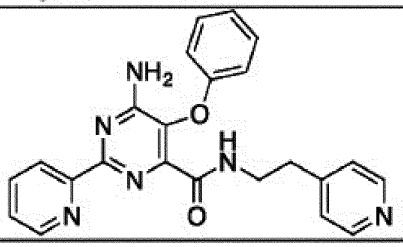
50

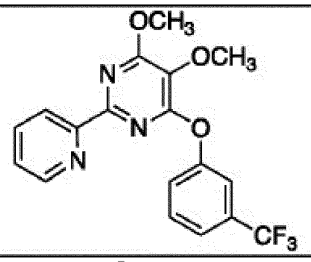
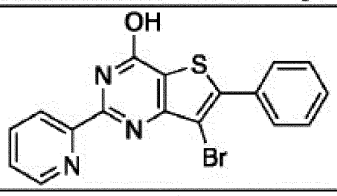
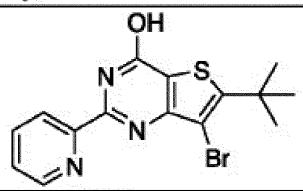
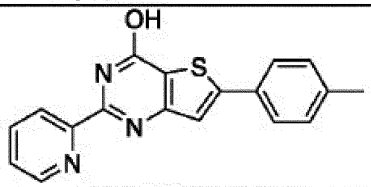
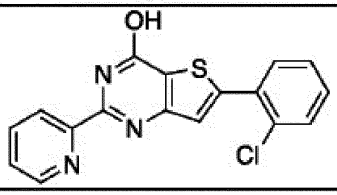
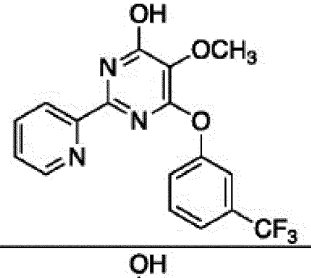
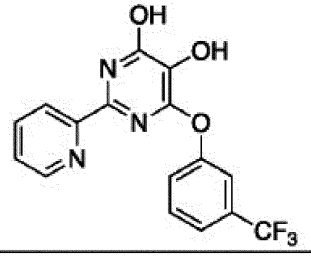
 2HCl	B*	
	B*	
	0*	
	A*	

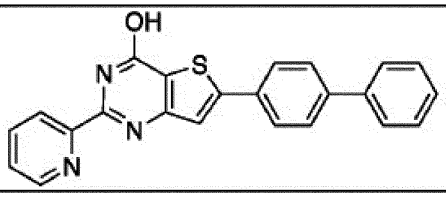
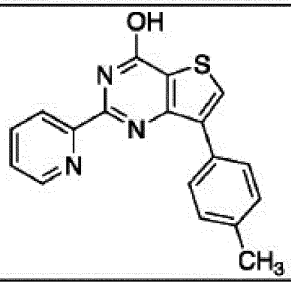
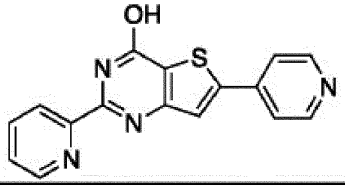
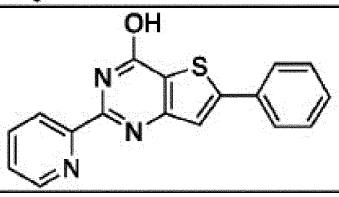
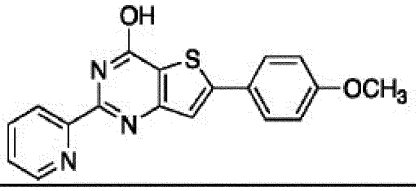
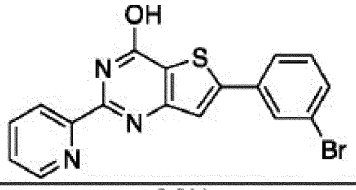
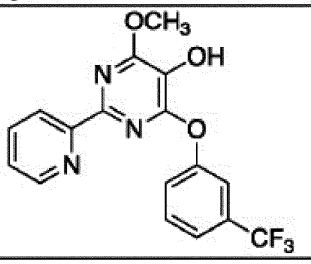
	C*	
	0*	
	A*	
	D*	
	0*	

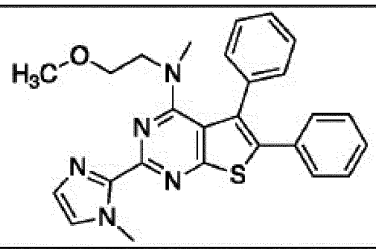
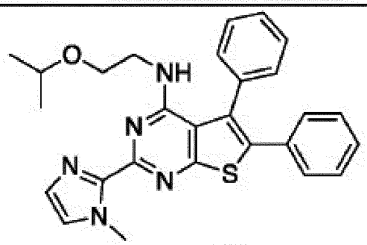
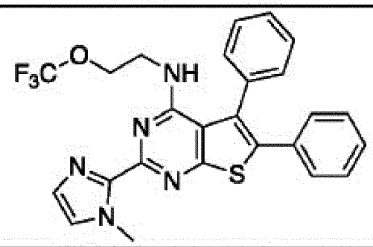
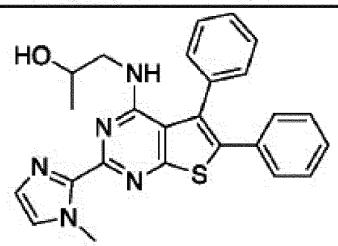
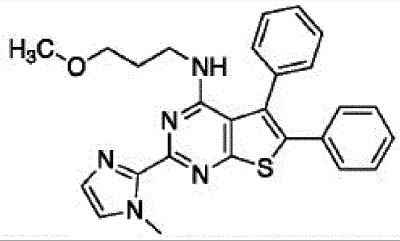
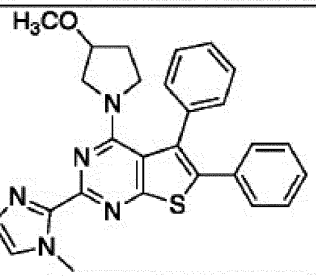
	0*	
	A*	
	0*	
	B*	
	0*	

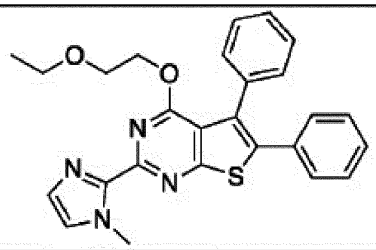
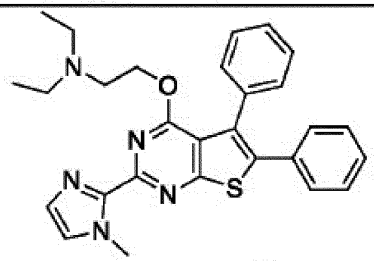
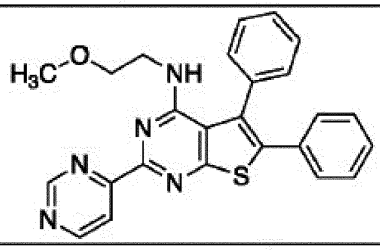
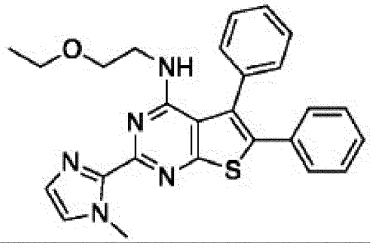
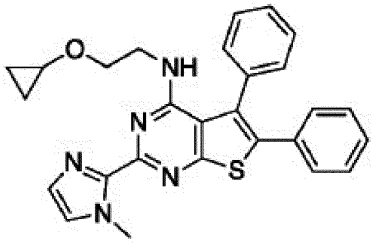
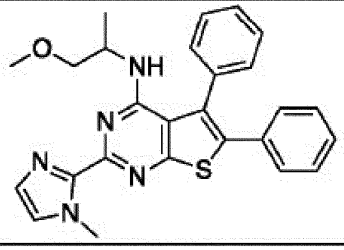
	0*	
	0*	
	A*	
	0*	

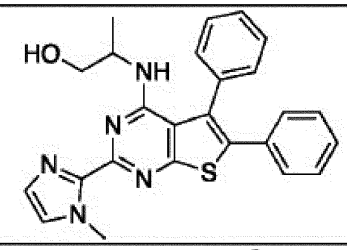
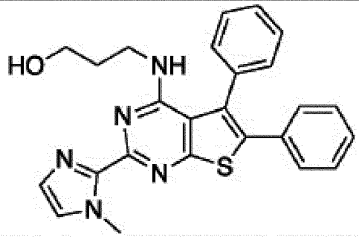
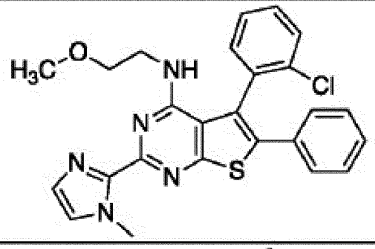
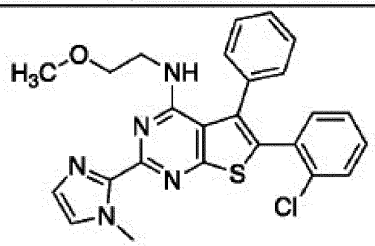
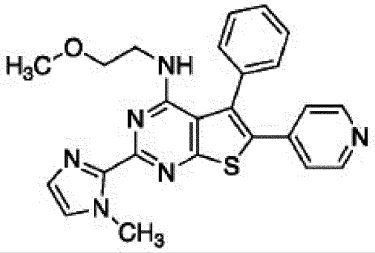
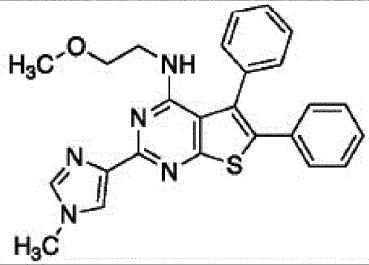
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	A*	
	A*	

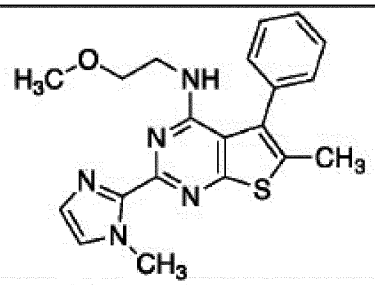
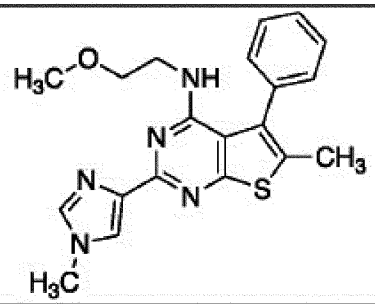
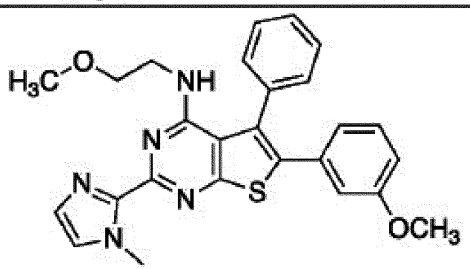
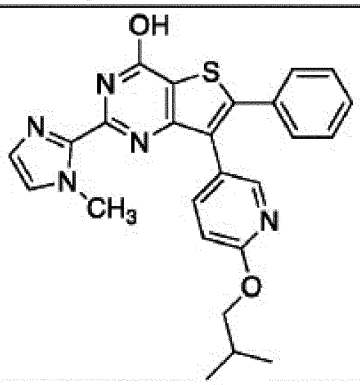
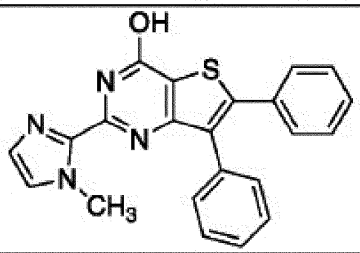
	0*	
	0*	
	A*	
	D*	
	A*	
	A*	
	A*	

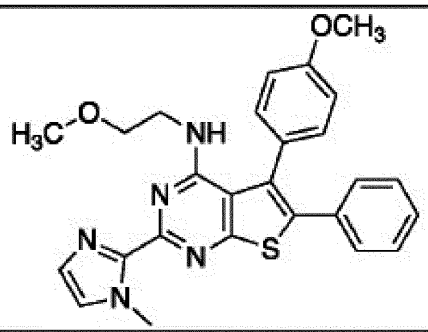
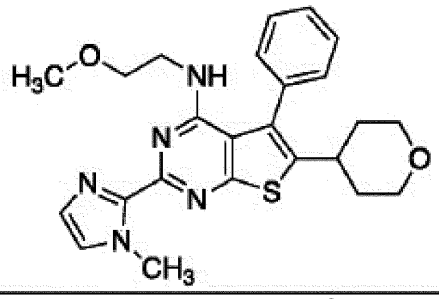
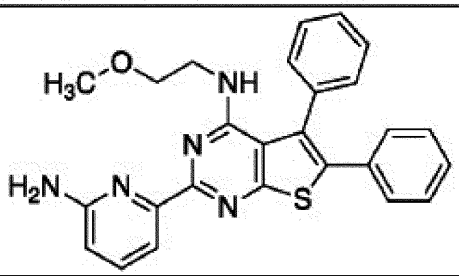
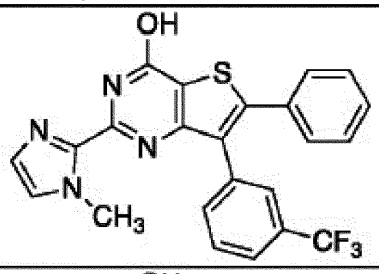
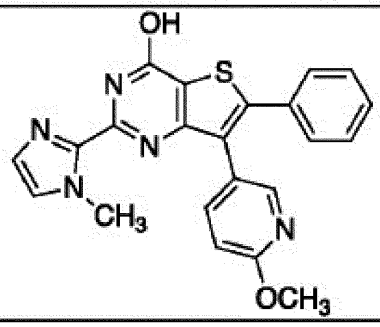
	B*	
	A*	
	0*	
	B*	
	A*	
	B*	
	A*	

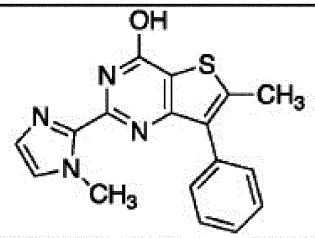
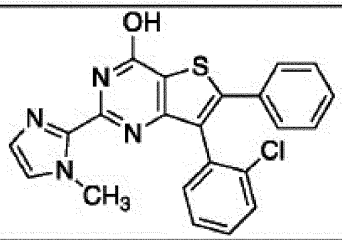
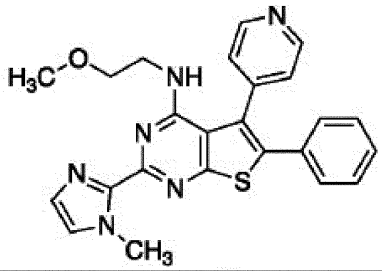
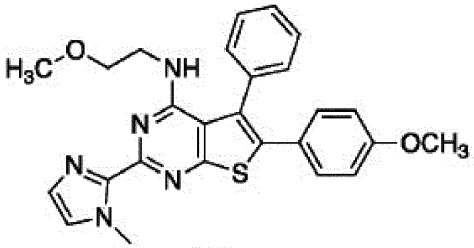
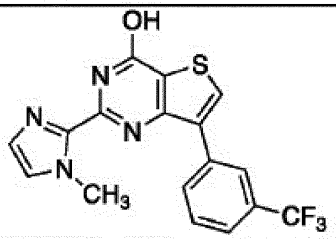
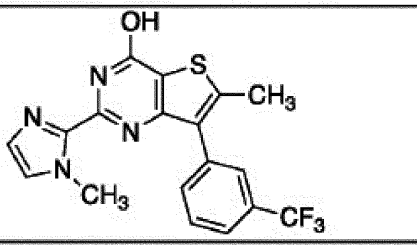
	D*	
	D*	
	D*	
	A*	
	D*	
	D*	

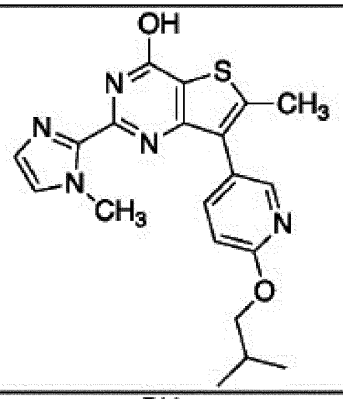
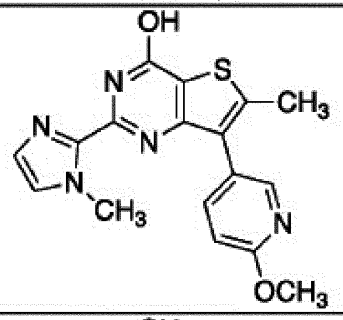
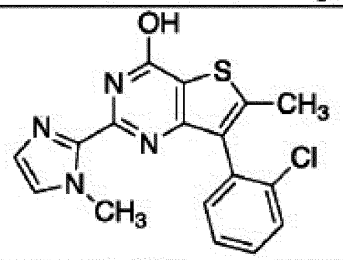
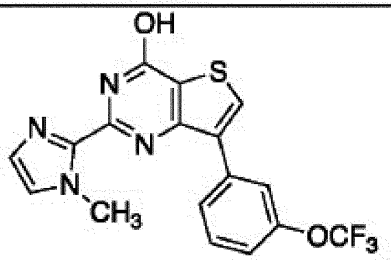
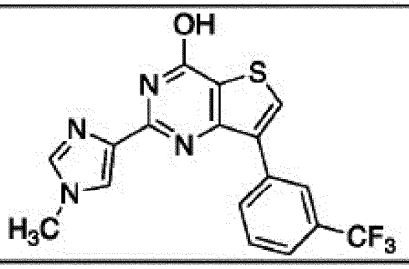
	0*	
	D*	
	A*	
	D*	
	D*	
	D*	

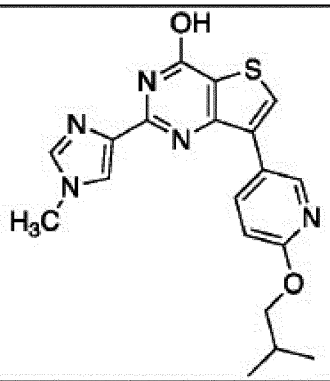
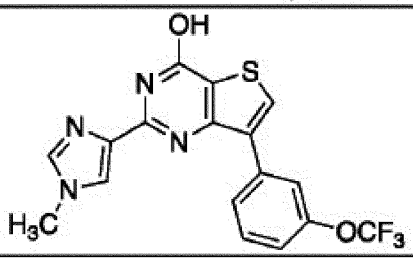
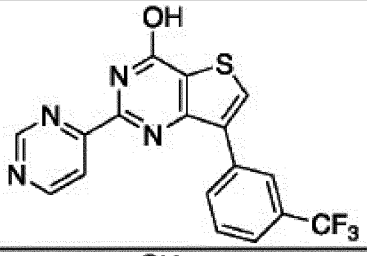
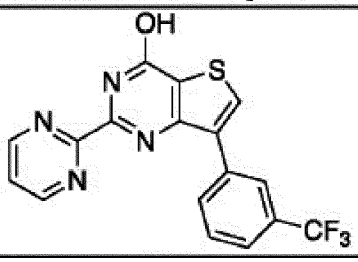
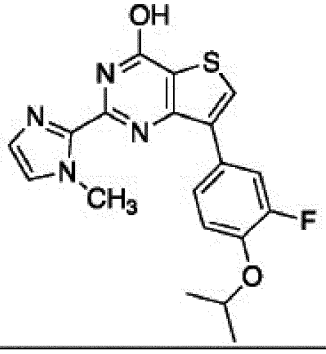
	B*	
	A*	
	D*	
	D*	
	0*	
	D*	

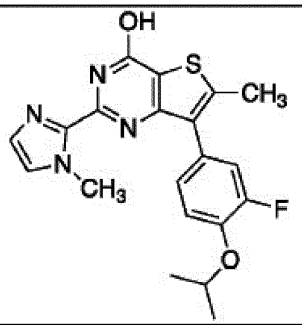
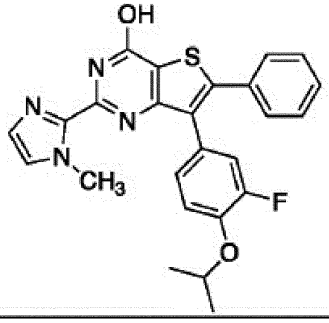
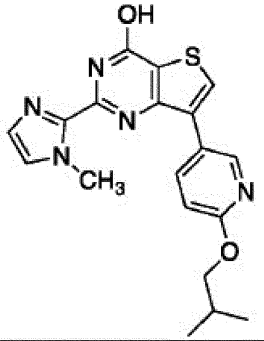
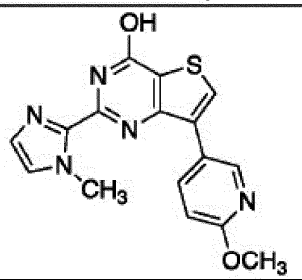
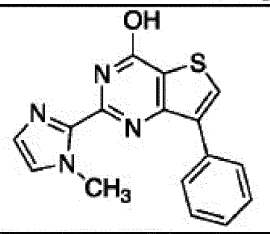
	C*	
	B*	
	D*	
	C*	
	C*	

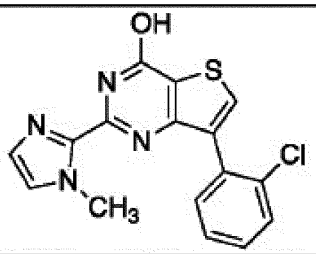
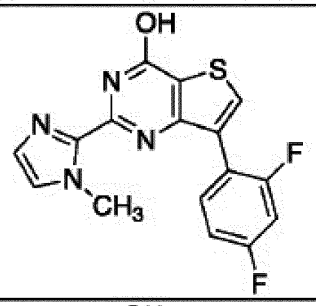
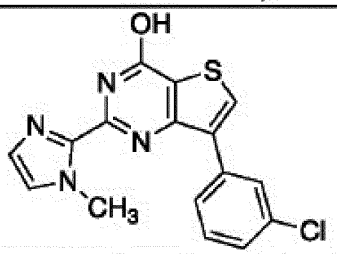
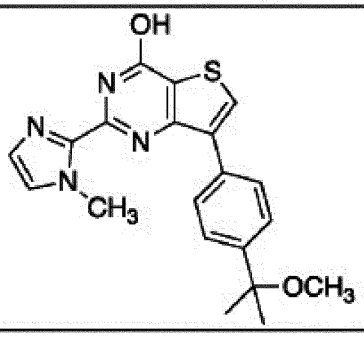
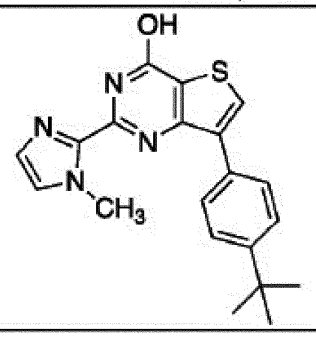
	D*	
	C*	
	C*	
	0*	
	C*	

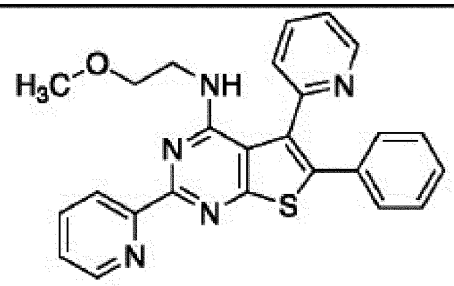
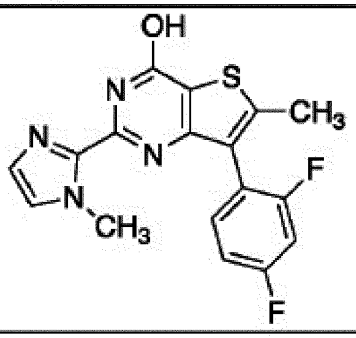
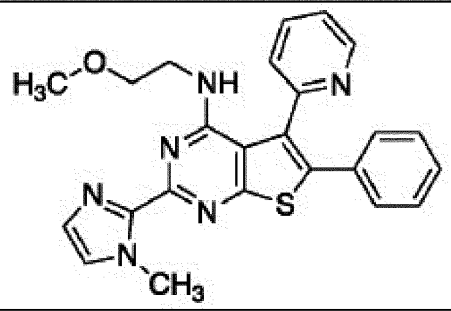
	0*	
	C*	
	B*	
	C*	
	B*	
	A*	

	B*	
	B*	
	A*	
	B*	
	A*	

	A*	
	A*	
	A*	
	A*	
	B*	

	B*	
	B*	
	B*	
	C*	
	D*	

	B*	
	0*	
	B*	
	B*	
	B*	

	0*	
	0*	
	C*	

*＝１０μＭで試験した。
Ａ＝１～２５％の阻害、Ｂ＝２５～５０％の阻害、Ｃ＝５１～７５％の阻害、Ｄ＝７６～１００％の阻害。
Ｅ＝＞３０μＭのＩＣ$_{50}$、Ｆ＝１１～３０μＭのＩＣ$_{50}$、Ｇ＝２～１０μＭのＩＣ$_{50}$、Ｈ＝＜２μＭのＩＣ$_{50}$。

【１００１】
実施例３
細胞増殖アッセイのプロトコル
細胞株：腫瘍由来膵臓癌細胞株ＭＩＡ－ＰＡＣＡ２をＡＴＣＣから購入し、ペニシリン（１００Ｕ／ｍＬ）、ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）、及び１０％の熱不活性化ＦＢＳが補填された完全なＤＭＥＭ－高グルコース培地において３７℃で５％のＣＯ２の加湿インキュベータ内で増殖させる。
【１００２】
方法：細胞を９６ウェルプレートに１０００細胞／ウェルの密度で播種し、一晩飢餓させ、翌日、試験される小分子を細胞に０．３％のＤＭＳＯと共に３０μＭの最終濃度で添加してから３時間後に１０％のＦＢＳを添加する。血清添加後、細胞を５％のＣＯ２の加湿インキュベータ内で３７℃で６日間インキュベートする。ＩＣ$_{50}$値の決定のため、化合物の連続希釈液を同じ条件下で細胞に添加した。
【１００３】
アッセイ：インキュベート期間の終わりに、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（登録商標）ＡＱｕｅｏｕｓ Ｏｎｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ Ａｓｓａｙキット（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を使用

して製造業者の仕様に従って細胞培養物を試験する。簡潔には、２０μｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６ Ａｑｕｅｏｕｓ Ｏｎｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔを培養ウェルに直接添加し、続いて５％のＣＯ２の加湿インキュベータ内で３７℃で１～４時間インキュベートすることによってアッセイを実施する。インキュベート時間の終わりに、９６ウェルプレートリーダーＥｐｐｅｎｄｏｒｆ ＡＦ２２００で４９２ｎｍの吸光度を記録し、小分子依存性増殖阻害の程度を、血清細胞なしの値を１００％と想定する生データから計算する。

【１００４】

代替的アッセイ条件

細胞株：腫瘍由来膵臓癌細胞株ＭＩＡ－ＰＡＣＡ２をＡＴＣＣから購入し、ペニシリン（１００Ｕ／ｍＬ）、ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）、及び１０％の熱不活性化ＦＢＳが補填された完全なＤＭＥＭ－高グルコース培地において３７℃で５％のＣＯ２の加湿インキュベータ内で増殖させる。

【１００５】

方法：細胞を９６ウェルプレートに４０００細胞／ウェル密度で播種した。翌日、試験される小分子を０．３％のＤＭＳＯ及び１０％のＦＢＳの存在下で１０μＭの最終濃度で細胞に添加する。小分子添加後、細胞を５％のＣＯ２の加湿インキュベータ内で３７℃で４日間インキュベートする。IC_{50}値の決定のため、化合物の連続希釈液を同じ条件下で細胞に添加した。

【１００６】

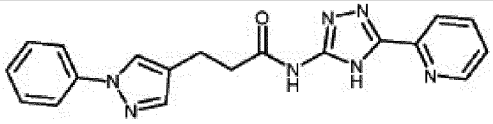
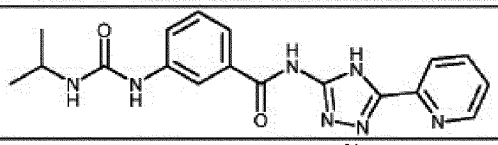
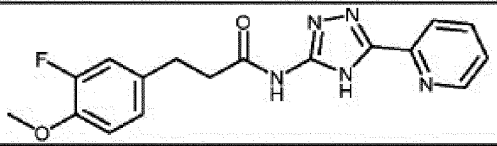
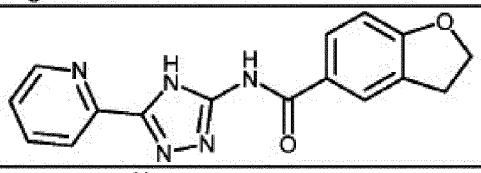
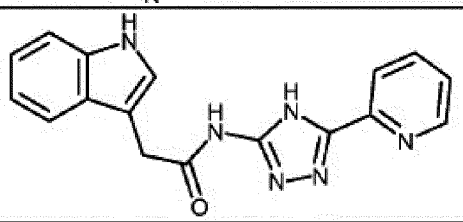
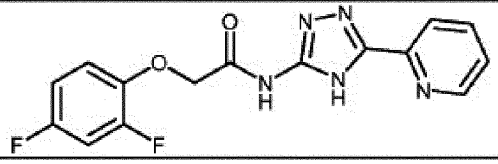
アッセイ：インキュベート期間の終わりに、細胞培養物を５０－５０混合物（ｖ／ｖ）アセトン－メタノールで－２０℃で１０分間固定し、続いてＰＢＳ中で室温で１０分間再水和する。再水和後、細胞をＤＡＰＩ（１μｇ／ｍｌ）でＰＢＳ中で室温で１０分間染色し、続いてＰＢＳで３回洗浄する。染色後、９６ウェルプレートリーダーＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ Ｍ３を用いてＤＡＰＩ蛍光を記録する（３５８ｎｍの励起／４６１ｎｍの発光）。小分子依存性増殖阻害の程度を、血清細胞なしの値を１００％と想定する生データから計算する。

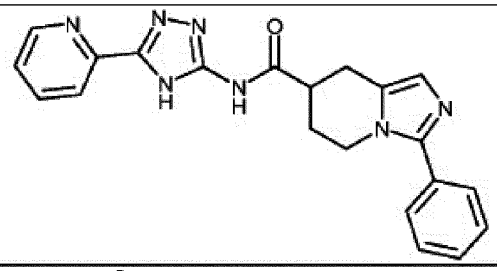
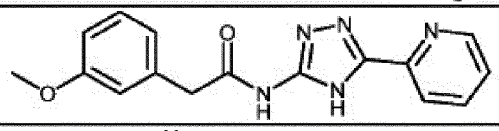
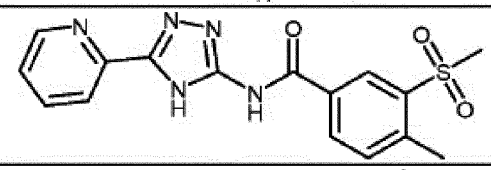
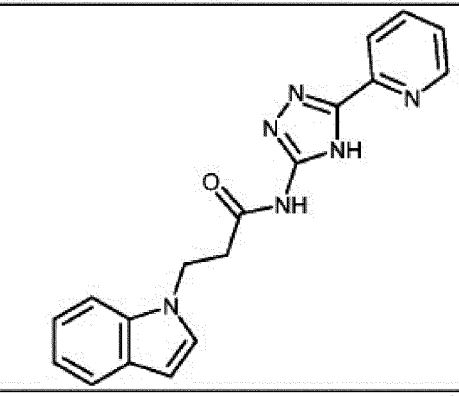
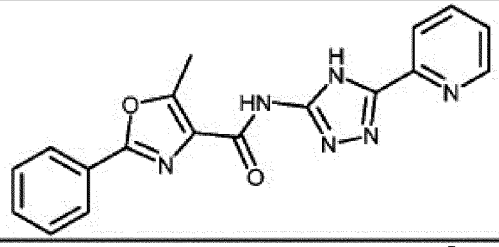
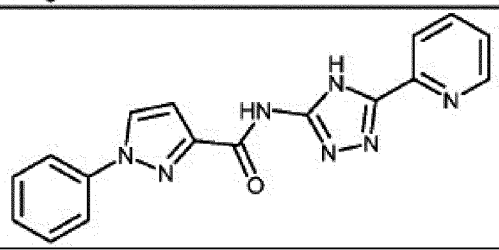
【１００７】

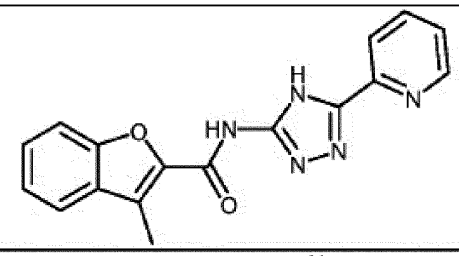
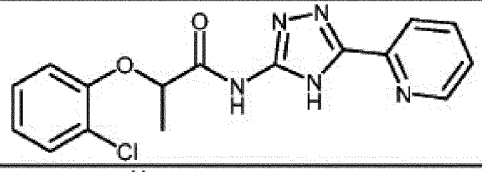
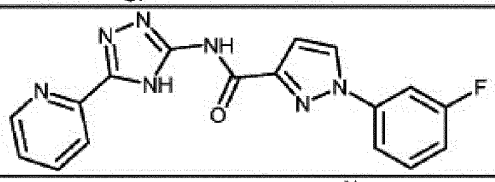
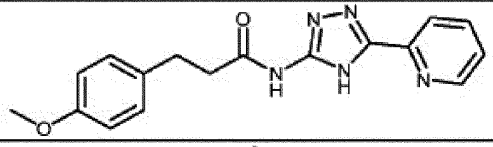
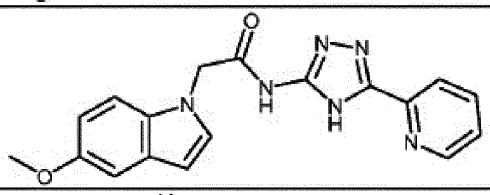
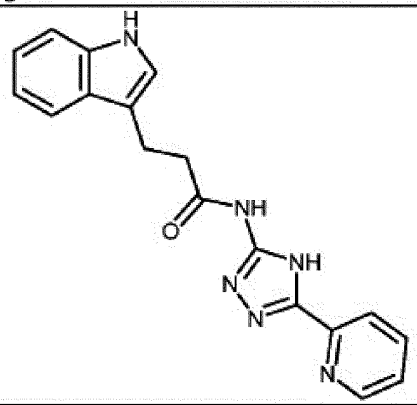
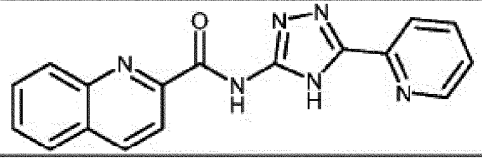
表５は、上述した細胞アッセイ条件で試験した選択された化合物の阻害データを示している。

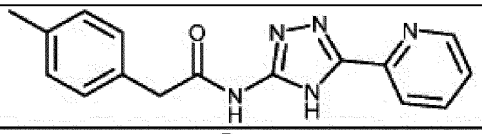
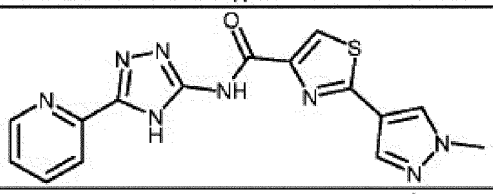
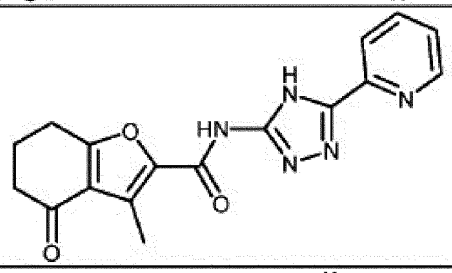
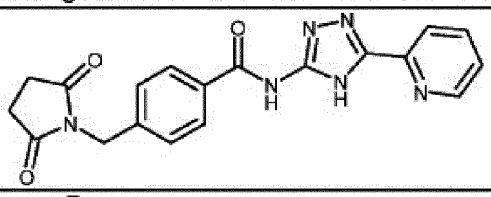
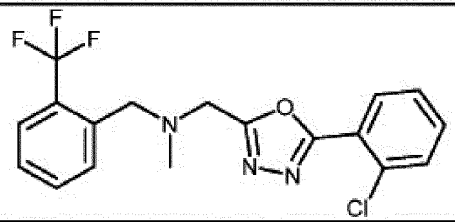
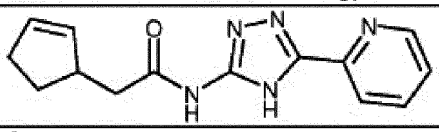
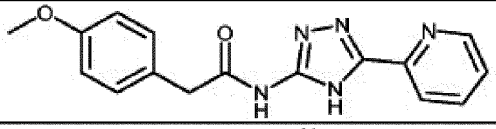
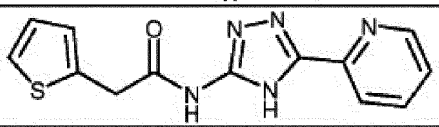
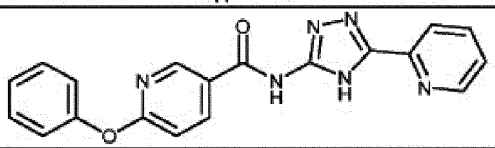
【表５】

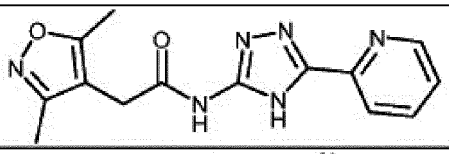
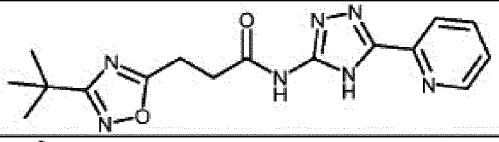
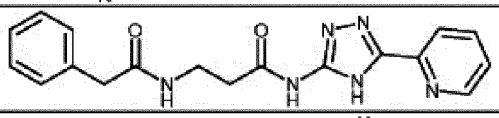
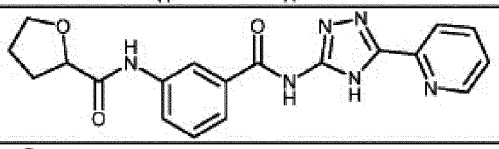
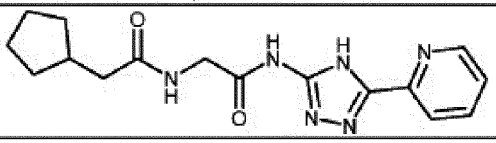
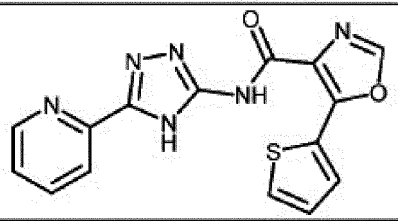
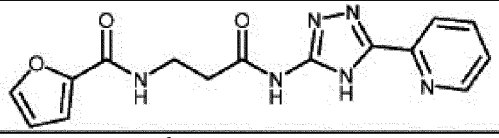
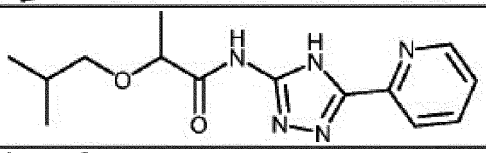
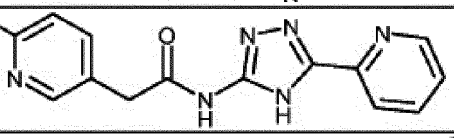
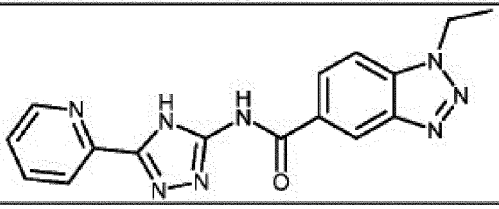
表５：ＭＩＡ－ＰＡＣＡ２膵臓癌細胞株での３０μＭまたは１０μＭでの細胞増殖の阻害％と抜粋したＩＣ$_{50}$値

化合物	MIA-PACA2	MIA-PACA2 (代替的条件)	IC50 (nM)
	D		
	B		
	A		
	D		
	A		
	C		

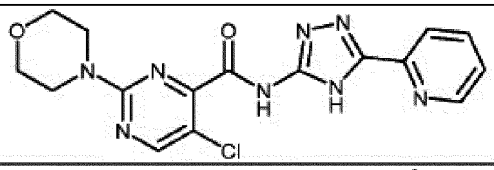
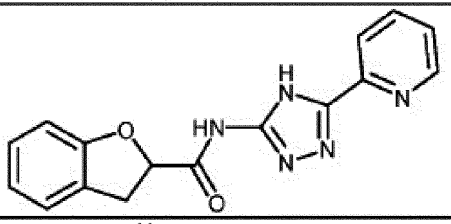
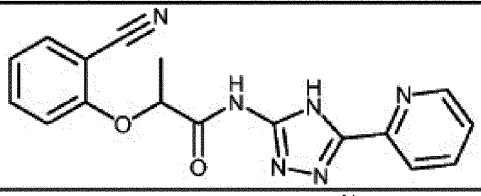
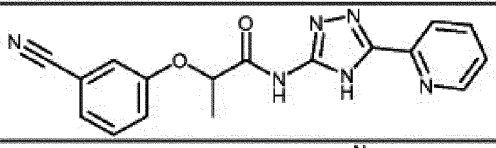
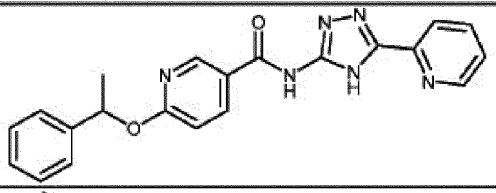
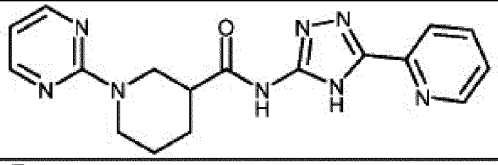
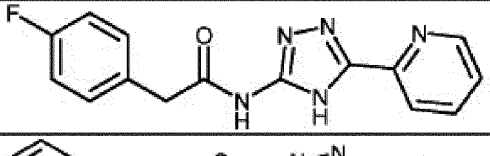
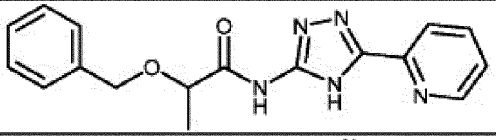
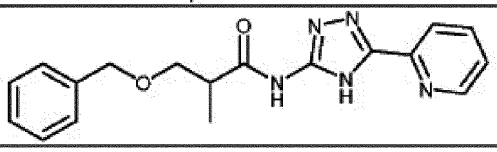
	A		
	B		
	C		
	C		
	D		
	D		

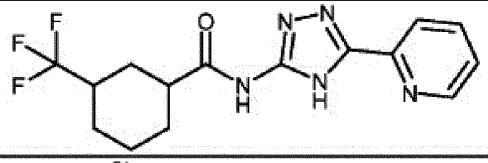
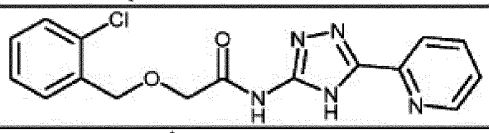
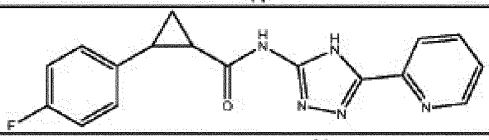
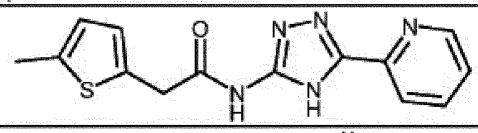
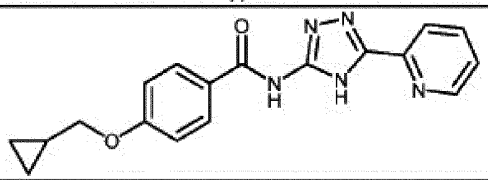
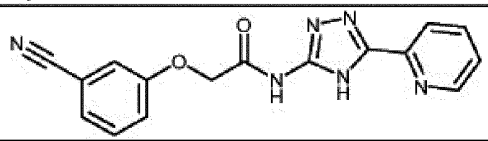
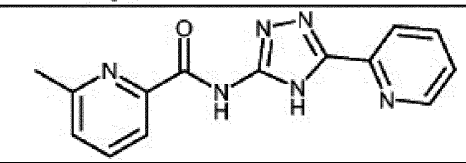
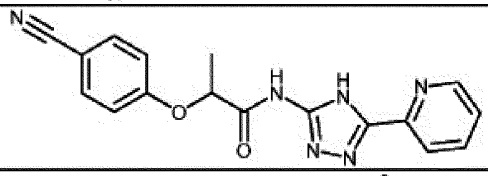
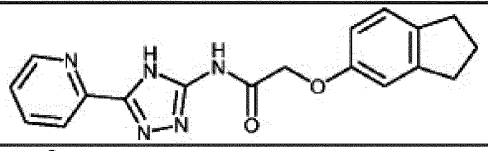
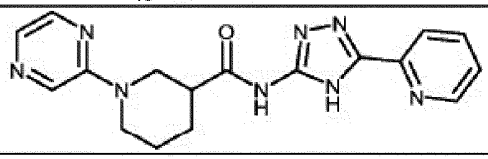
	D		
	D		
	D		
	C		
	D		
	C		
	B		

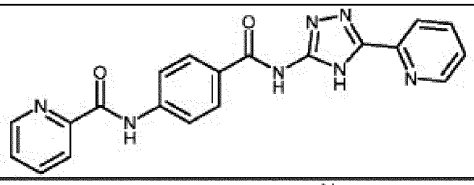
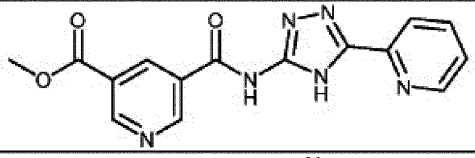
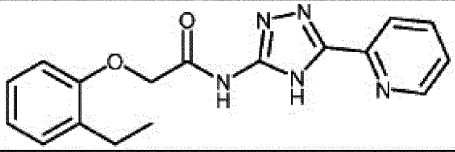
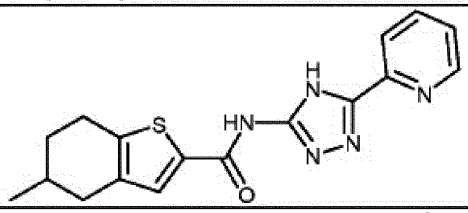
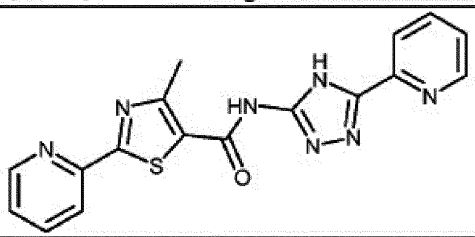
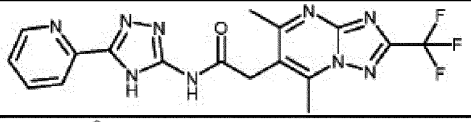
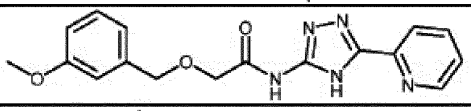
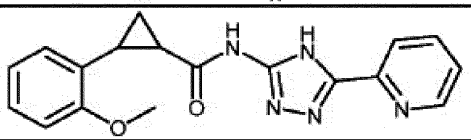
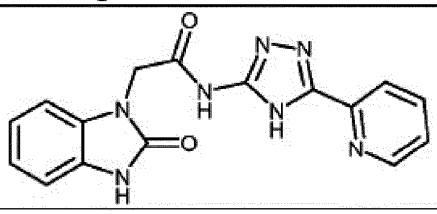
	B		
	D		
	D		
	A		
	B		
	C		
	D		
	A		
	C		

	B		
	B		
	A		
	C		
	A		
	D		
	D		
	D		
	C		
	C		

10 20 30 40 50

	D		
	A		
	D		
	D		
	D		
	D		
	C		
	C		
	B		

	D		
	D		
	C		
	D		
	D		
	B		
	C		
	D		
	A		
	D		

	B		
	B		
	D		
	D		
	D		
	C		
	C		
	B		
	B		

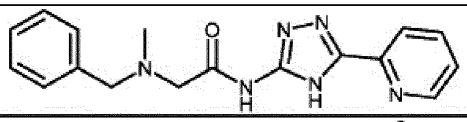
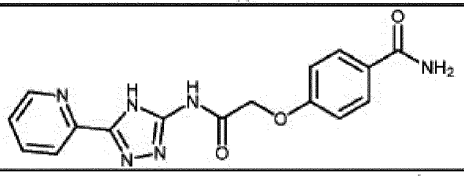
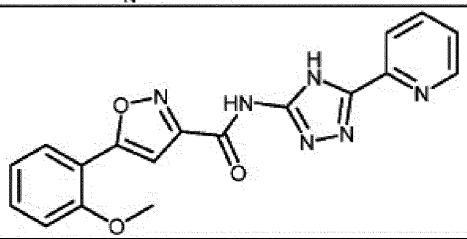
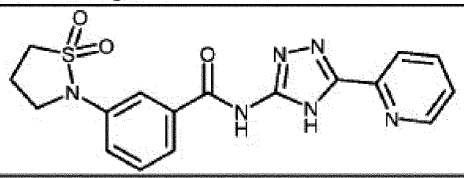
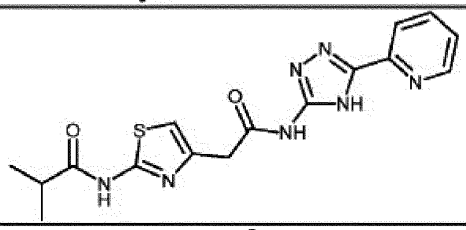
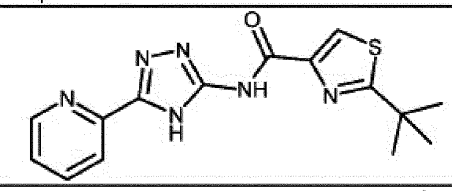
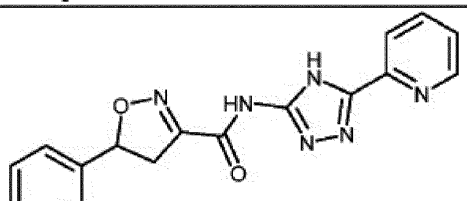
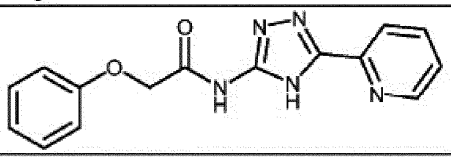
10

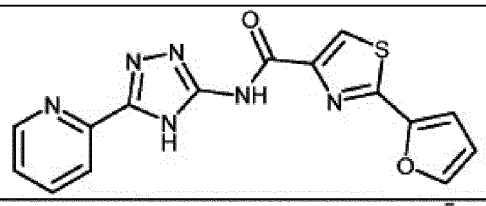
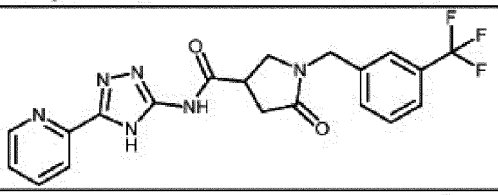
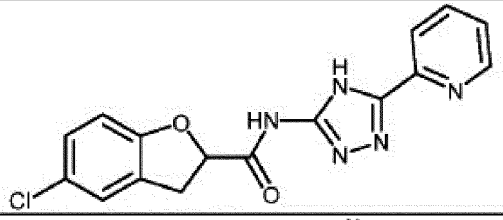
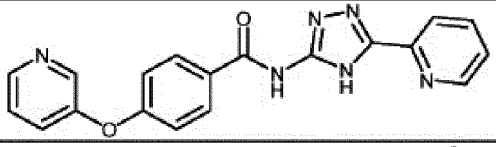
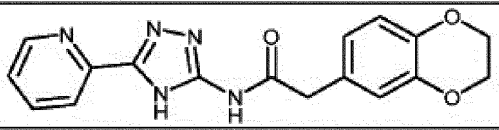
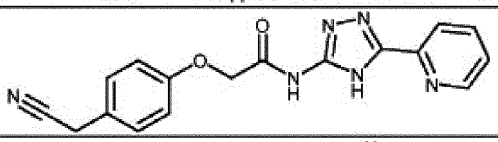
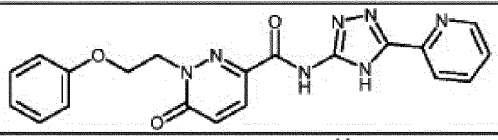
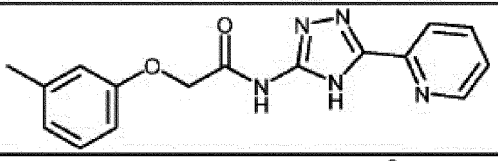
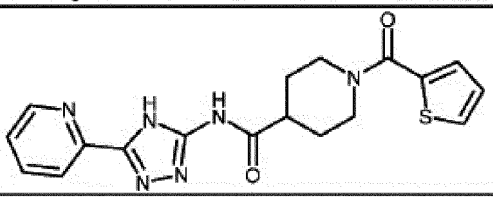
20

30

40

50

	C		
	A		
	D		
	A		
	D		
	D		
	B		
	B		

	D		
	D		
	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	C		
	D		

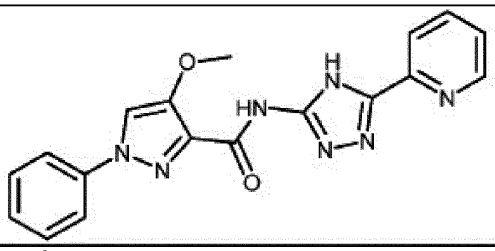
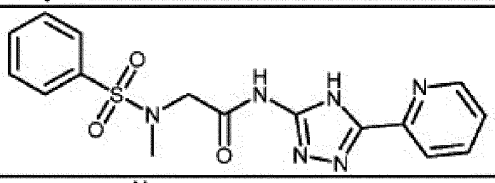
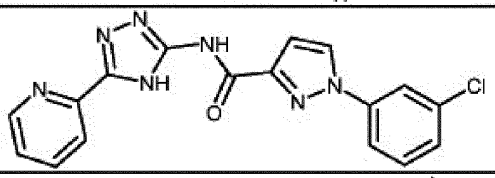
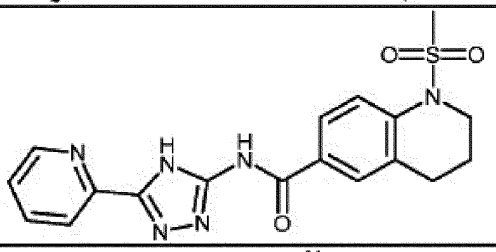
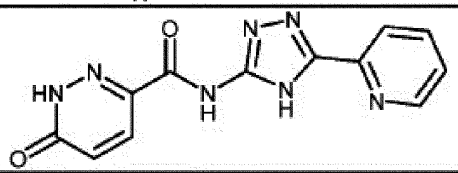
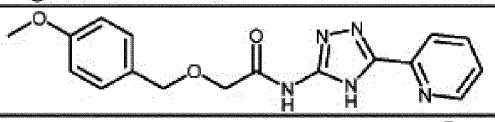
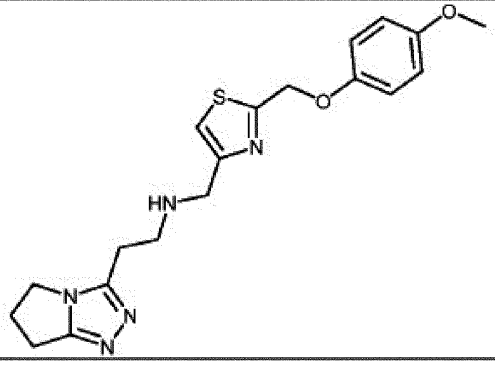
10

20

30

40

50

	C		
	A		
	D		
	D		
	B		
	A		
	D		

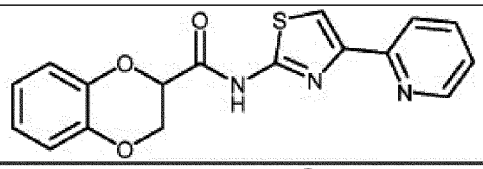
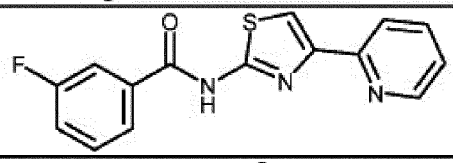
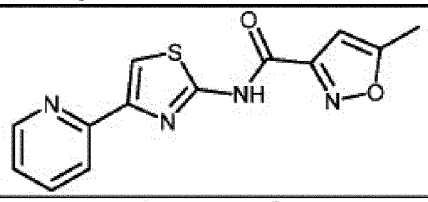
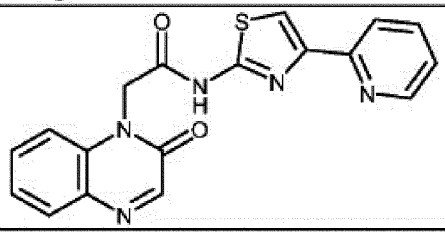
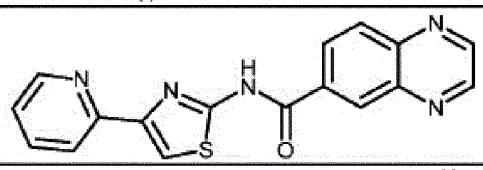
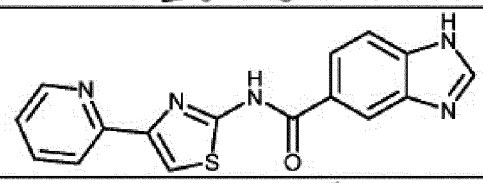
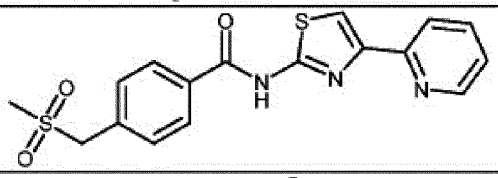
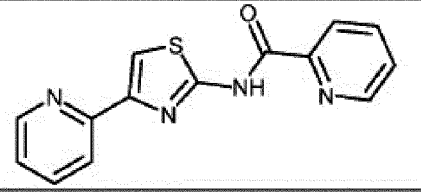
10

20

30

40

50

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

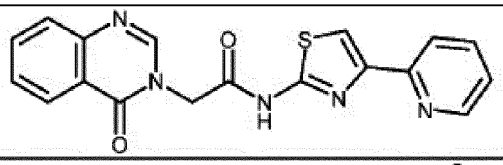
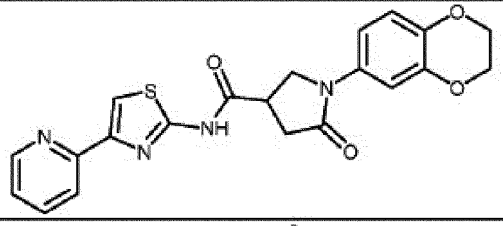
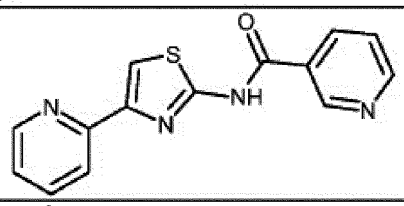
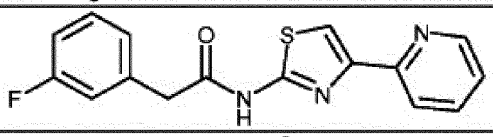
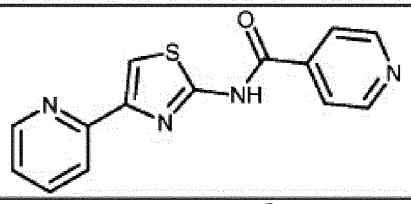
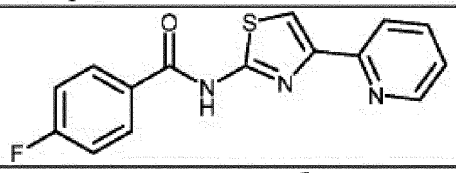
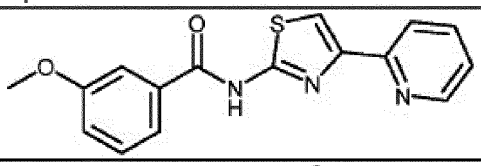
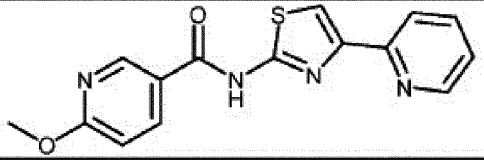
10

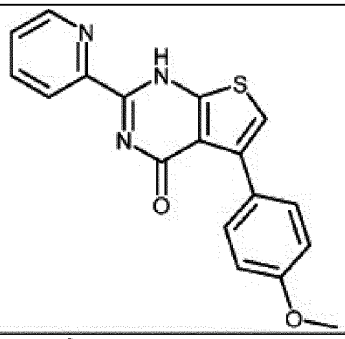
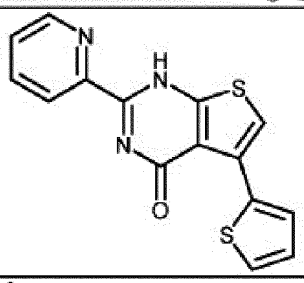
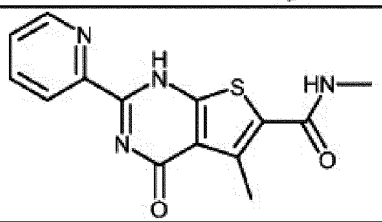
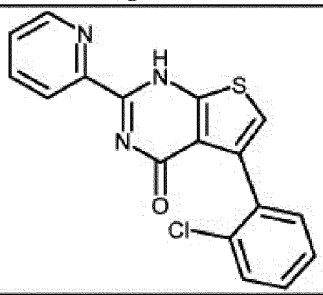
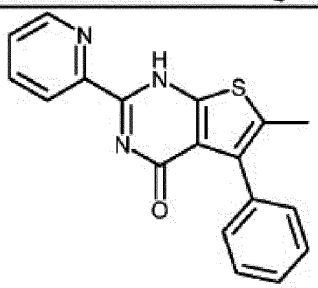
20

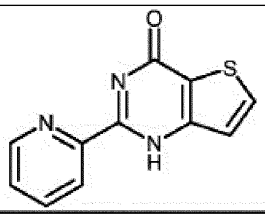
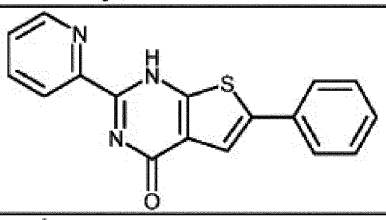
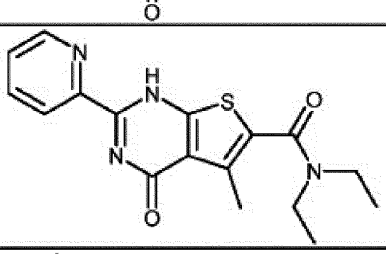
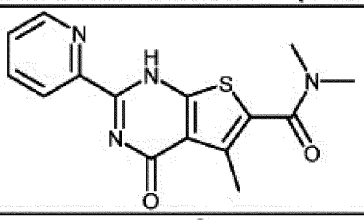
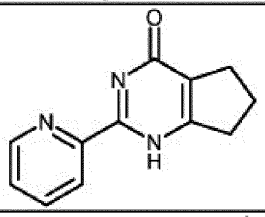
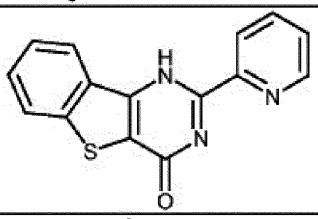
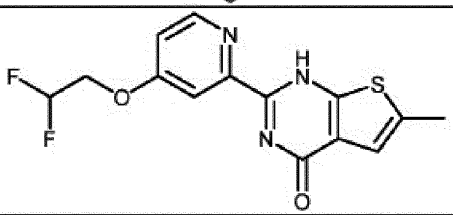
30

40

50

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	C		
	D		
	D		

	A		E
	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	D		

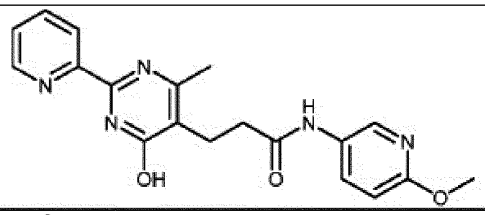
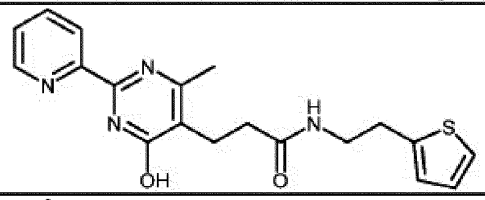
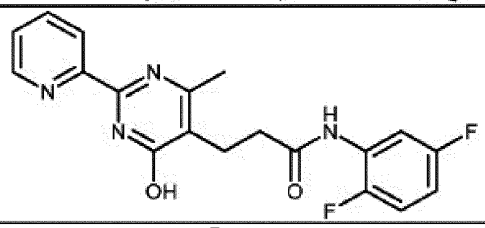
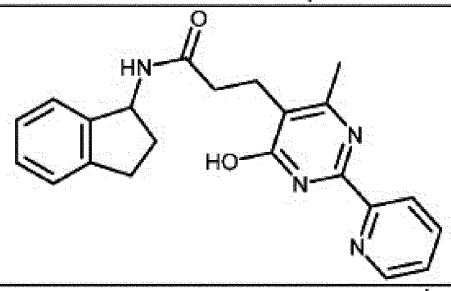
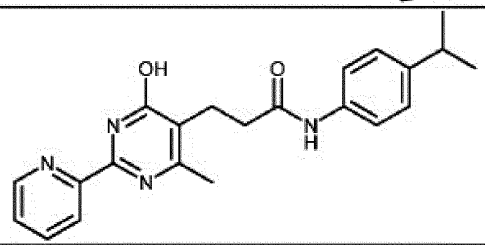
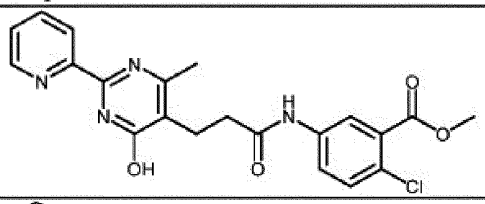
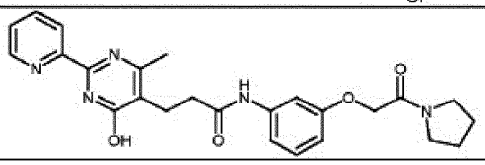
10

20

30

40

50

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		

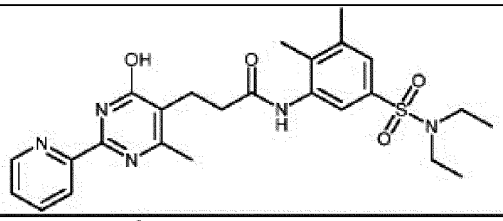
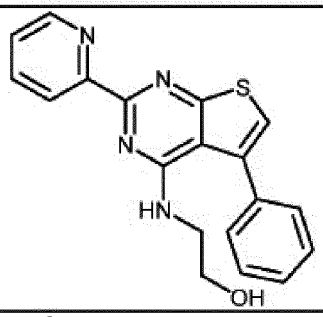
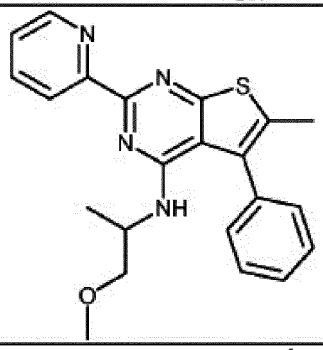
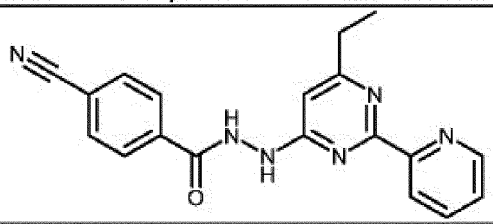
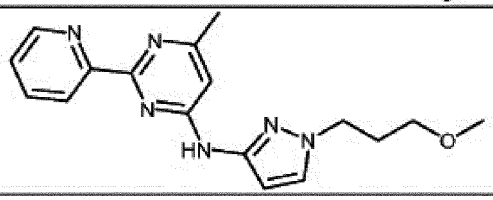
10

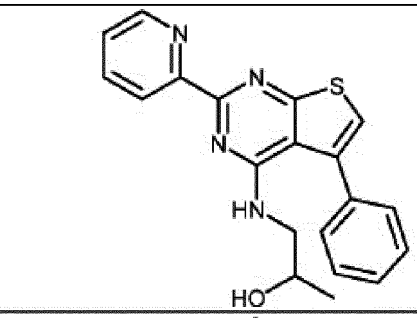
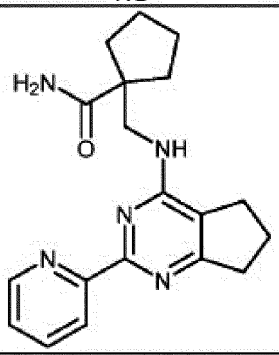
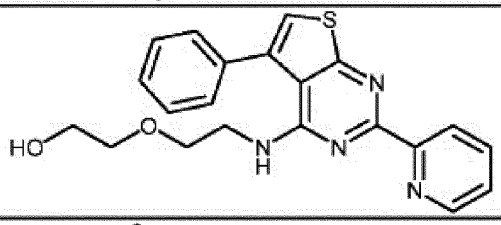
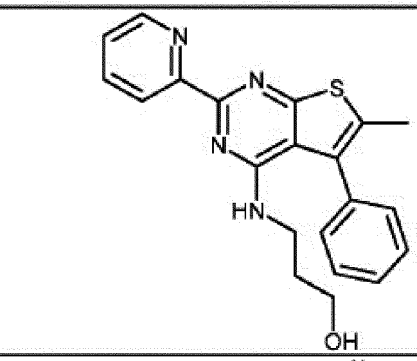
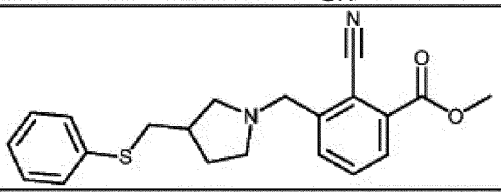
20

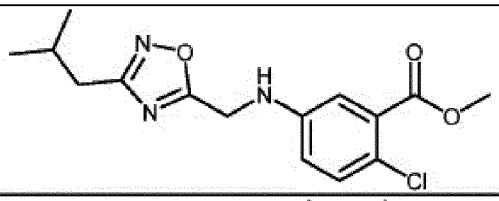
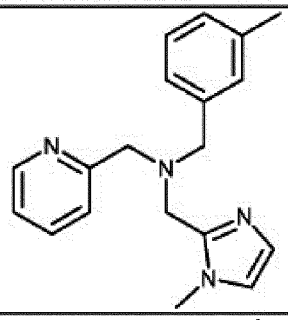
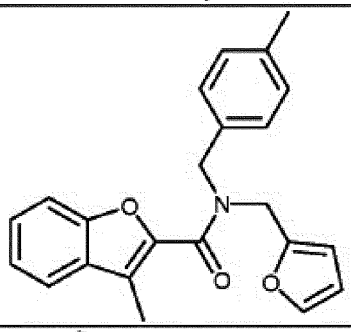
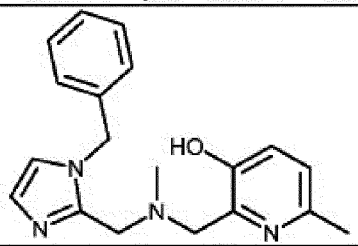
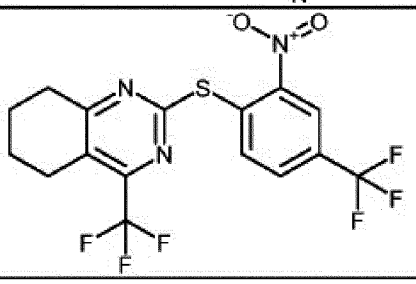
30

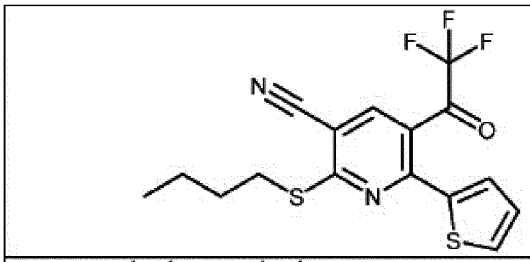
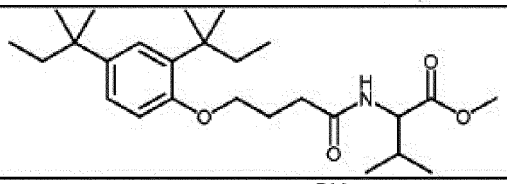
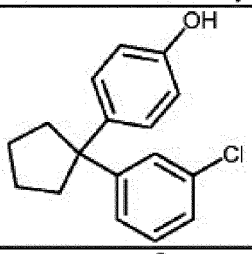
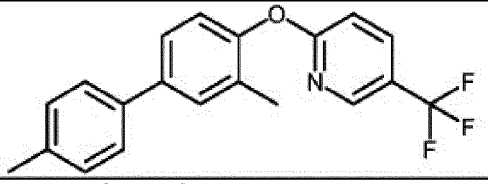
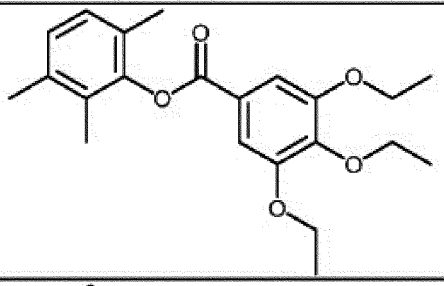
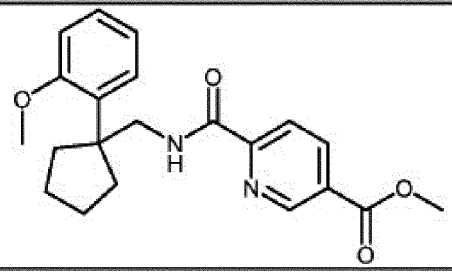
40

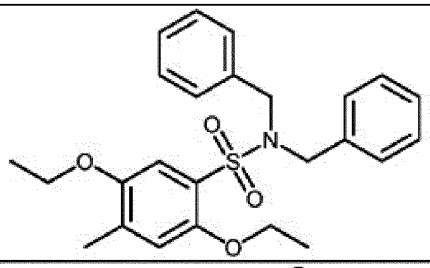
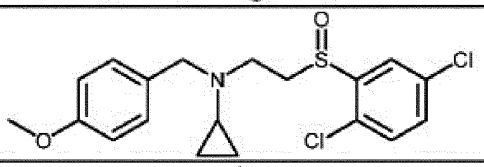
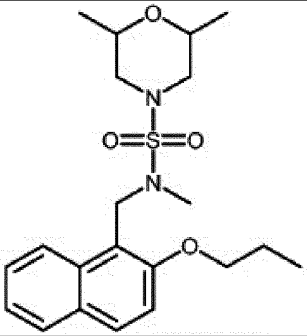
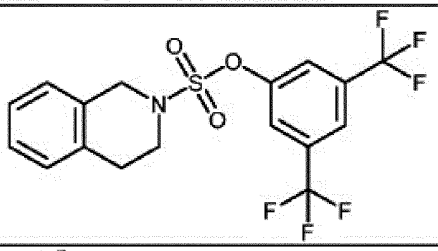
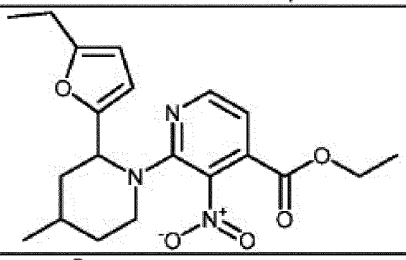
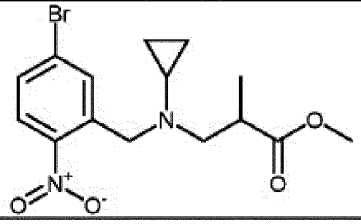
50

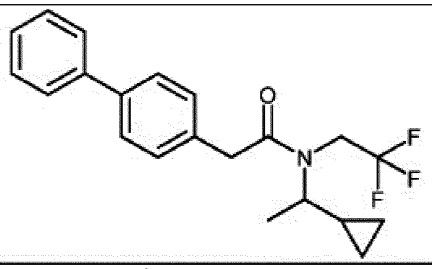
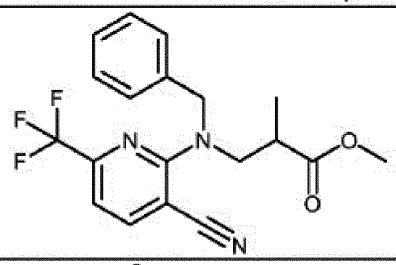
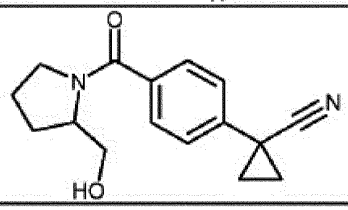
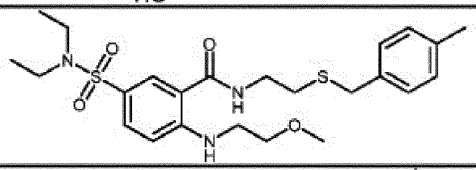
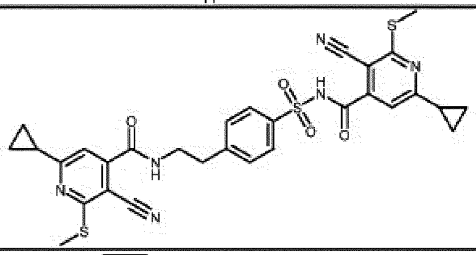
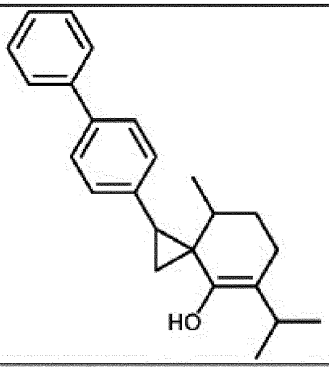
	D		
	D		
	D		E
	D		
	B		

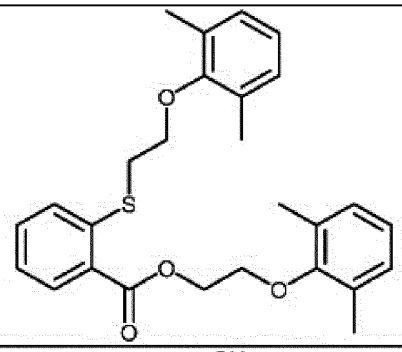
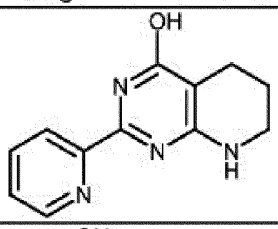
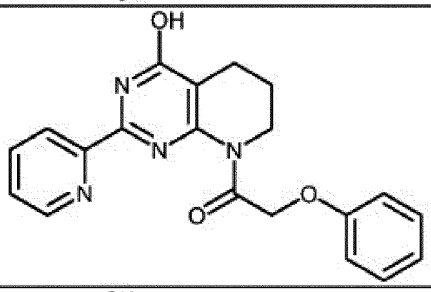
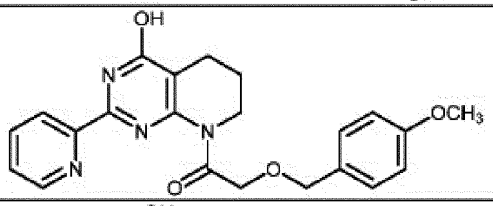
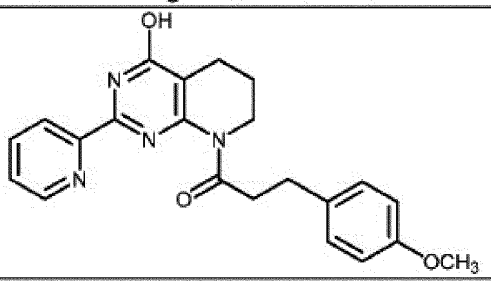
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

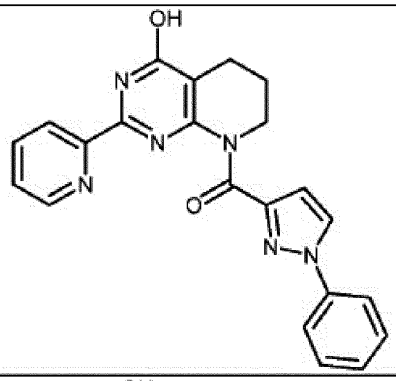
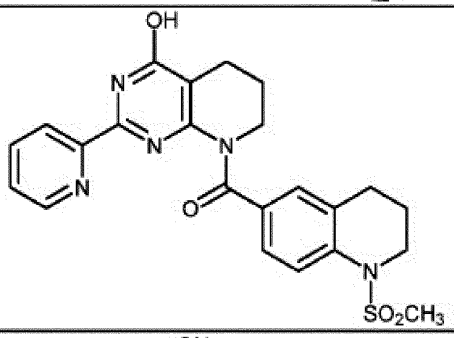
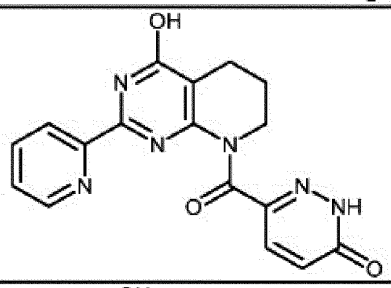
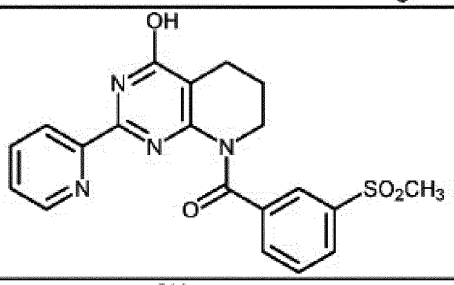
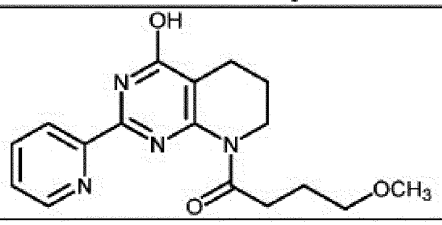
	D		
	D		
	A		
	D		
	D		

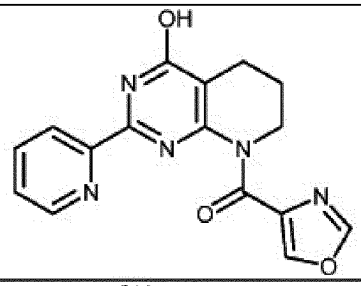
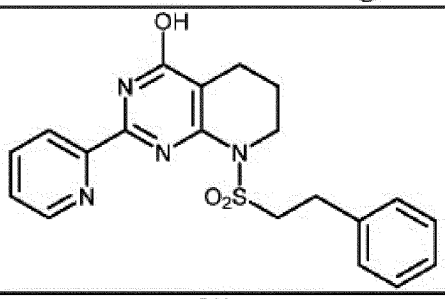
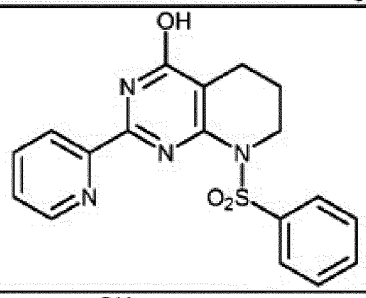
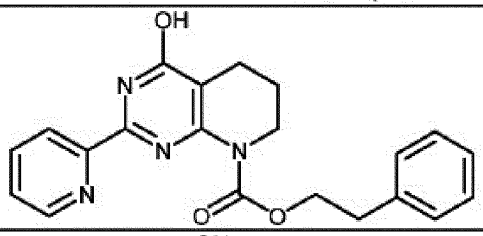
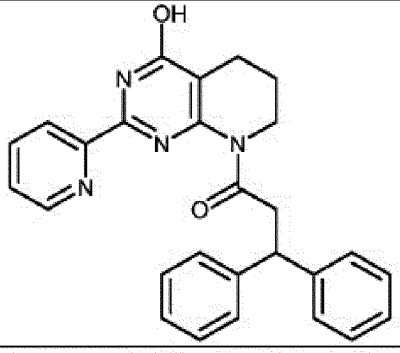
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

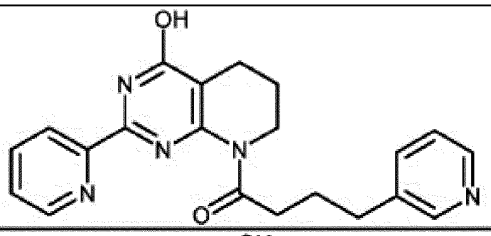
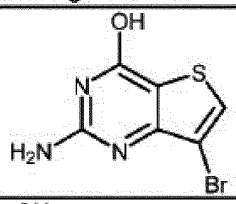
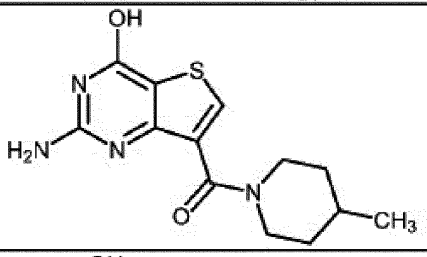
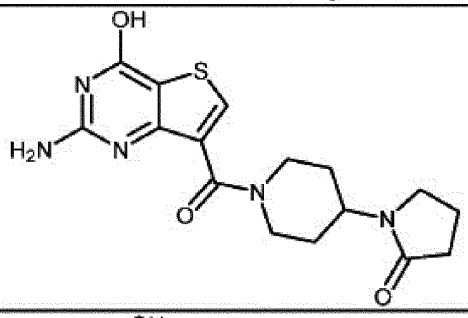
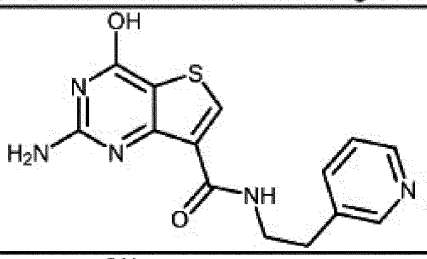
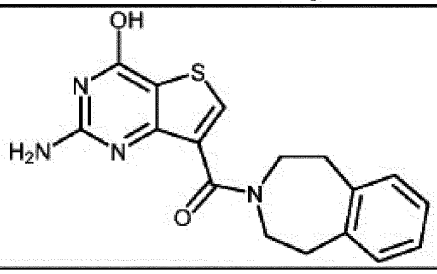
	D		
	C		
	D		
	B		
	D		
	A		

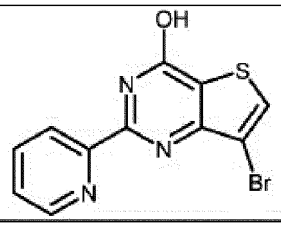
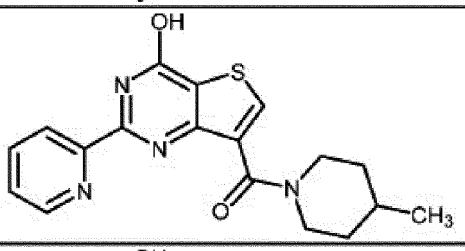
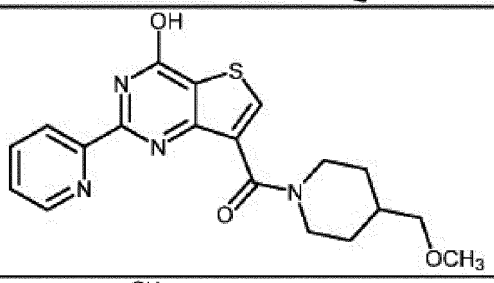
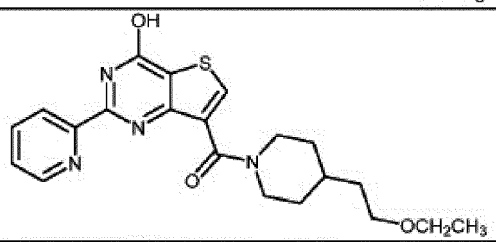
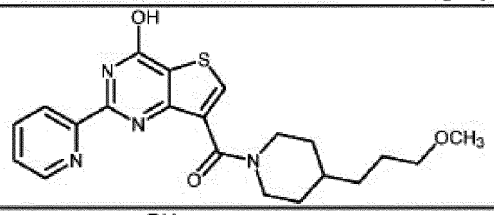
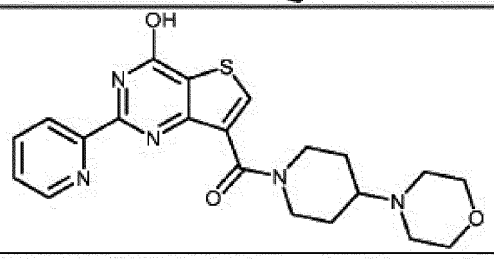
	D		
	C		
	C		
	D		
	A		
	D		

	C		
	A		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	A		
	D		

	A		
	A		
	B		
	D		
	D		

	D		
	A		
	A		
	B		
	A		
	A		

	D		F
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		

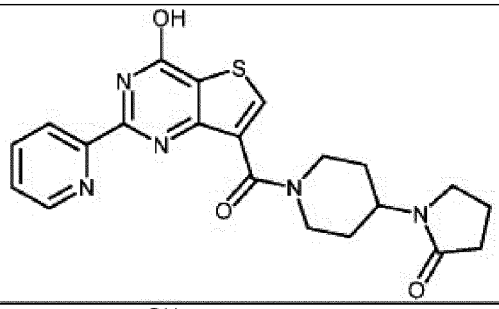
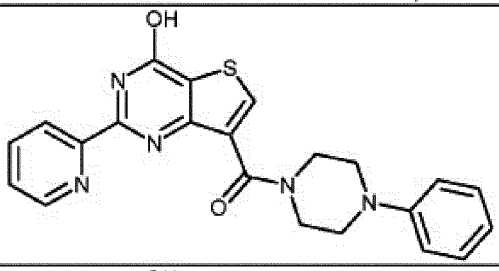
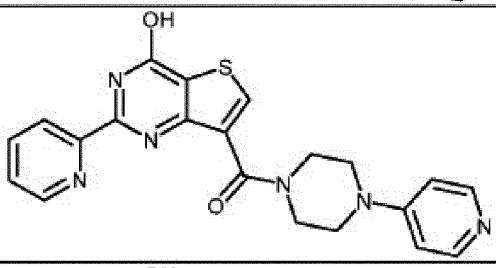
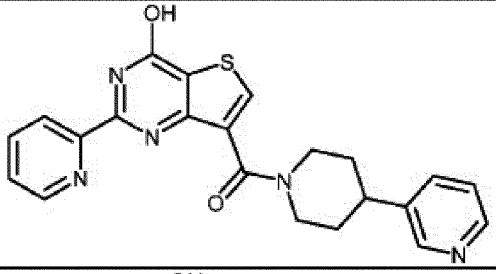
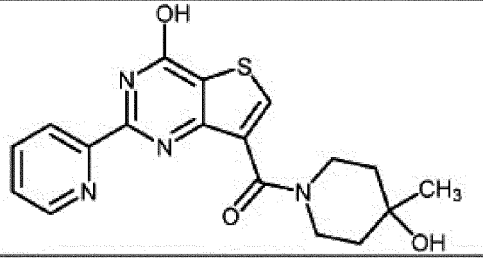
10

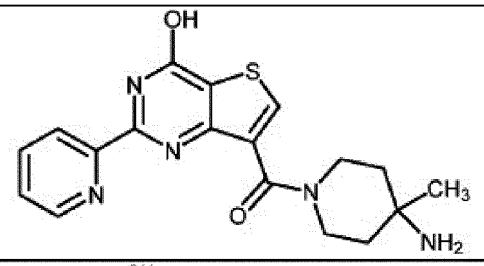
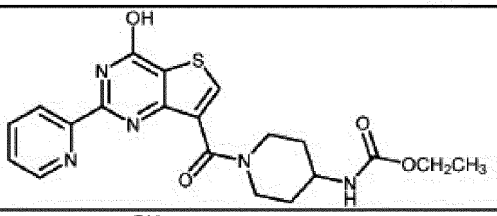
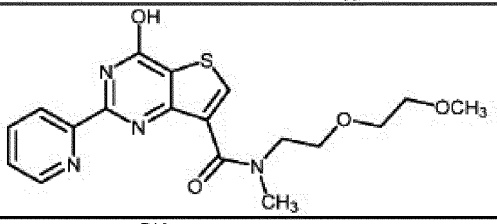
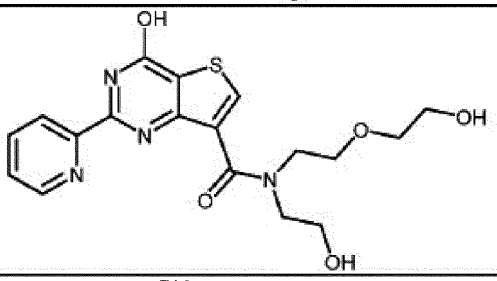
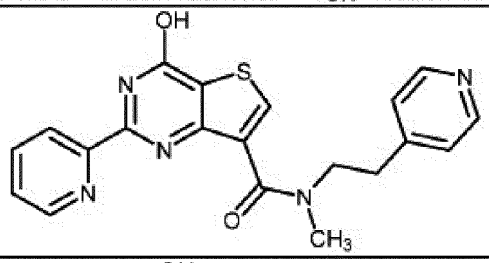
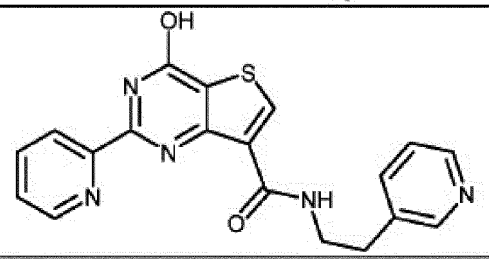
20

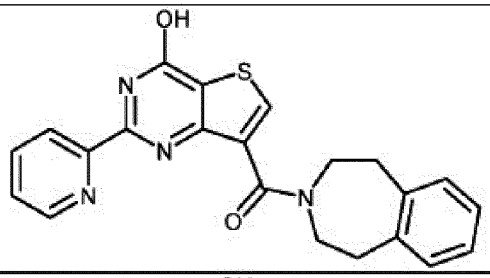
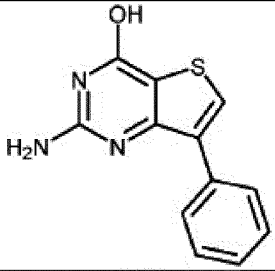
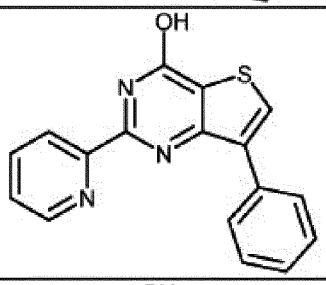
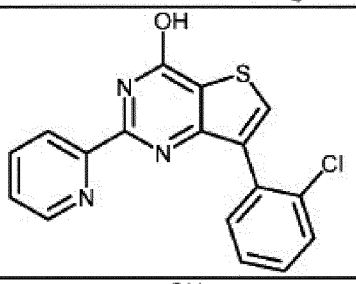
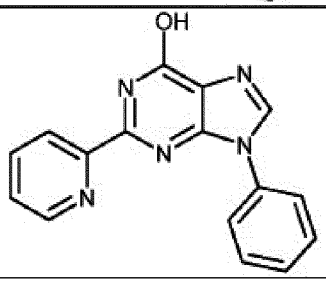
30

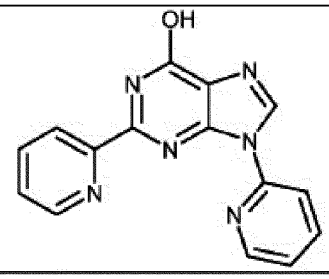
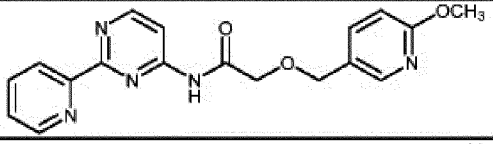
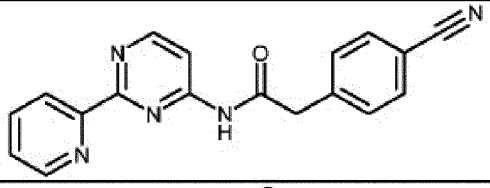
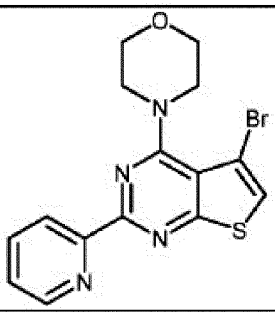
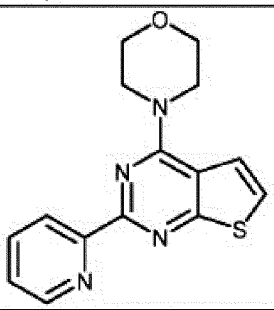
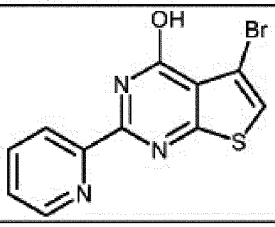
40

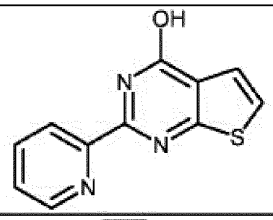
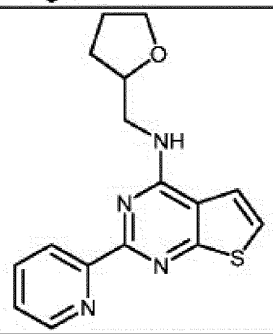
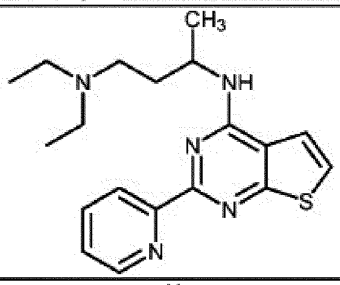
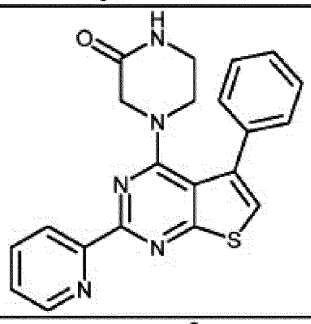
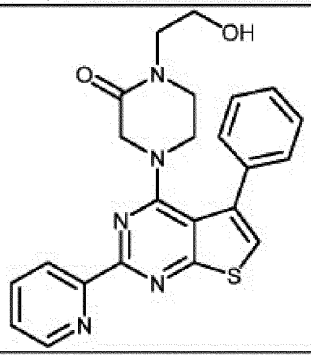
50

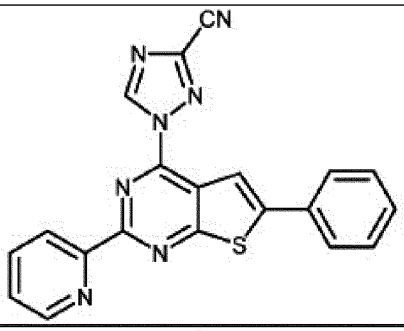
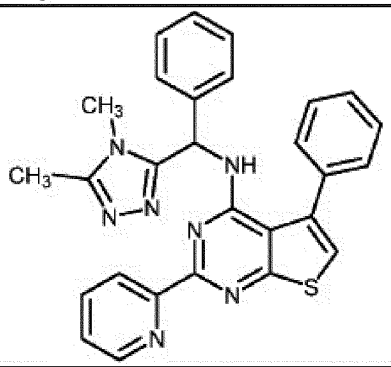
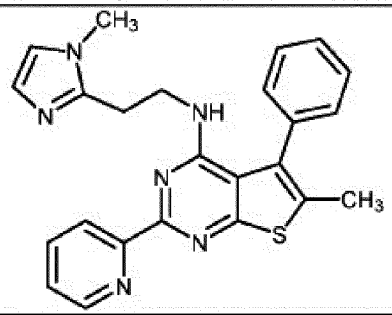
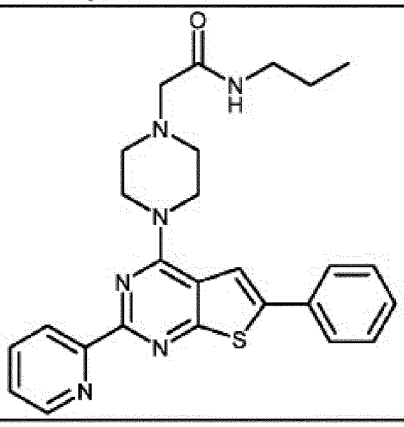
	A		
	D		G
	D		
	D		
	D		

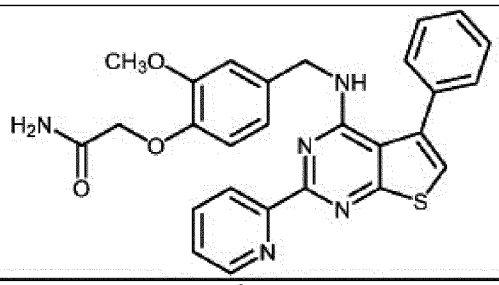
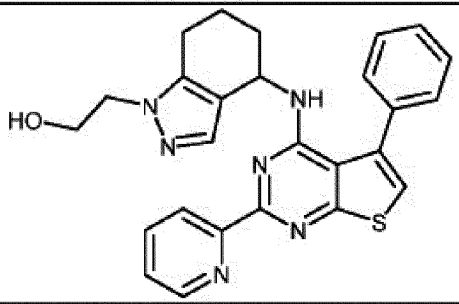
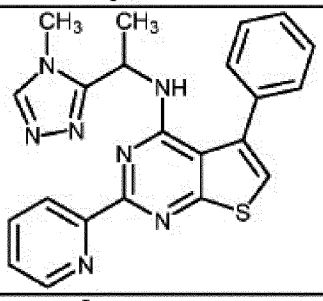
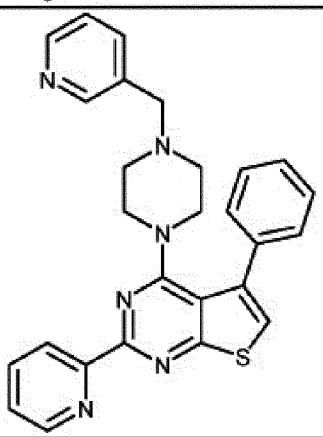
	A		
	C		
	B		
	A		
	B		
	D		

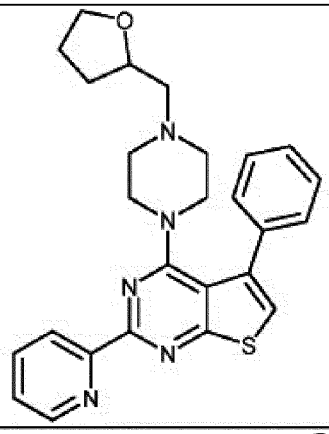
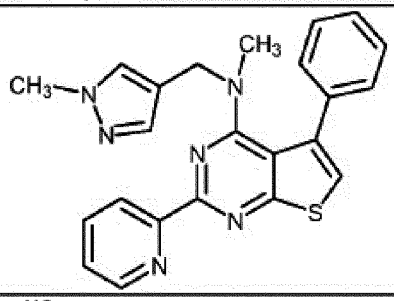
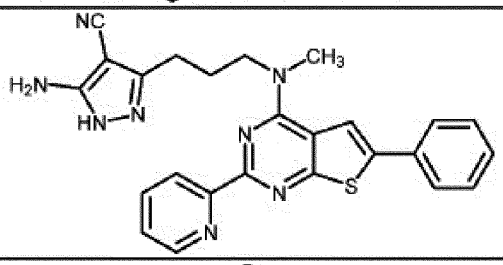
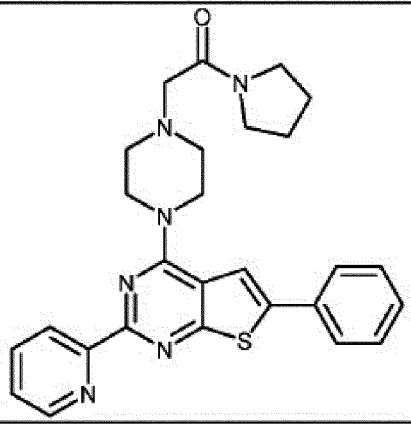
	D		
	B		
	D		G
	D		G
	B		

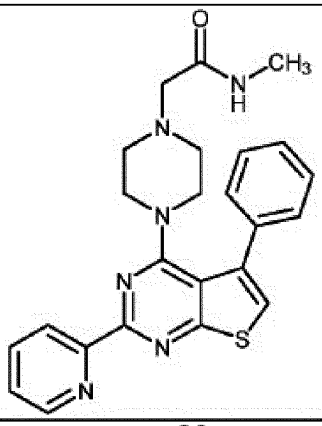
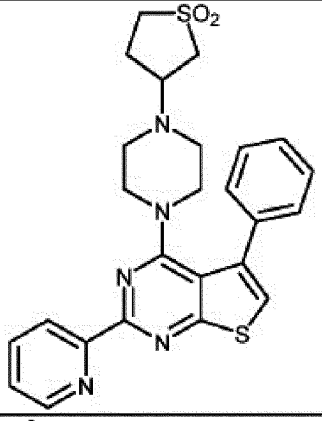
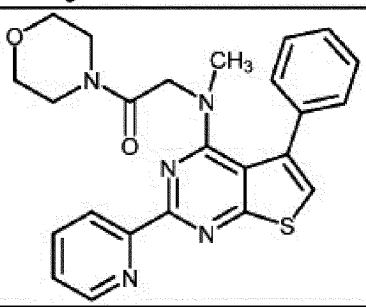
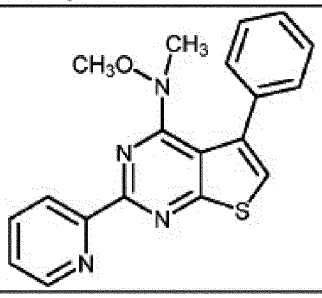
	D		
	A		
	D		
	B		
	C		
	D		G

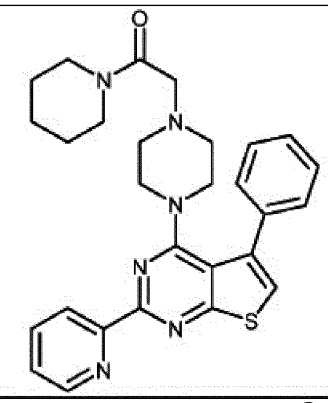
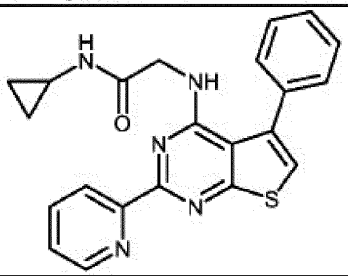
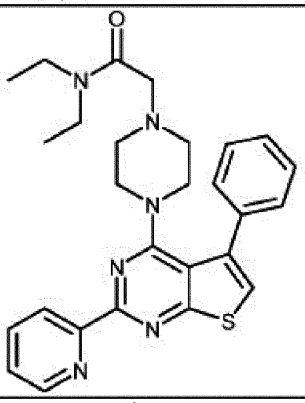
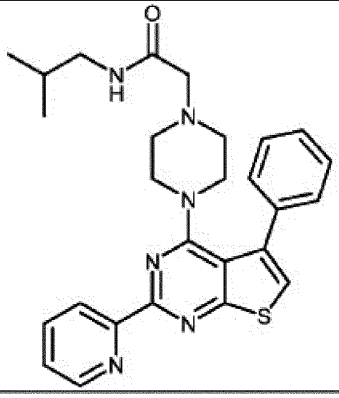
	D		
	D		
	D		
	A		
	C		

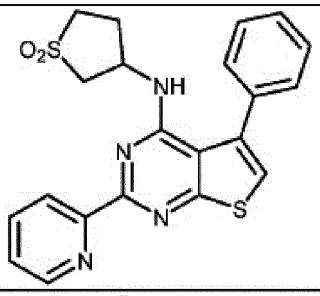
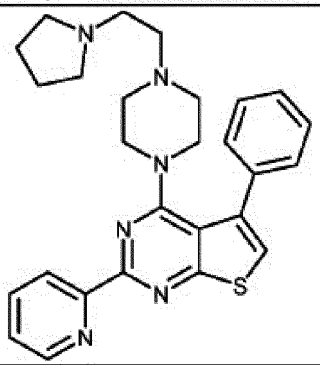
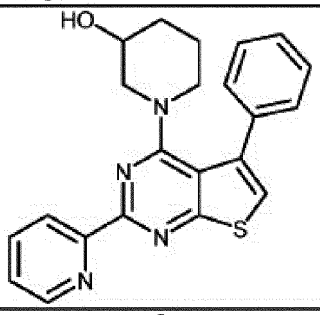
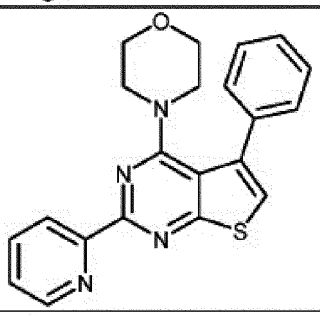
	D		F
	D		
	D		
	D		

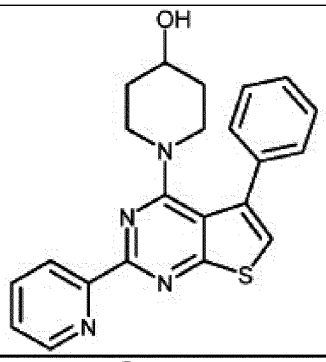
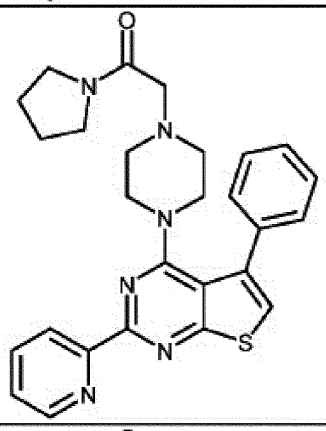
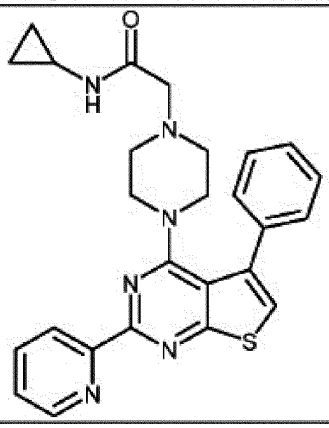
	D		
	D		
	D		
	D		

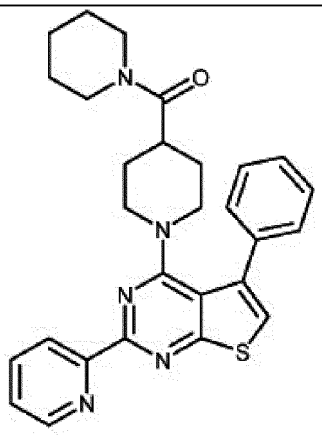
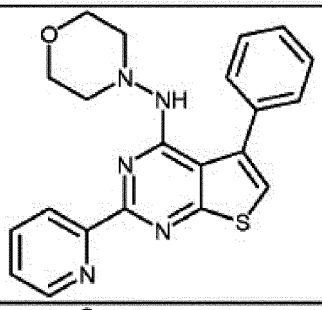
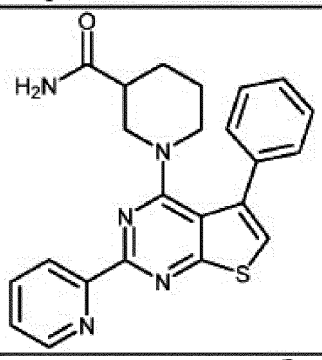
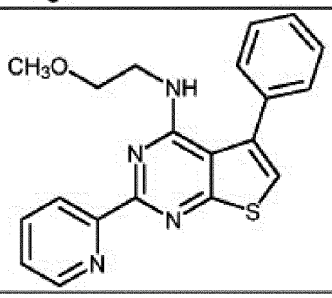
	D		
	D		
	D		
	D		E

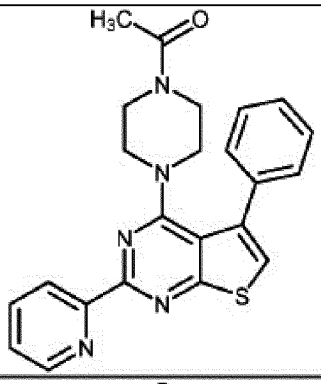
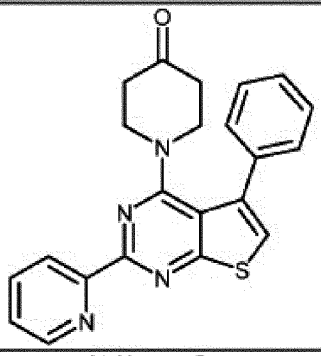
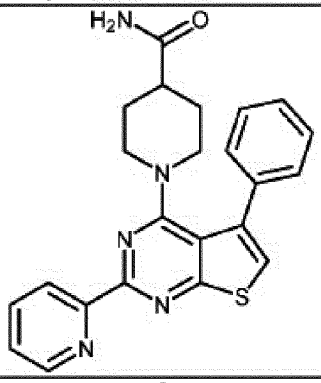
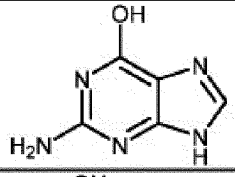
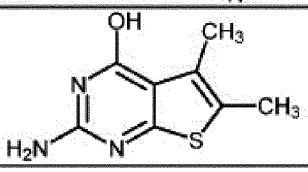
	A		
	D		
	C		
	D		

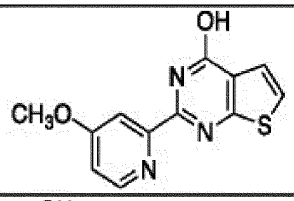
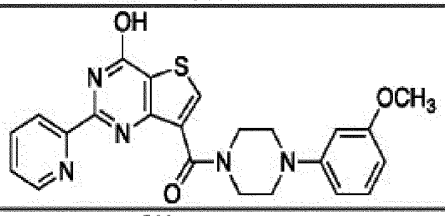
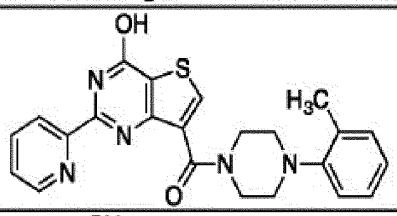
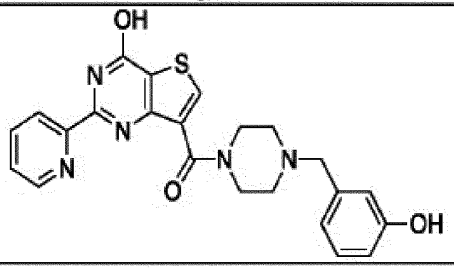
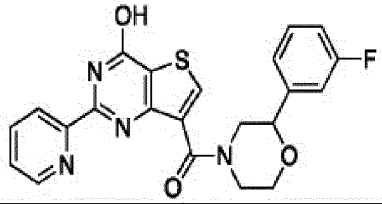
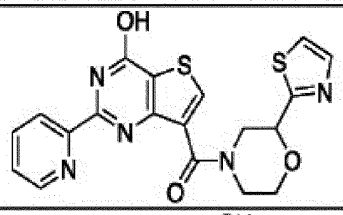
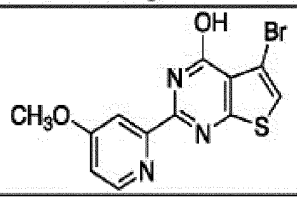
	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	A		
	A		

	D		G
	D		G
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		G

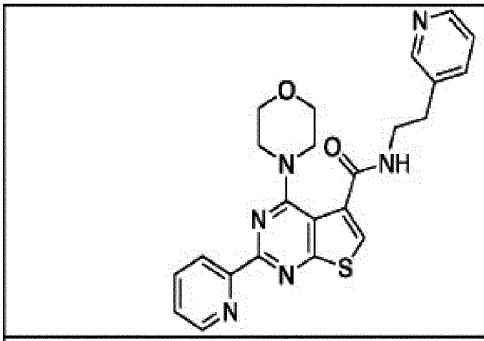
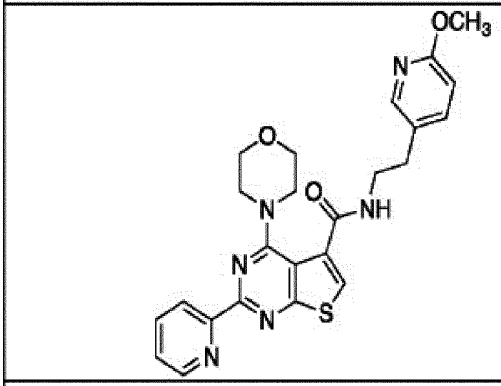
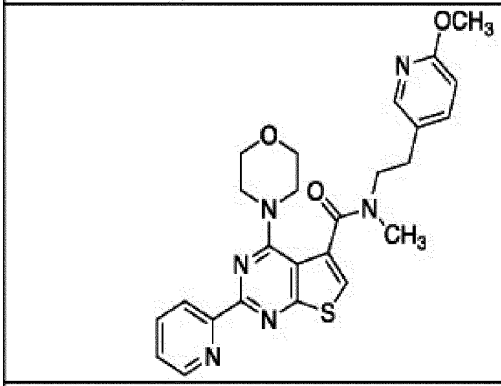
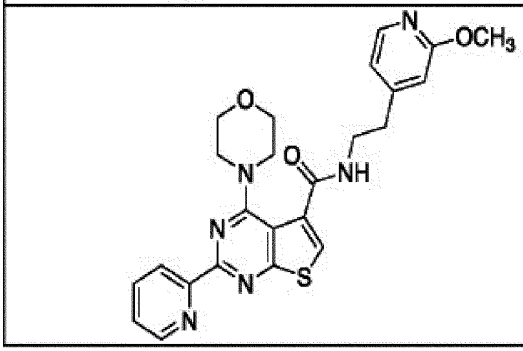
10

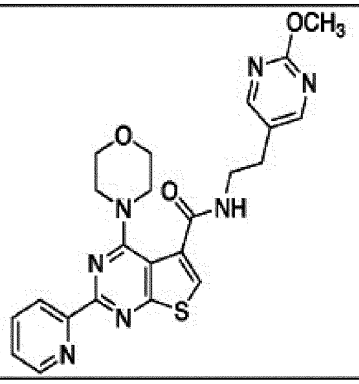
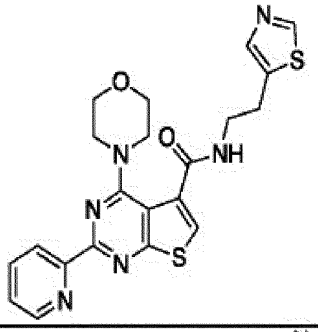
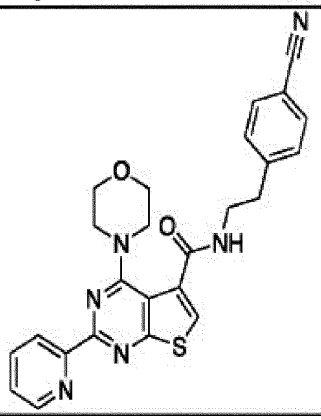
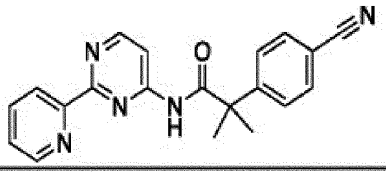
20

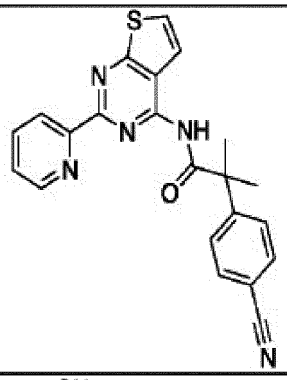
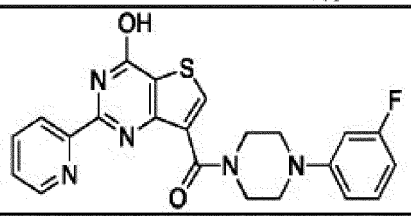
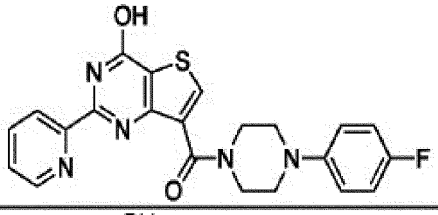
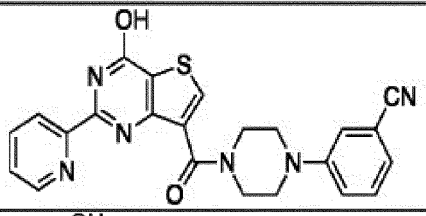
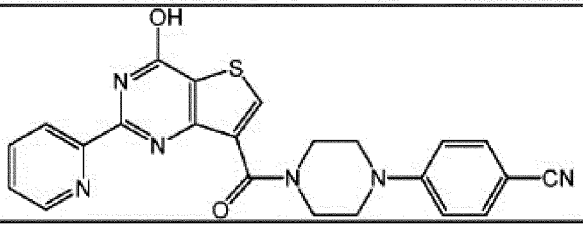
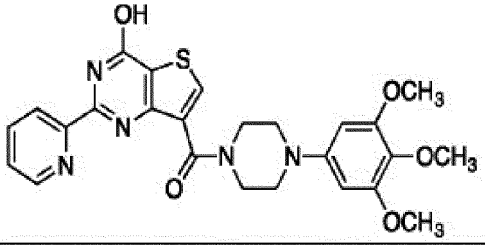
30

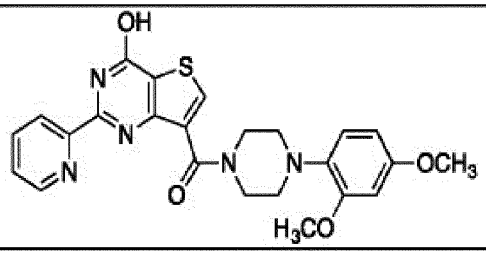
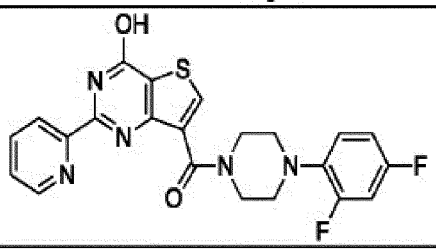
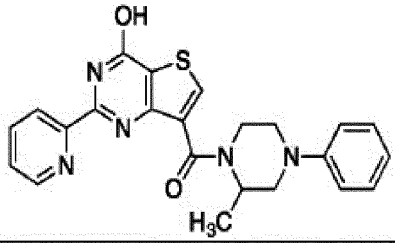
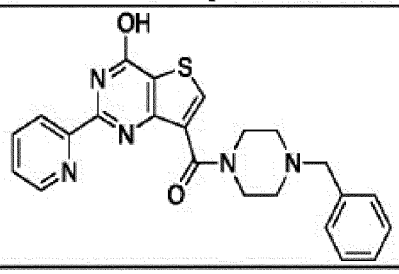
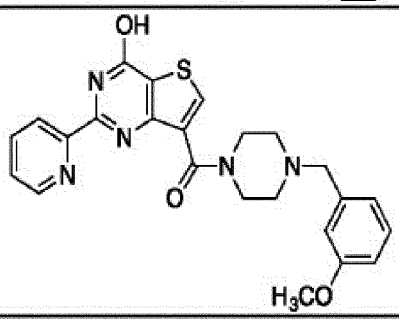
40

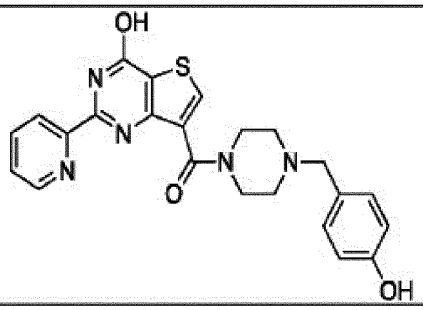
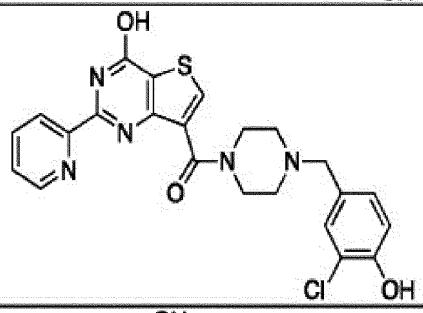
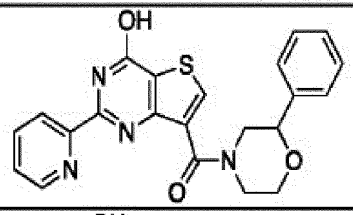
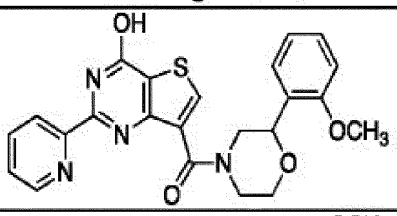
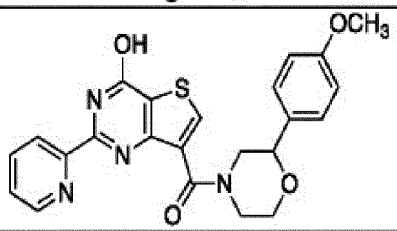
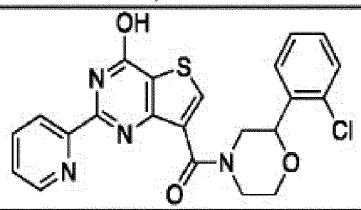
50

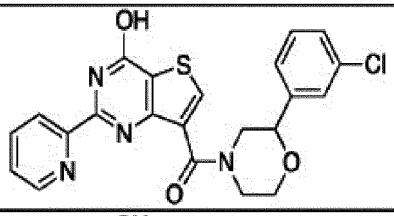
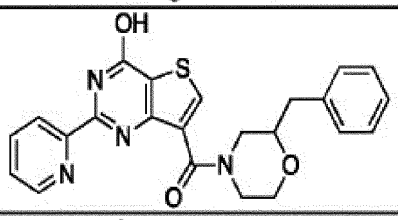
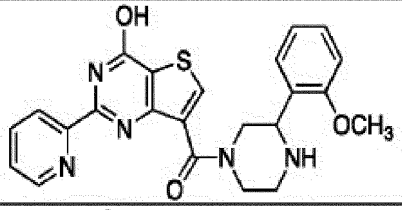
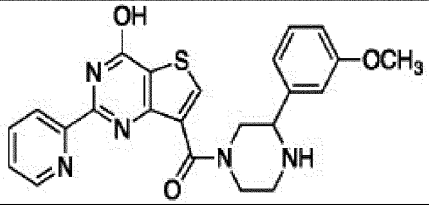
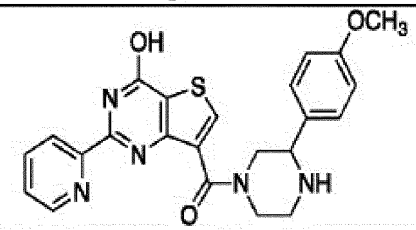
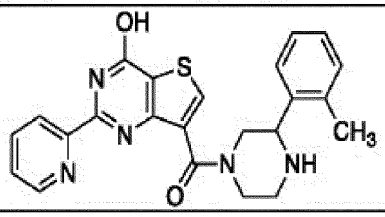
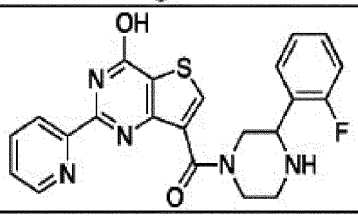
	D		
	C		
	D		
	C		

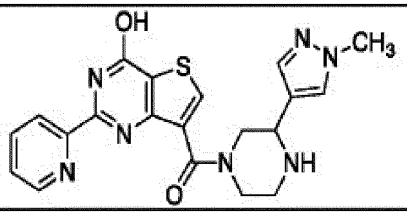
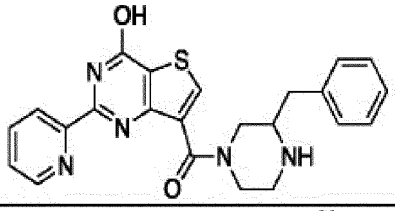
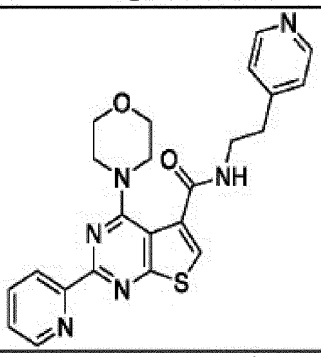
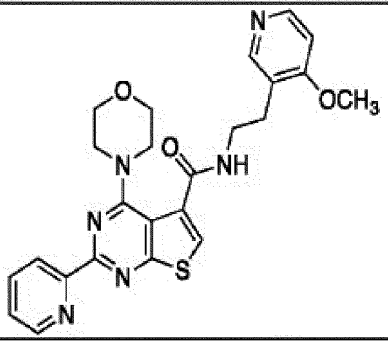
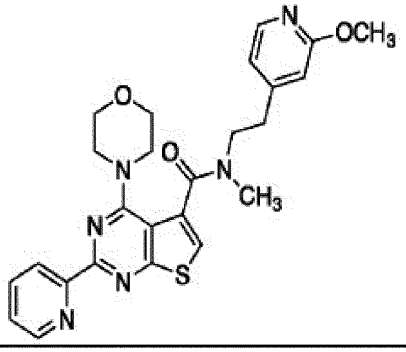
	D		
	D		
	B		
	D		

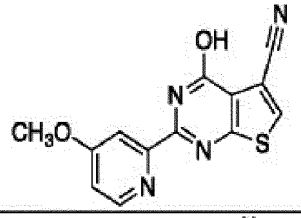
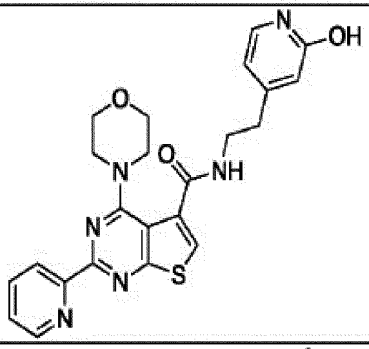
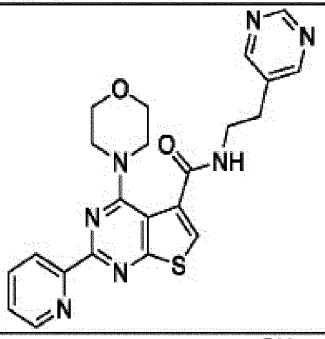
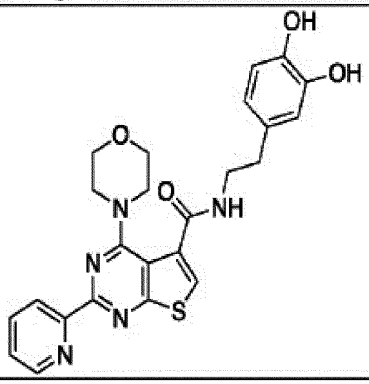
	D		
	D		
	D		
	D		
	B		
	C		

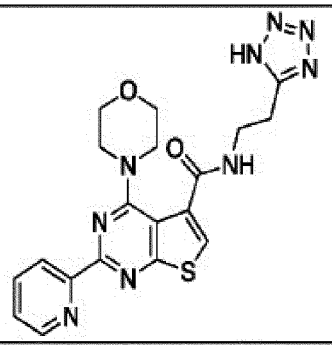
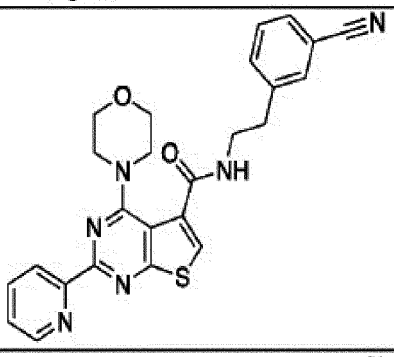
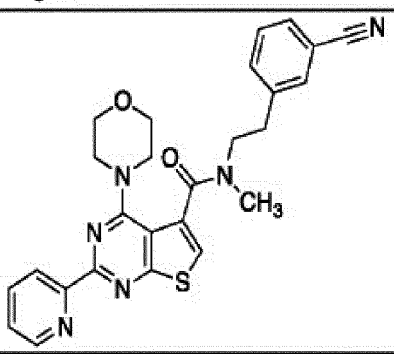
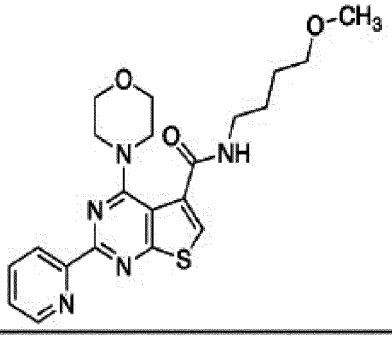
	D		
	D		
	D		F
	D		
	D		

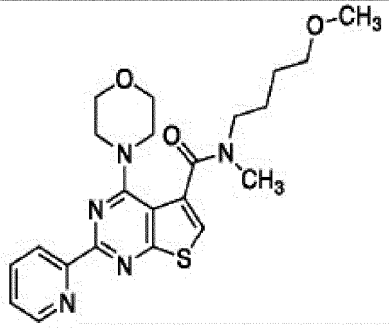
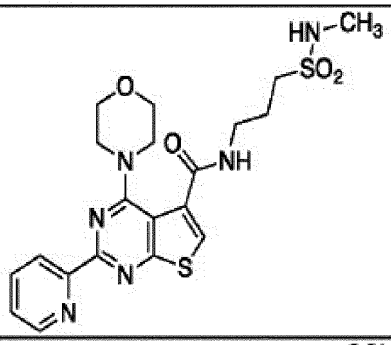
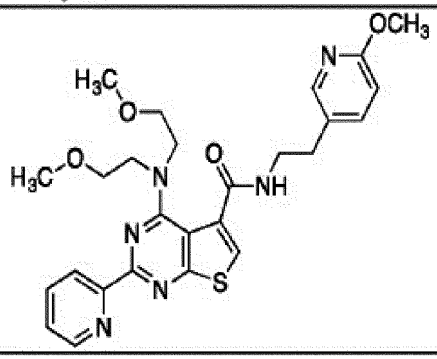
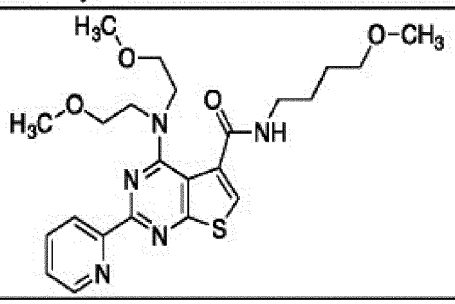
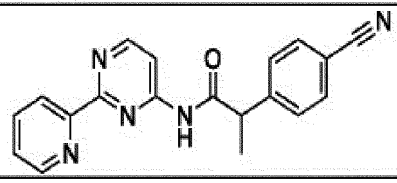
	A		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

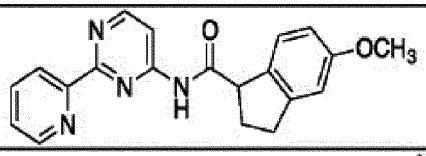
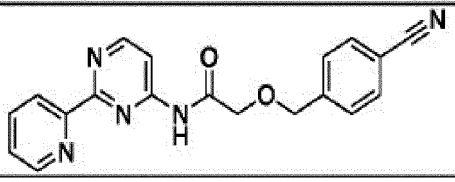
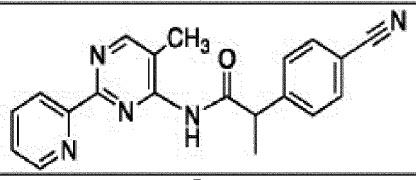
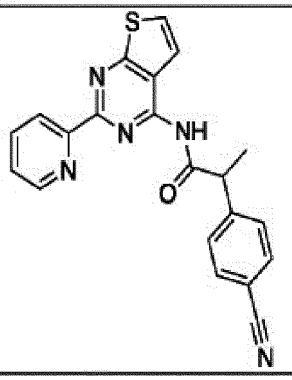
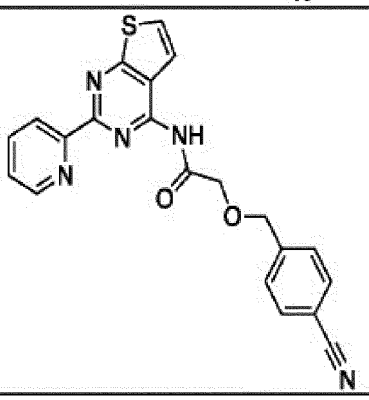
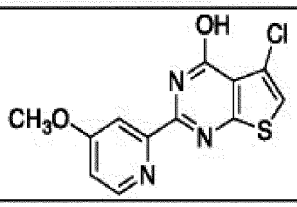
	D		
	D		
	D		
	D		
	B		
	D		
	D		

	A		
	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	C		
	D		
	D		

	C		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

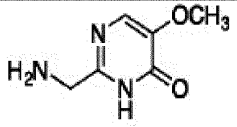
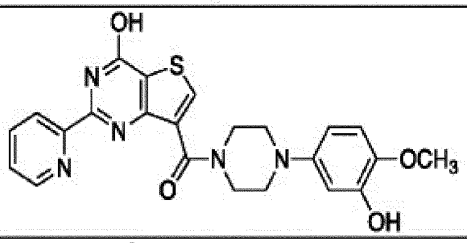
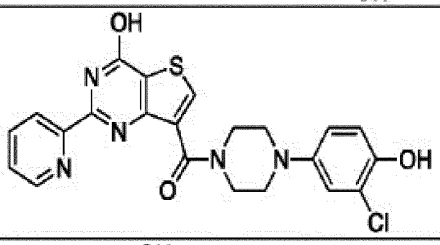
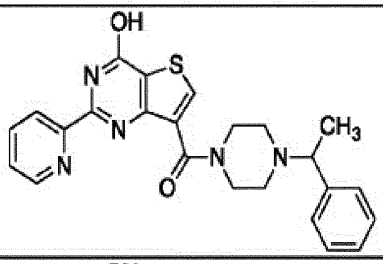
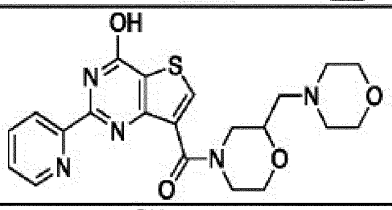
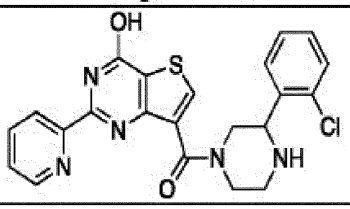
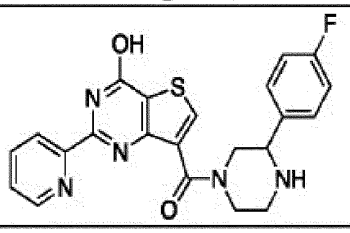
10

20

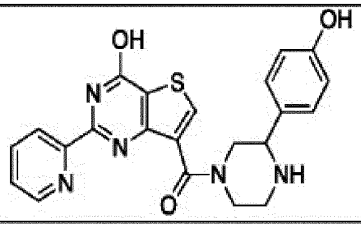
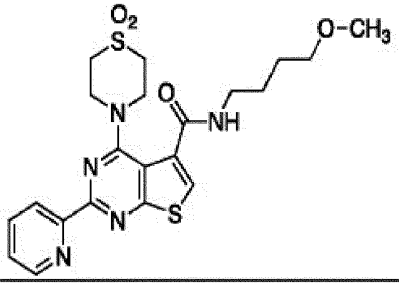
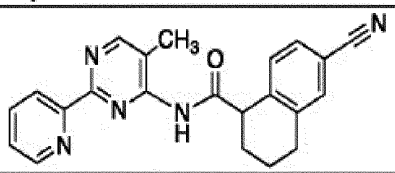
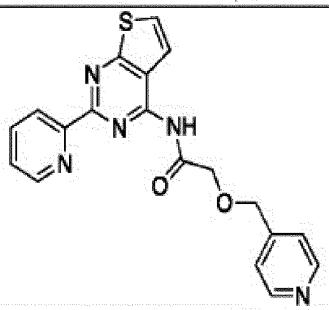
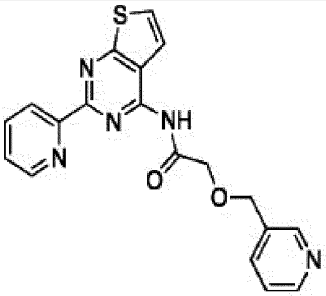
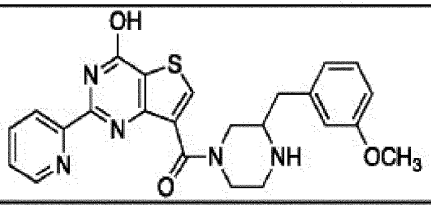
30

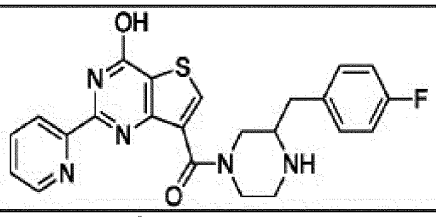
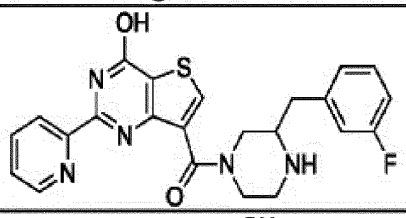
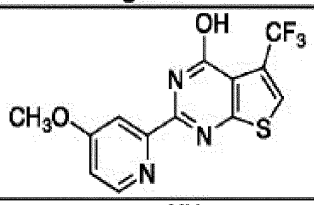
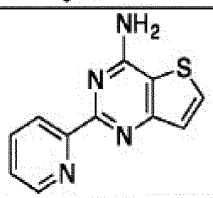
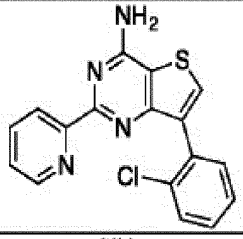
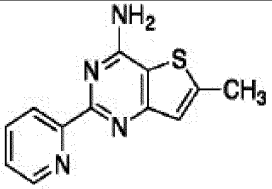
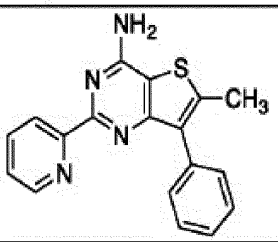
40

50

	C		
	D		
	D		
	D		
	C		
	D		
	D		

10 20 30 40 50

	D		
	A		
	D		
	D		
	D		
	A		

	C		
	B		
	D		
	A		
	D		
	D		
	D		

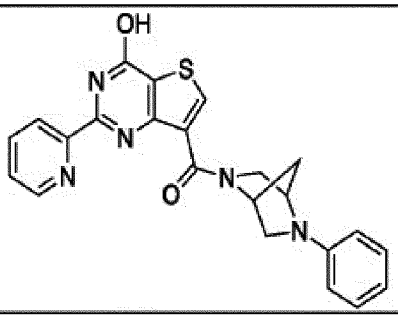
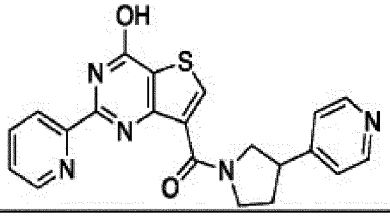
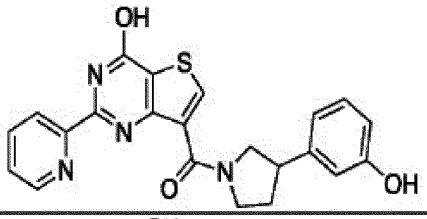
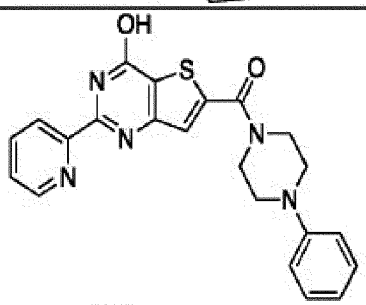
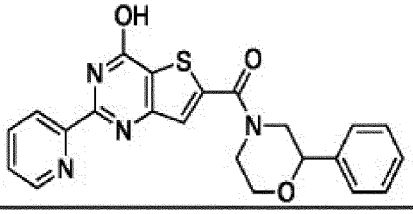
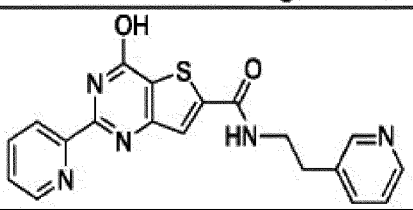
10

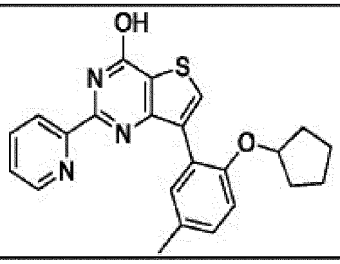
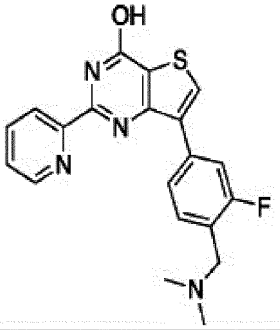
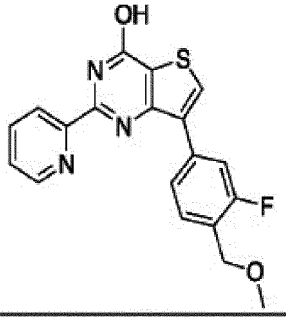
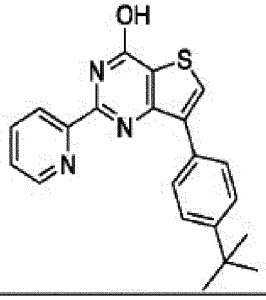
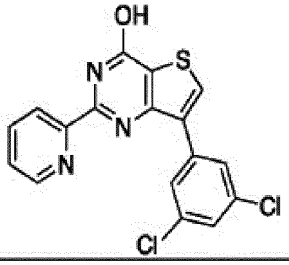
20

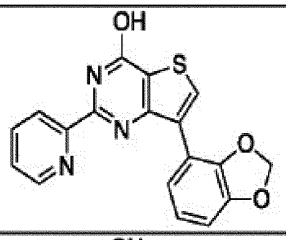
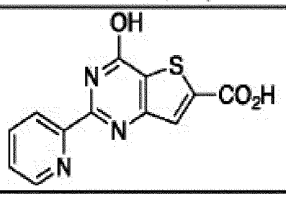
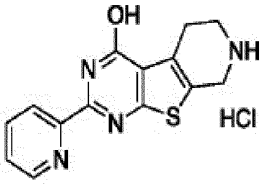
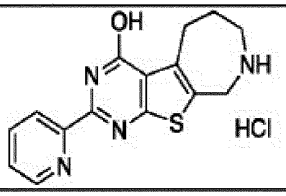
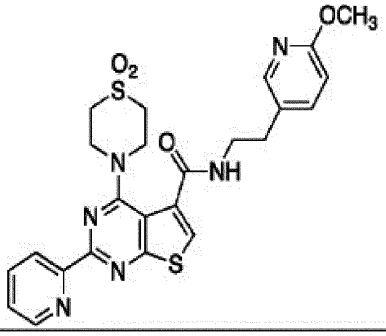
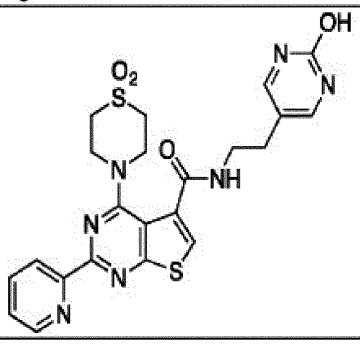
30

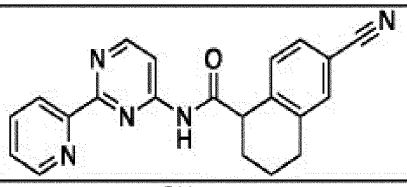
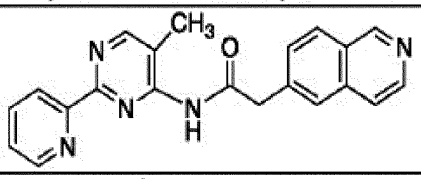
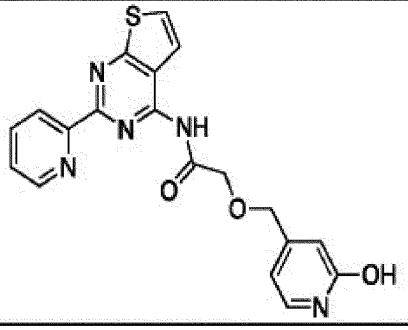
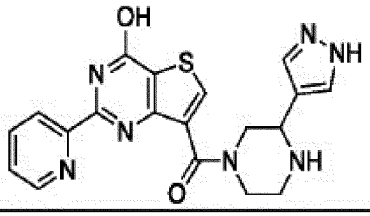
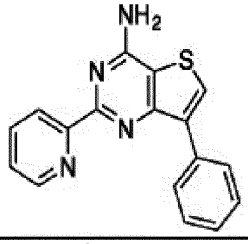
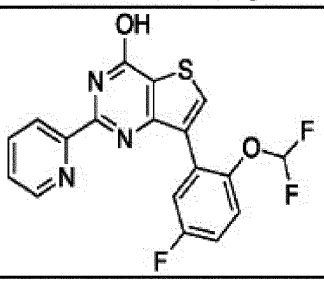
40

50

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		G
	D	D*	H
	D		G
	D		G

	D		G
	C		
	D		
	B		
	C		
	A		

	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	D		

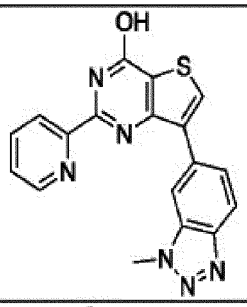
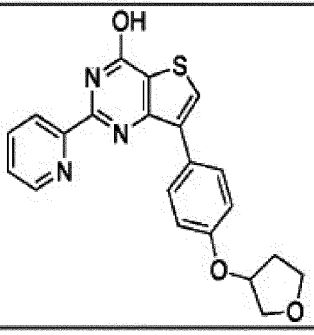
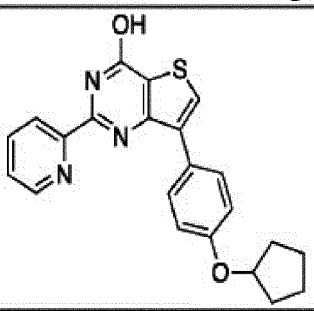
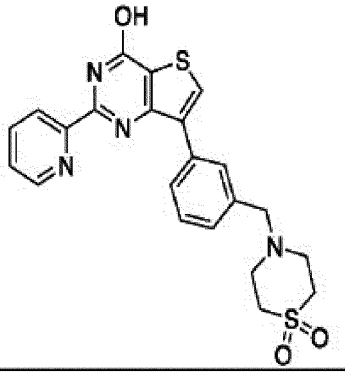
10

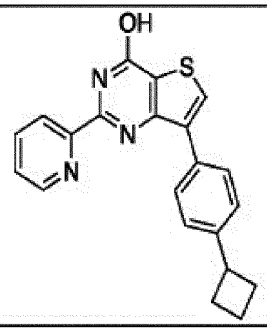
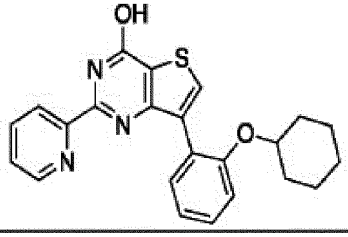
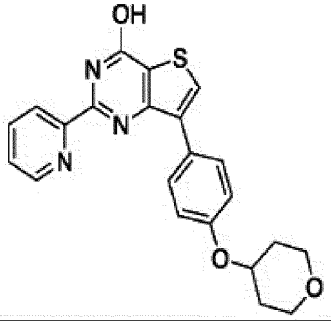
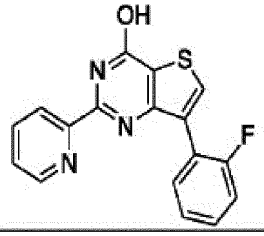
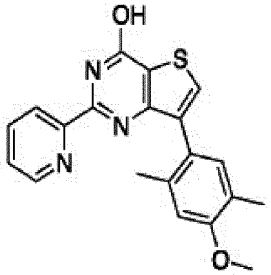
20

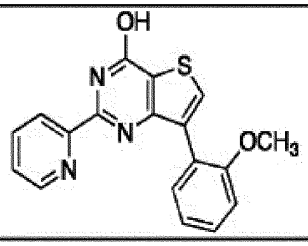
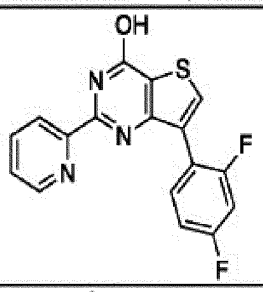
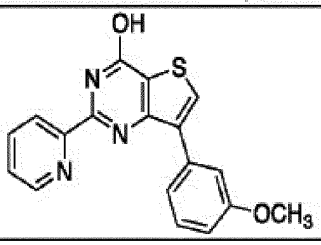
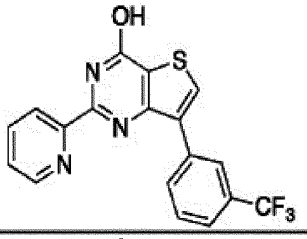
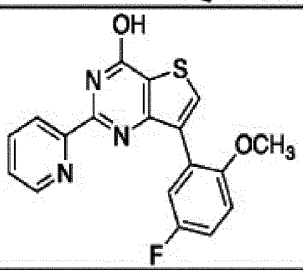
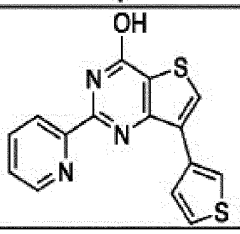
30

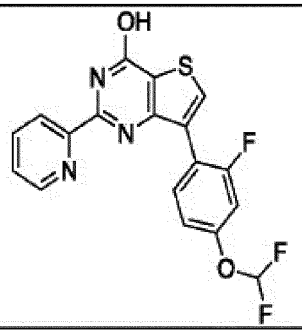
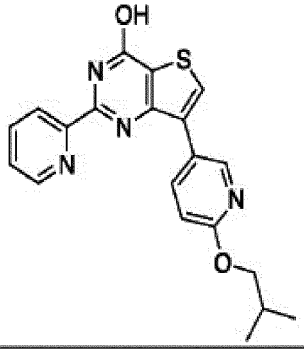
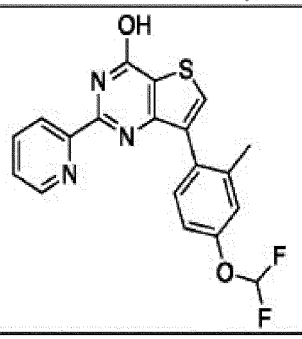
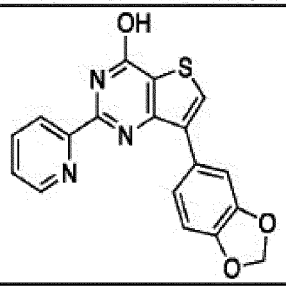
40

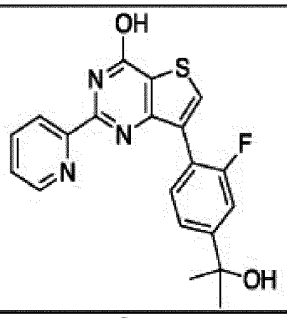
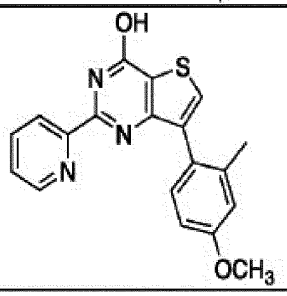
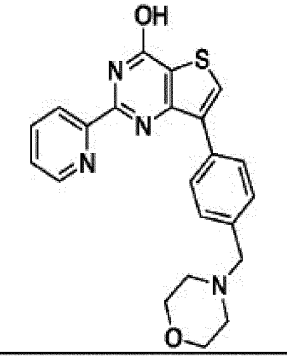
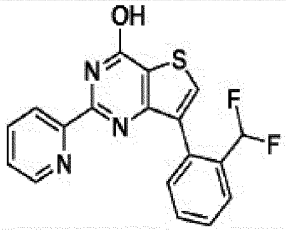
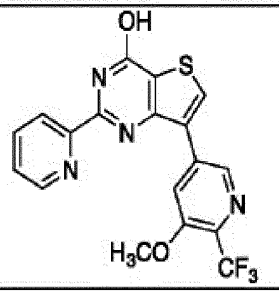
50

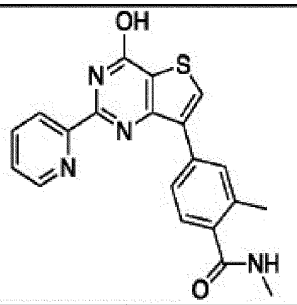
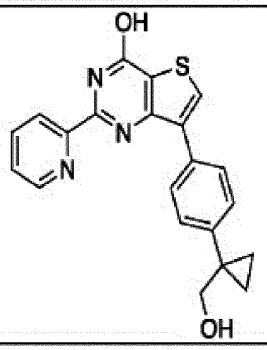
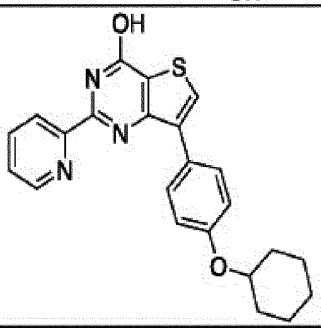
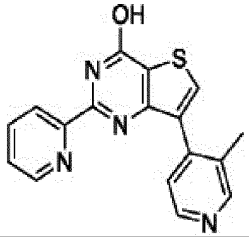
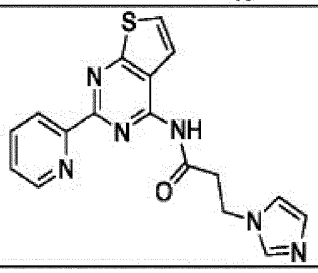
	D		
	D		
	D		
	D		

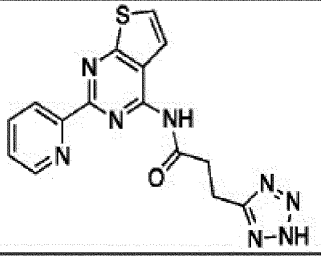
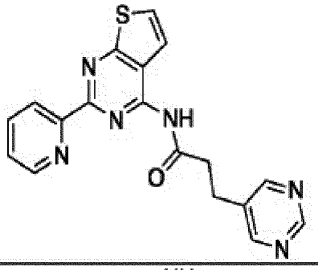
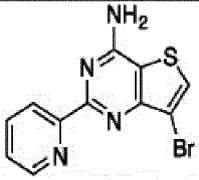
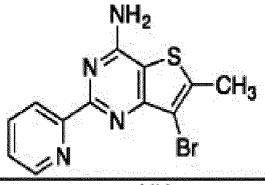
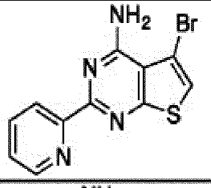
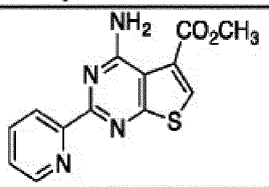
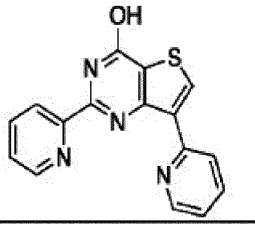
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D	D*	G
	D		
	D		

	D		
	D	D*	F
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

	C		
	D		
	B		
	D		
	A		
	D		
	D	D*	E

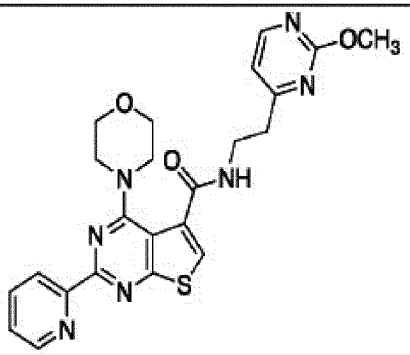
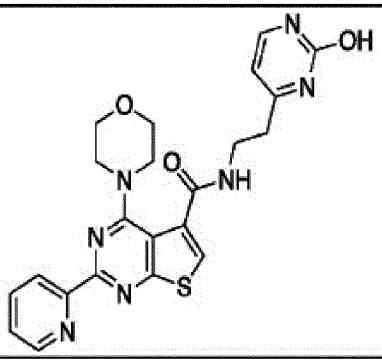
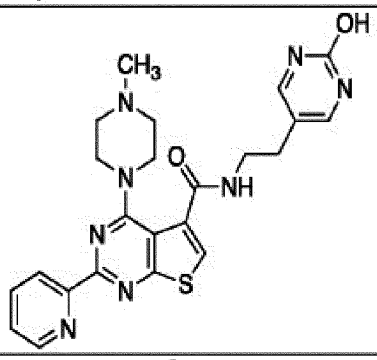
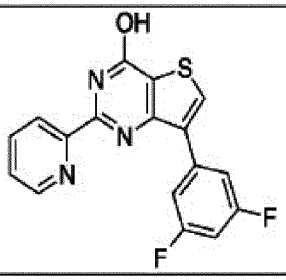
10

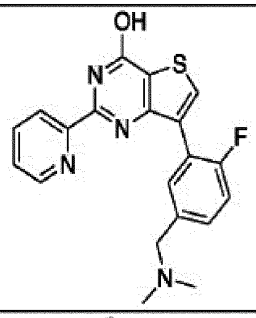
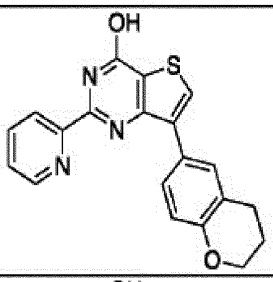
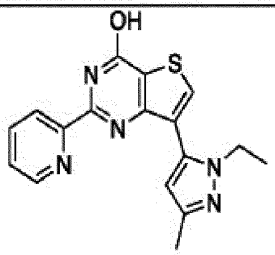
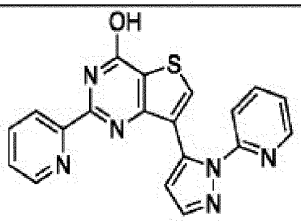
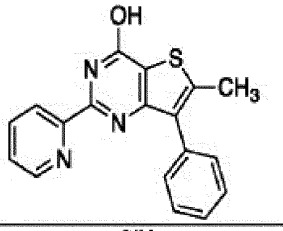
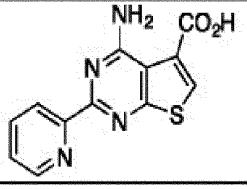
20

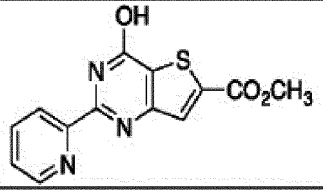
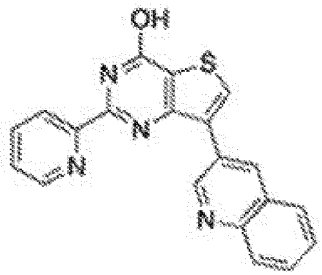
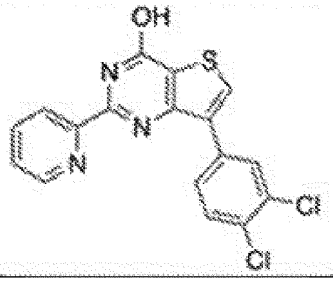
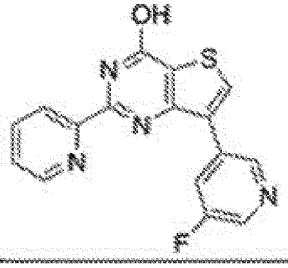
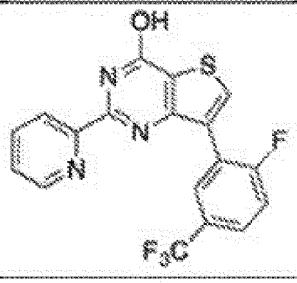
30

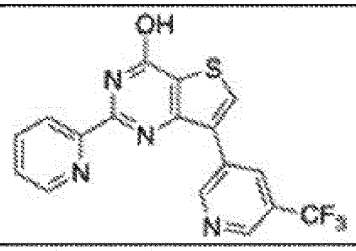
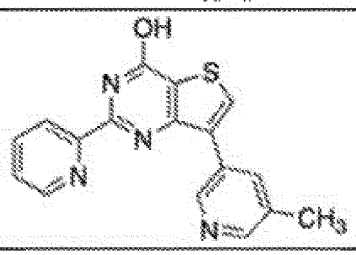
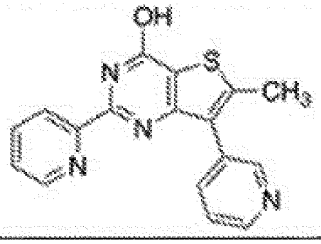
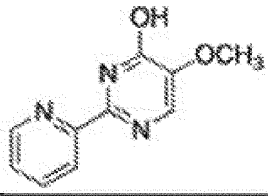
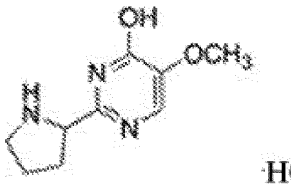
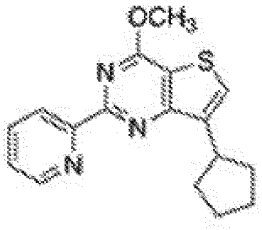
40

50

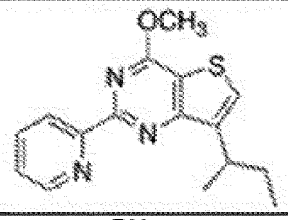
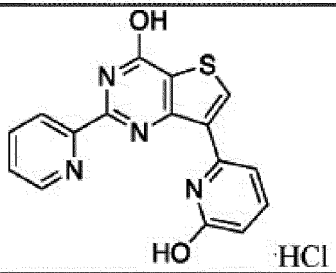
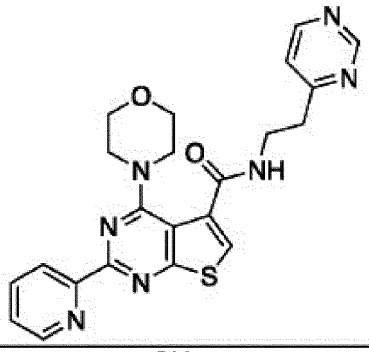
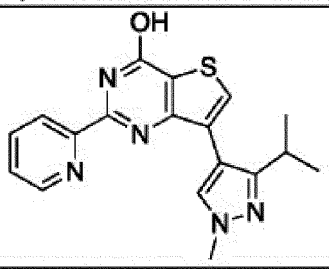
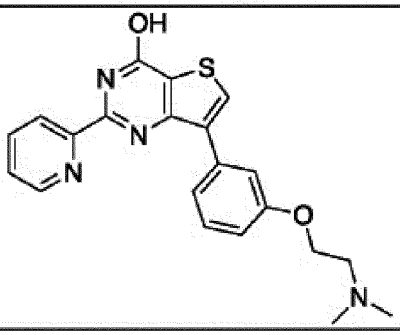
	D		
	A		
	B		
	D		

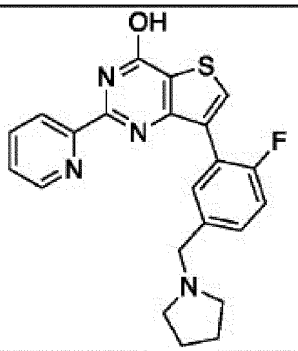
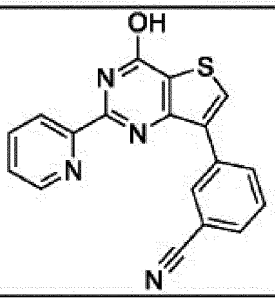
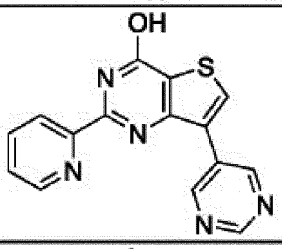
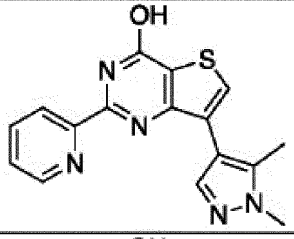
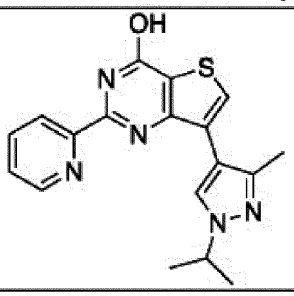
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		

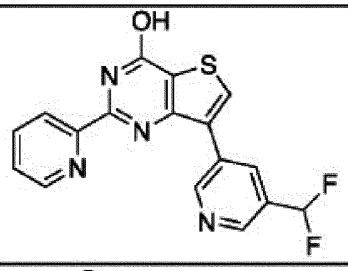
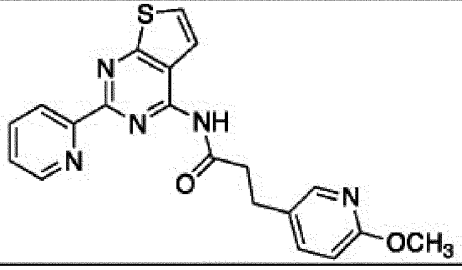
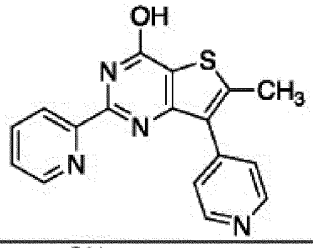
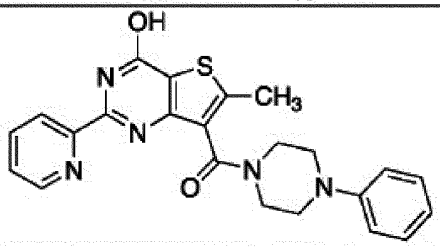
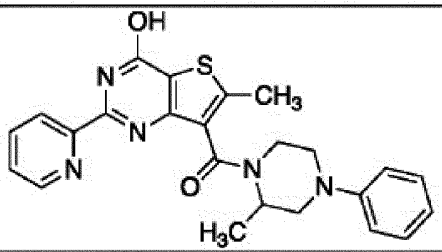
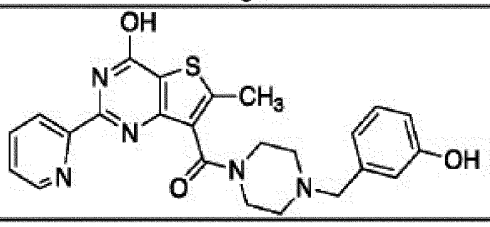
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

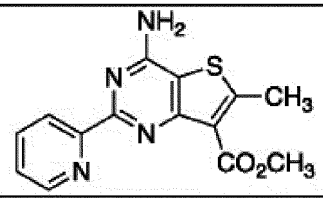
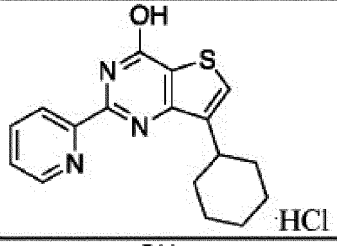
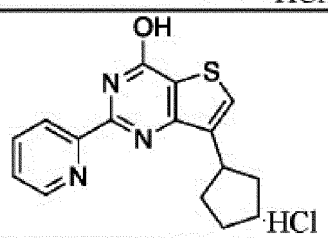
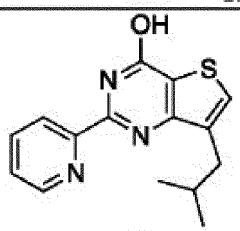
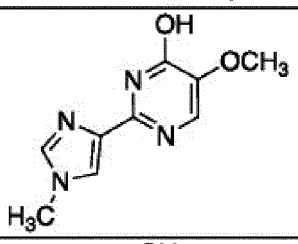
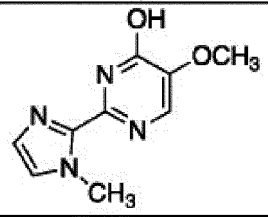
	D		
	D		
	D		
	D		
 ·HCl	C		
	D		

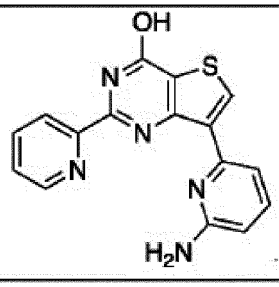
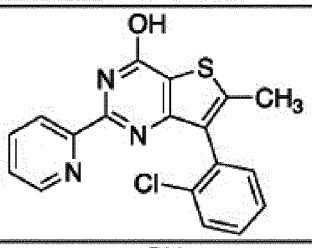
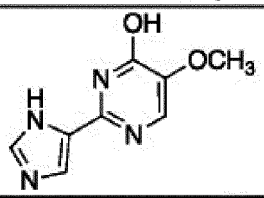
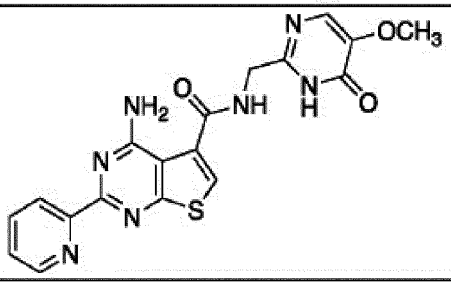
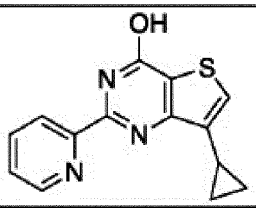
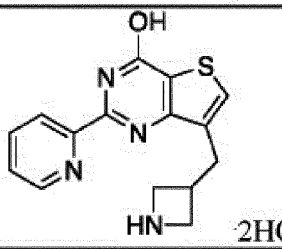
10 20 30 40 50

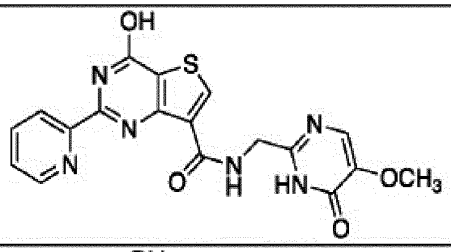
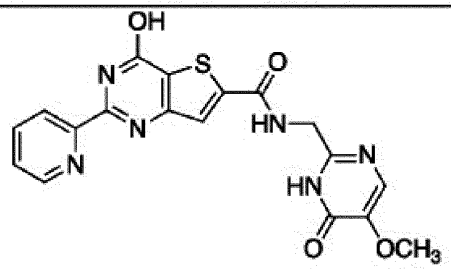
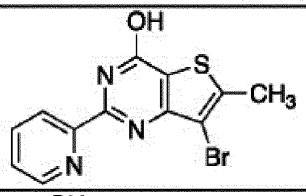
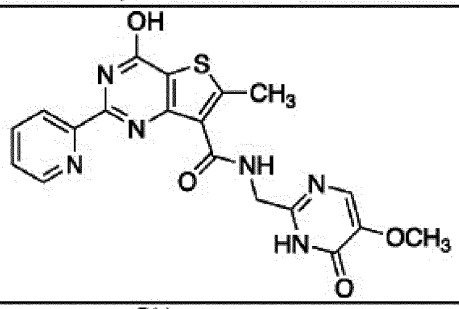
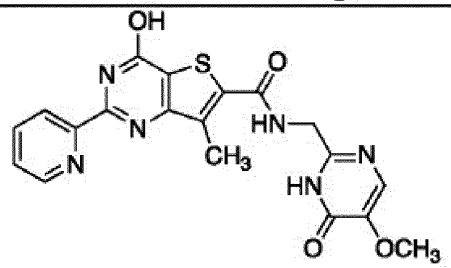
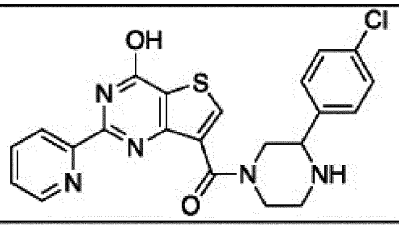
	D		
		D*	
		A*	
		D*	
		D*	

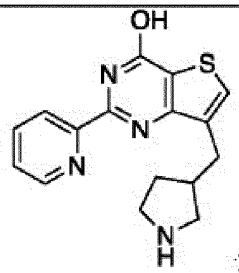
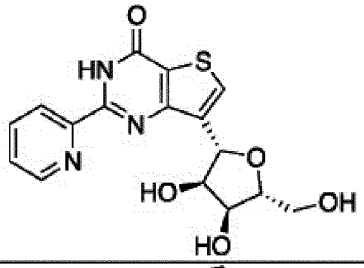
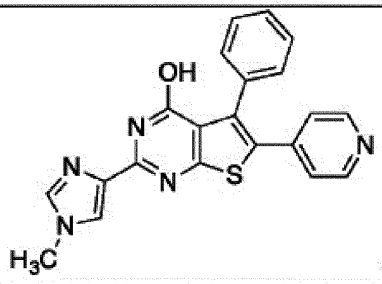
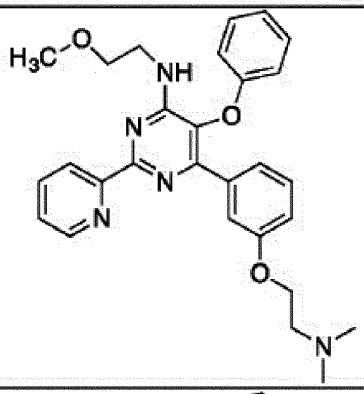
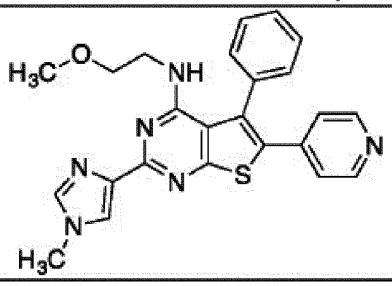
		D*	
		D*	
		0*	
		D*	
		D*	

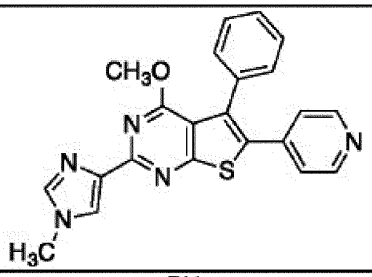
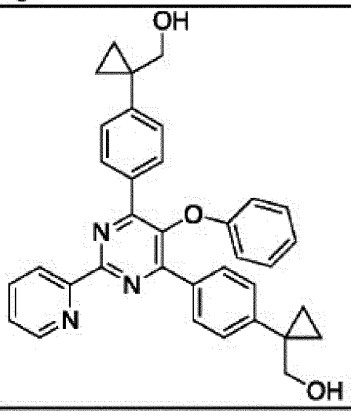
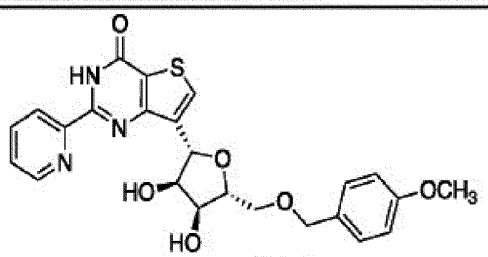
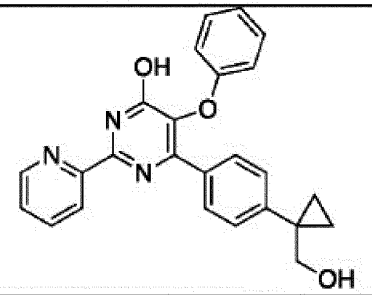
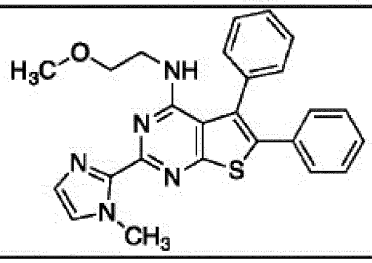
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		B*	

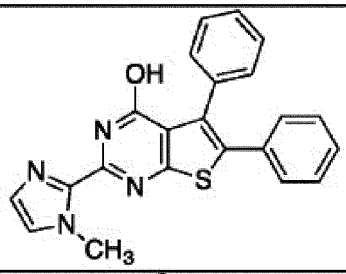
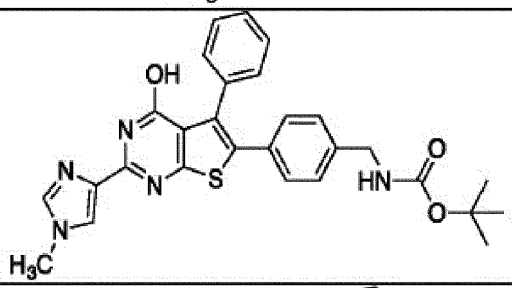
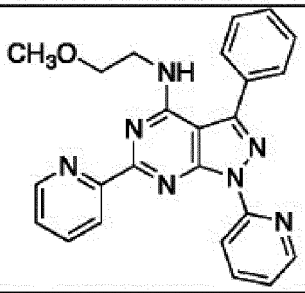
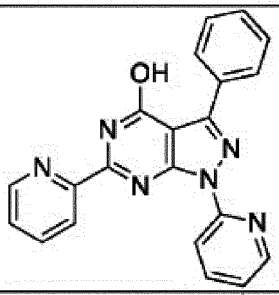
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	
		A*	
		C*	

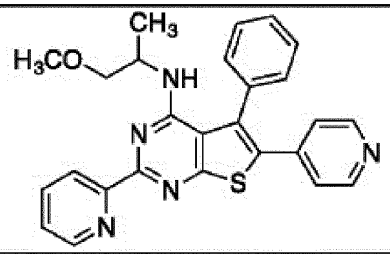
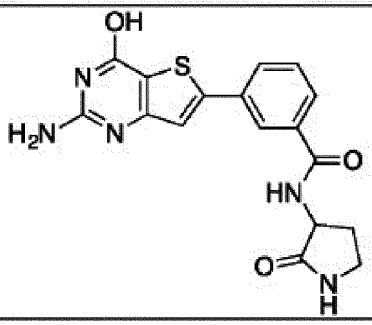
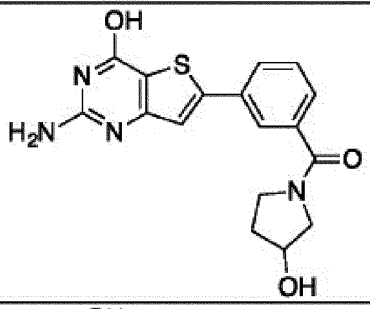
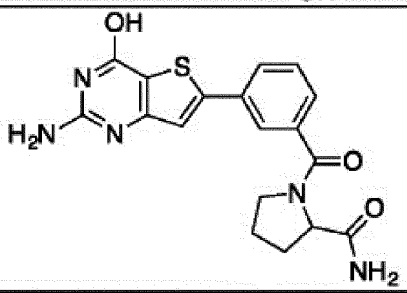
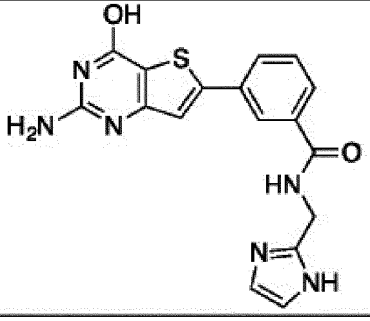
 ·2HCl		D*	
		D*	
		0*	
		0*	
		D*	
 ·2HCl		B*	

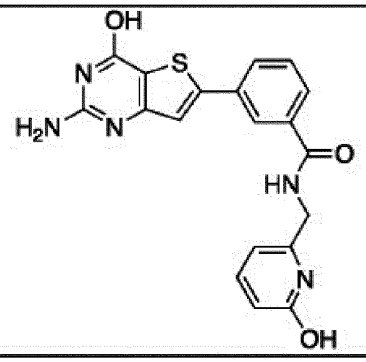
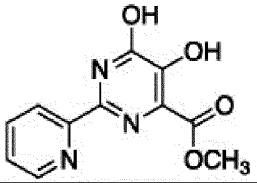
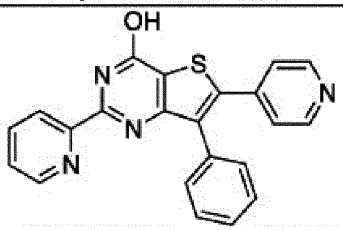
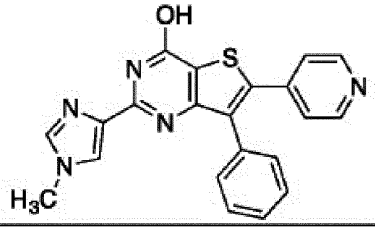
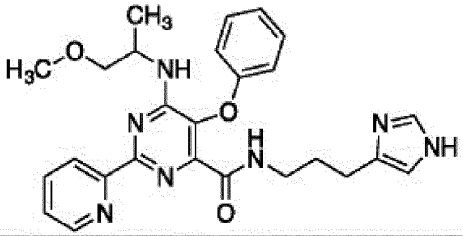
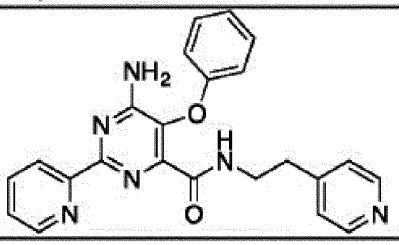
		C*	
		B*	
		D*	
		0*	
		0*	
		D*	

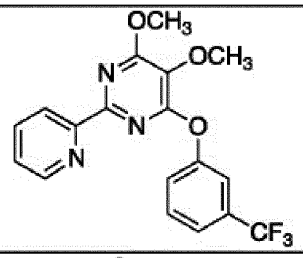
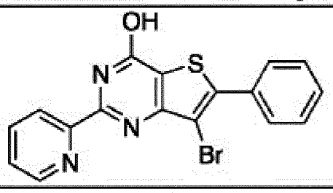
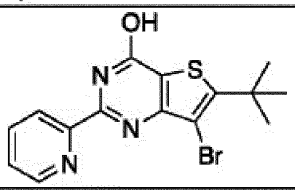
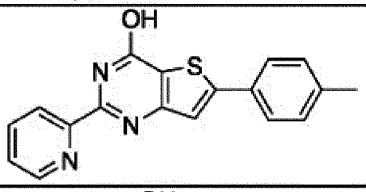
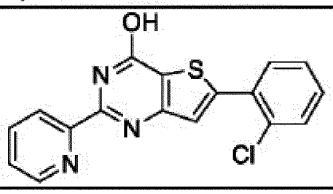
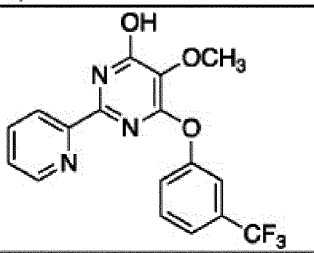
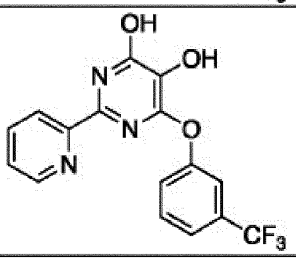
 2HCl		0*	
		D*	
 2HCl		D*	
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	
		A*	
		D*	
		D*	F

		D*	
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	

		C*	
		0*	
		A*	
		C*	
		A*	

		A*	
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

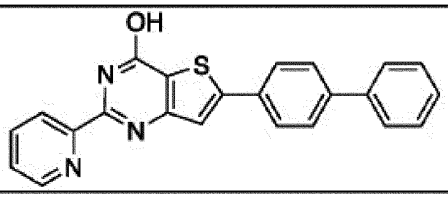
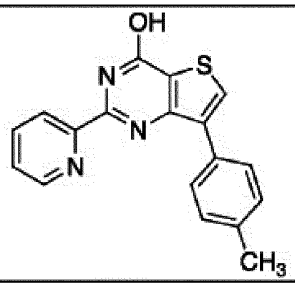
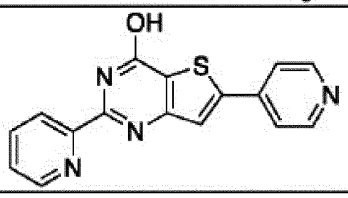
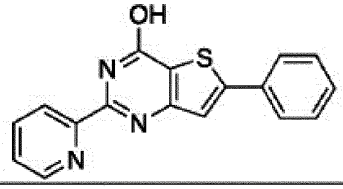
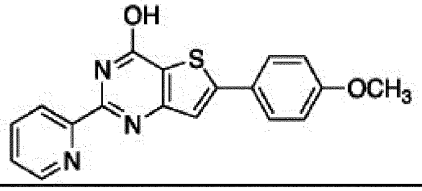
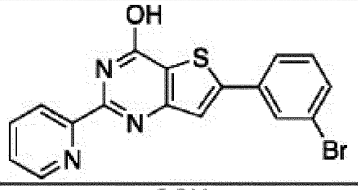
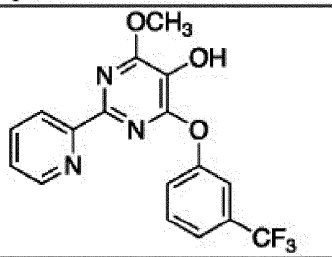
10

20

30

40

50

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		A*	

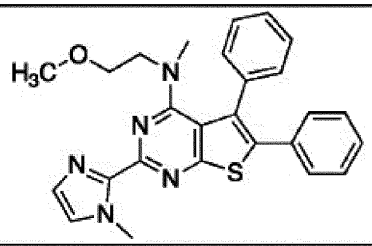
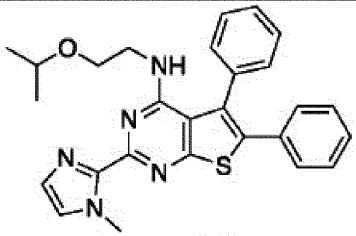
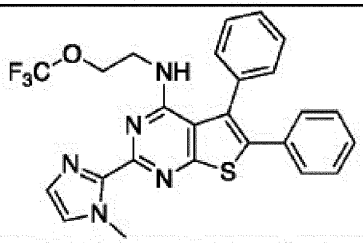
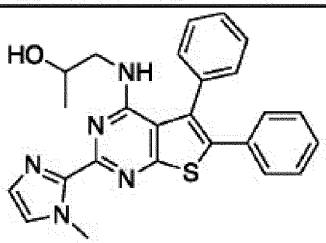
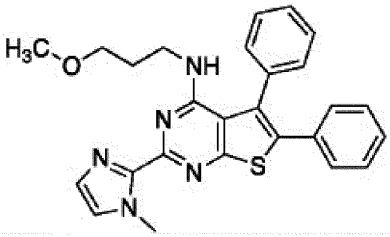
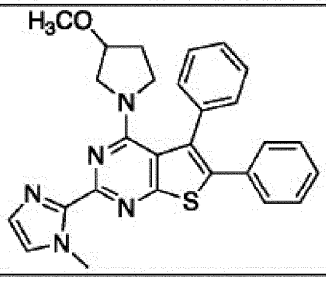
10

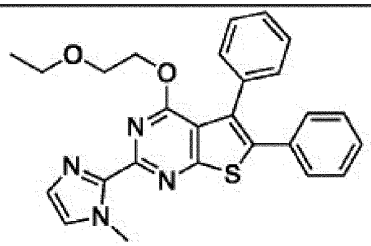
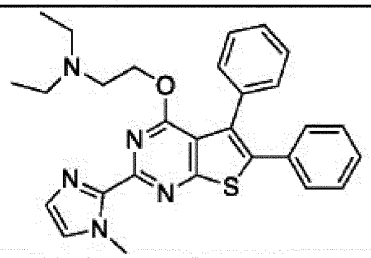
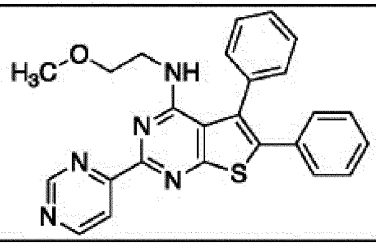
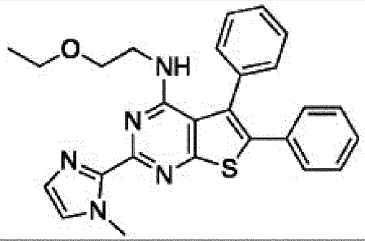
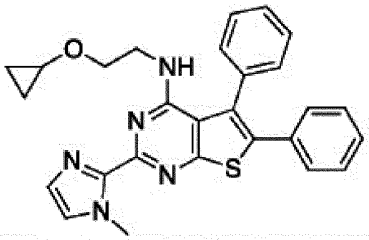
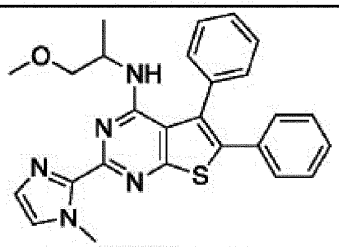
20

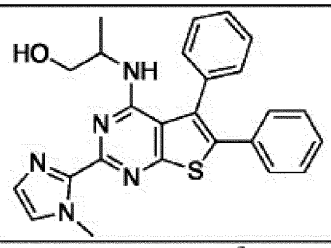
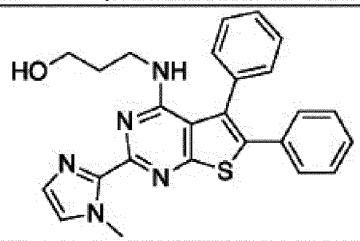
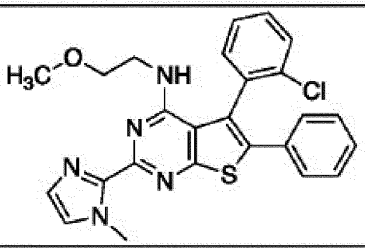
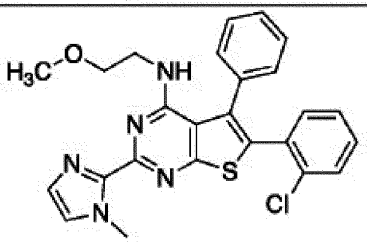
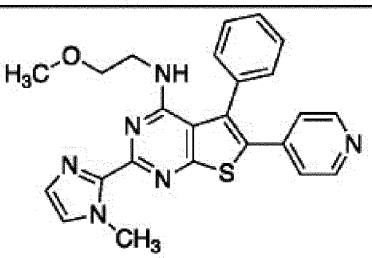
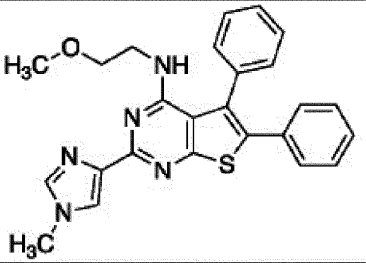
30

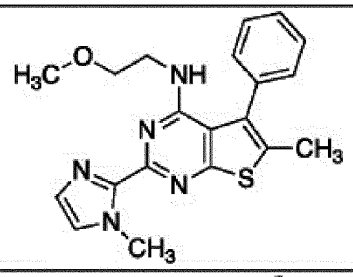
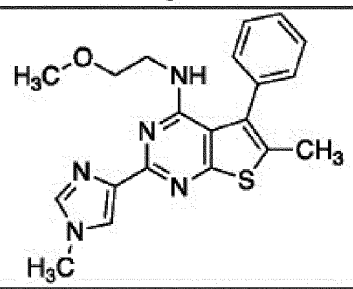
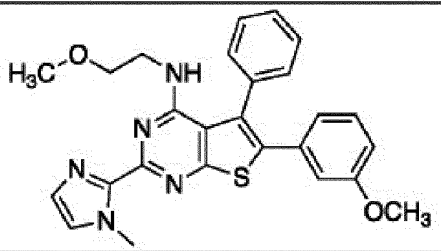
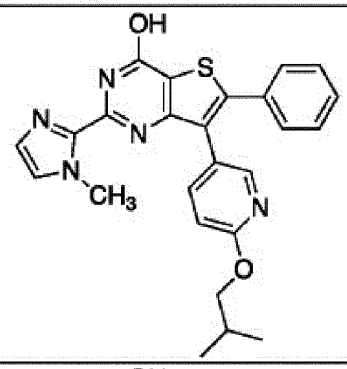
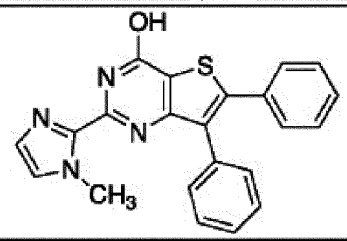
40

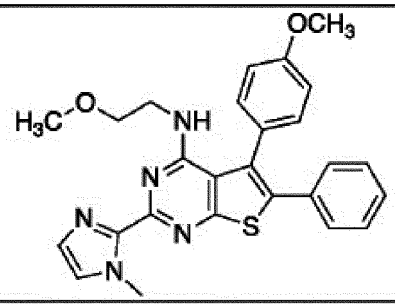
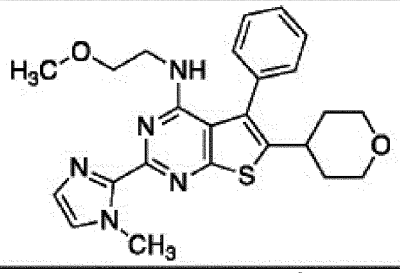
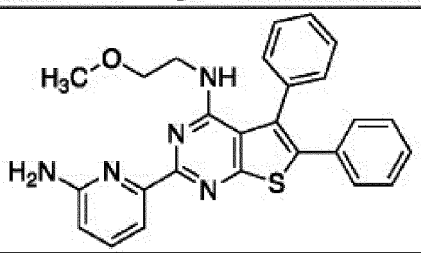
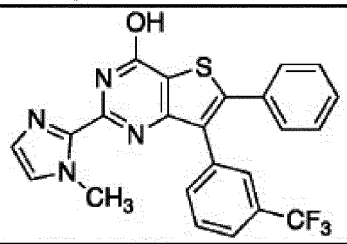
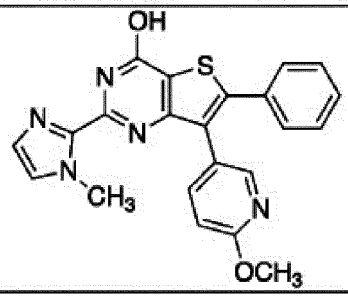
50

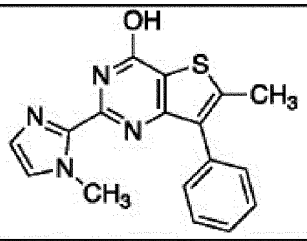
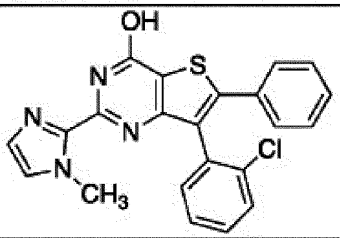
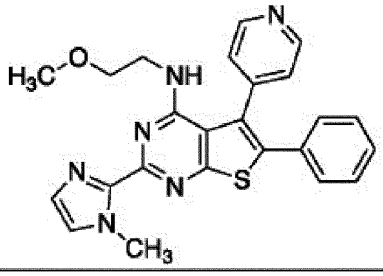
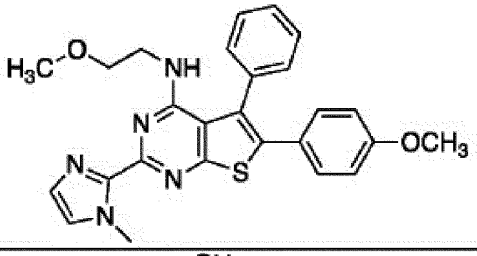
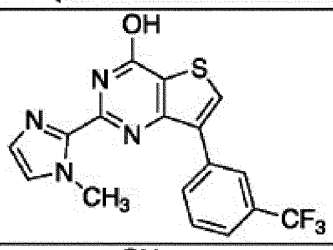
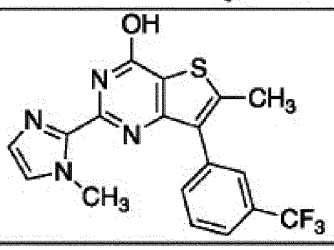
		D*	E
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	F
		D*	F

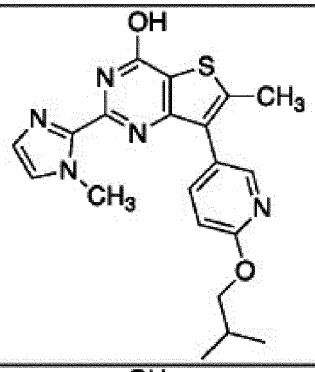
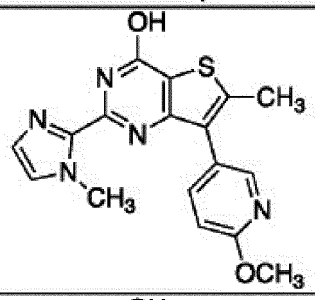
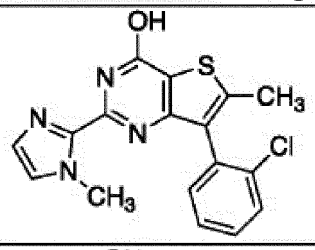
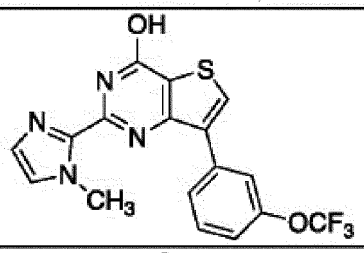
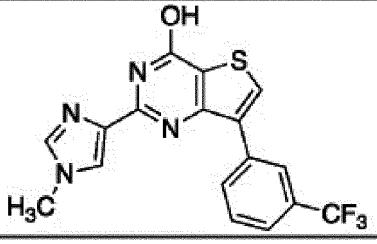
		D*	
		D*	
		C*	
		D*	F
		D*	
		D*	F

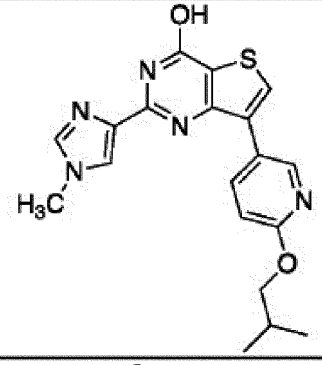
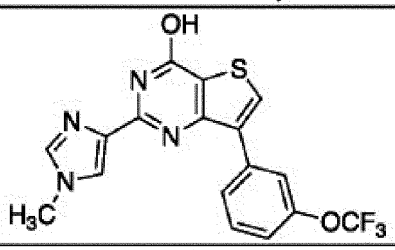
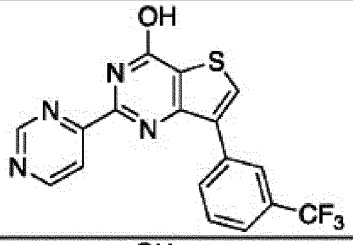
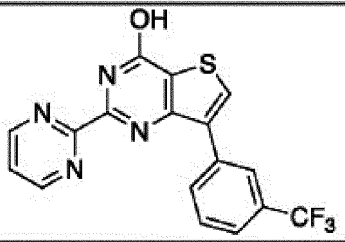
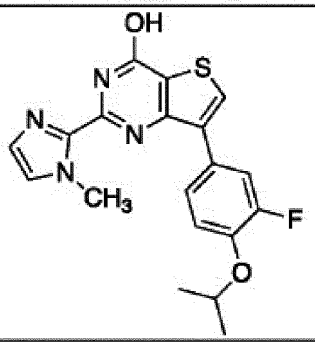
		D*	
		D*	
		D*	E
		D*	F
		D*	
		D*	E

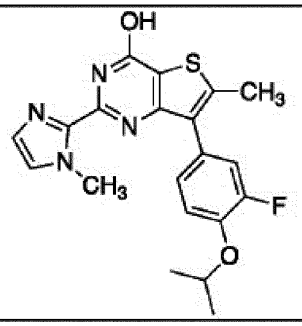
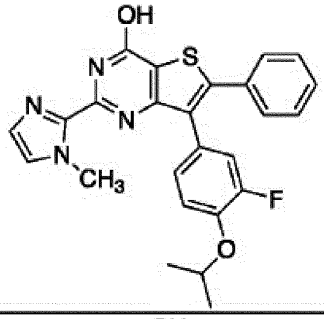
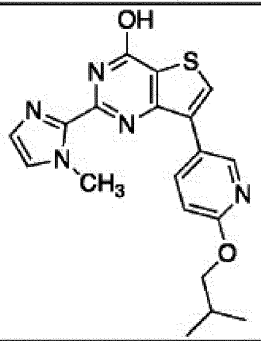
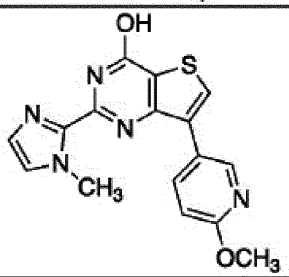
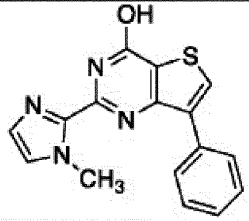
		D*	F
		D*	
		D*	
		D*	G
		C*	

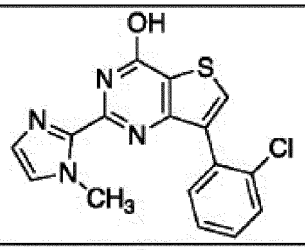
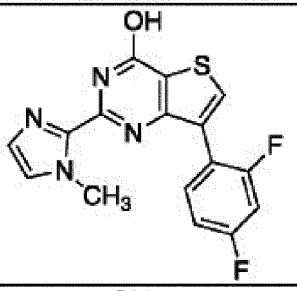
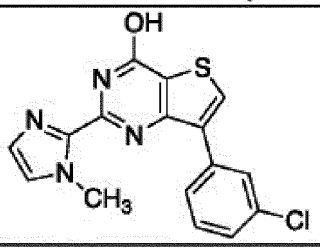
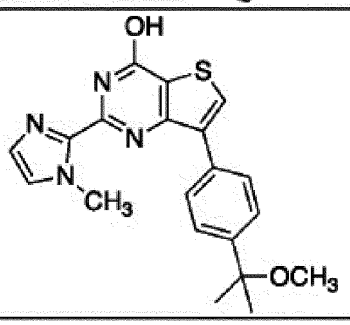
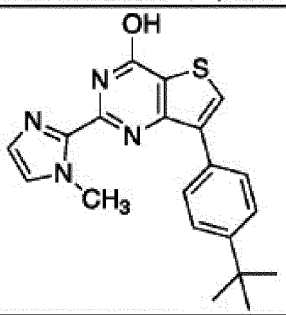
		D*	F
		D*	
		D*	
		B*	
		D*	F

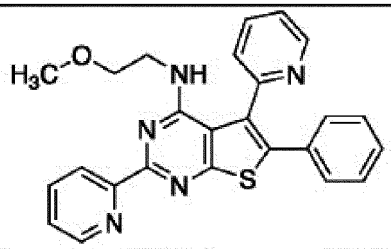
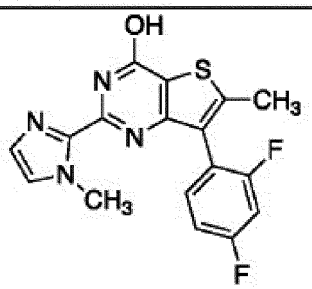
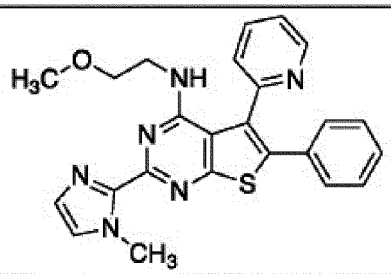
		D*	
		D*	G
		D*	
		D*	G
		D*	E
		D*	G

		D*	
		B*	
		D*	G
		D*	G
		D*	

		D*	
		D*	
		D*	E
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	
		D*	G
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	
		D*	F

*＝１０μＭで試験した。

記：ＩＣ$_{50}$値は、報告された各化合物についての阻害％の決定に使用されたものと同じアッセイにより決定された。

Ａ＝１～２５％の阻害、Ｂ＝２５～５０％の阻害、Ｃ＝５１～７５％の阻害、Ｄ＝７６～１００％の阻害。

Ｅ＝＞１０００ｎＭのＩＣ$_{50}$、Ｆ＝５０１～１０００ｎＭのＩＣ$_{50}$、Ｇ＝１００～５００ｎＭのＩＣ$_{50}$、Ｈ＝＜１００ｎＭのＩＣ$_{50}$。

【１００８】

実施例４

マウスＴＮＦアルファ及びＩＬ６定量アッセイのプロトコル

細胞株：アベルソンマウス白血病ウイルス形質転換マクロファージ細胞株ＲＡＷ２６４．７をＡＴＣＣから購入し、ペニシリン（１００Ｕ／ｍＬ）、ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）、及び１０％の熱不活性化ＦＢＳが補填された完全なＤＭＥＭ－高グルコース培地において３７℃で５％のＣＯ$_2$の加湿インキュベータ内で増殖させた。

【１００９】

方法：細胞を９６ウェルプレートに４００００細胞／ウェル密度で播種した。３時間のインキュベート後、マクロファージをＤＭＥＭ及び０．５％のＦＢＳｏ／ｎで飢餓させた。翌日、ＬＰＳ刺激（１００ｎｇ／ｍｌ）の３時間前に、試験される小分子を３０μＭの最終濃度（０．３％のＤＭＳＯを有する）で細胞に添加した。ＬＰＳ刺激後、細胞を３７℃で１６時間インキュベートした。インキュベート期間の終わりに、培養培地を回収し、ＬＰＳ誘導ＴＮＦα及びＩＬ６サイトカインの生成をＥＬＩＳＡ検出キットを使用して測定した。

【１０１０】

サンドイッチＥＬＩＳＡ：ＥＬＩＳＡイムノアッセイＱｕａｎｔｉｋｉｎｅマウスＴＮＦ－アルファ（カタログ番号ＭＴＡ００Ｂ）及びＩＬ６（カタログ番号Ｍ６０００Ｂ）を

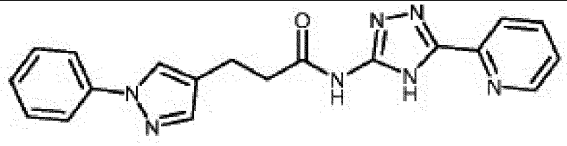
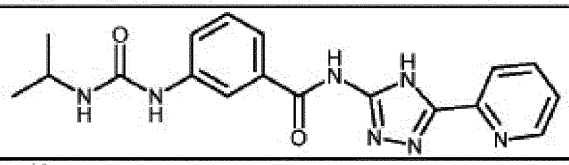
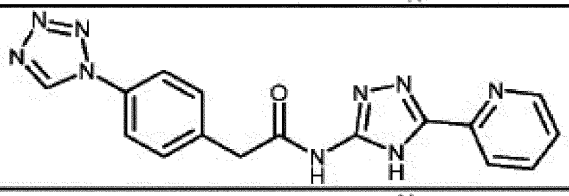
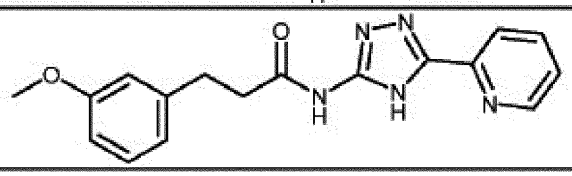
Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．，Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮから購入した。これらの４．５時間の固相ＥＬＩＳＡを使用して、マクロファージ培養上清中のマウスＴＮＦαまたはＩＬ６レベルを測定した。製造業者の仕様に従ってアッセイを実行した。

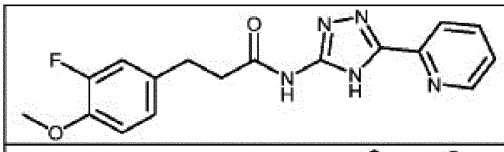
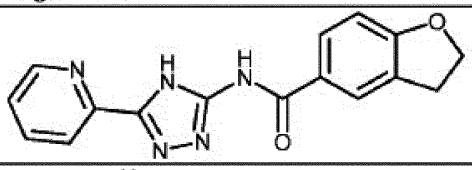
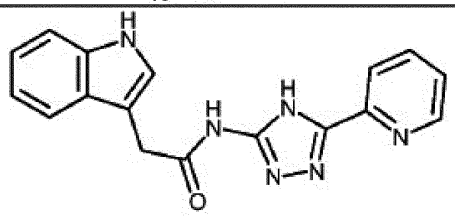
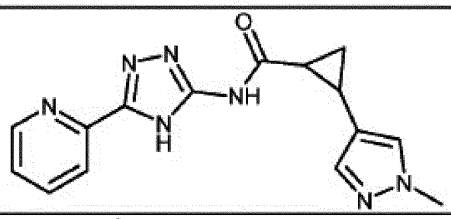
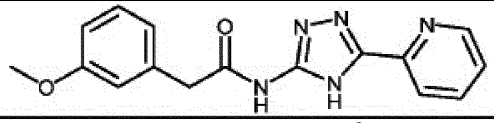
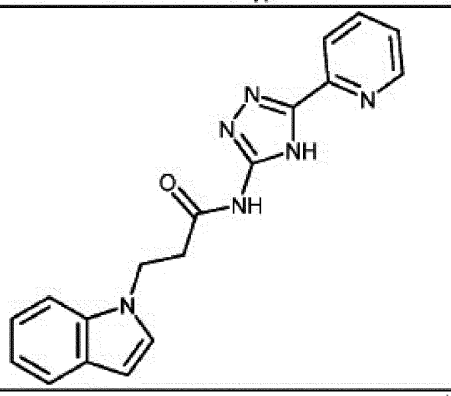
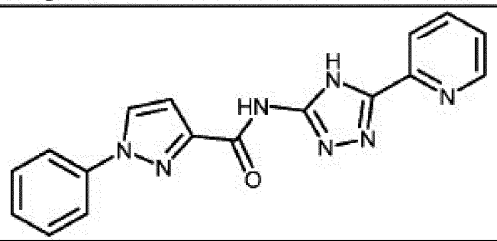
【１０１１】

表６は、上述した細胞アッセイで試験した選択された化合物の阻害データを示している。

【表６】

表６：ＲＡＷ２６４．７マウス白血病ウイルス形質転換マクロファージ細胞株での３０μＭでのＩＬ－６及びＴＮＦαの阻害％

化合物	IL-6	TNF-α
	B	A
	0	A
	0	A
	0	A

	A	B
	A	0
	B	A
	0	A
	B	A
	A	A
	A	A

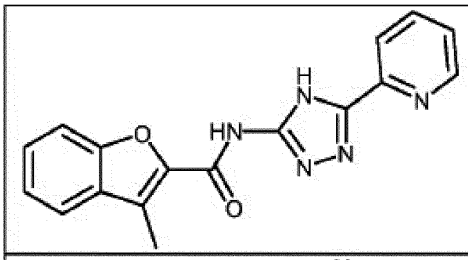
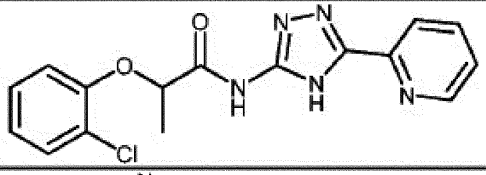
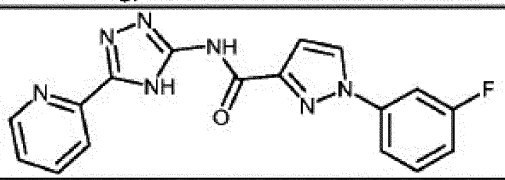
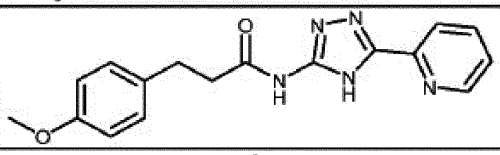
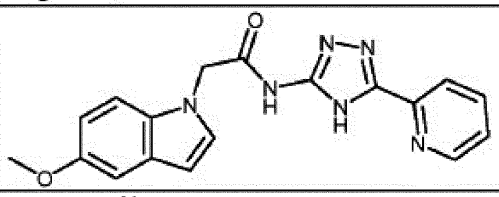
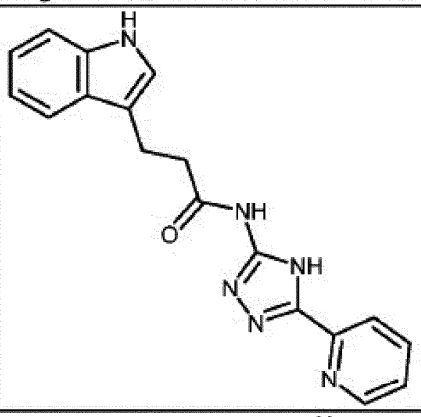
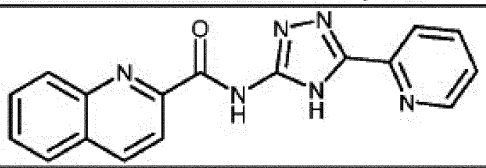
10

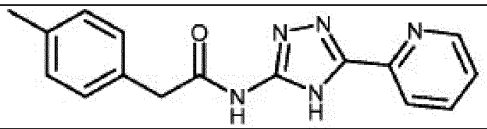
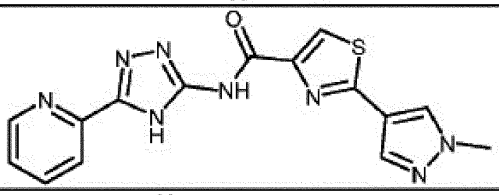
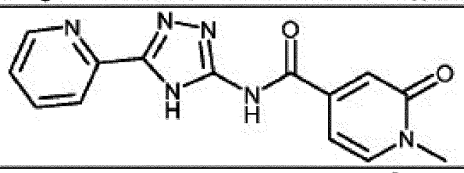
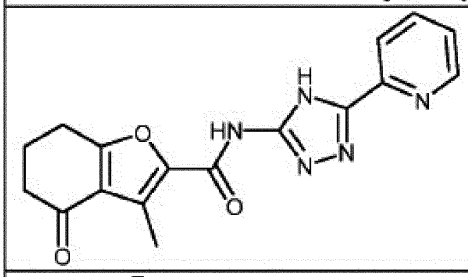
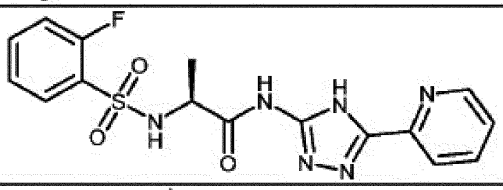
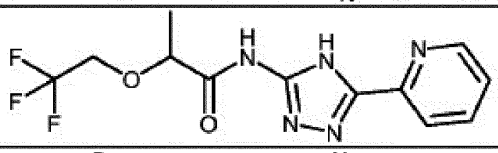
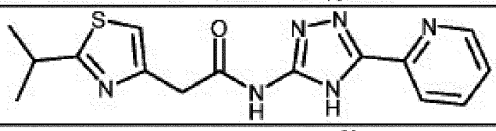
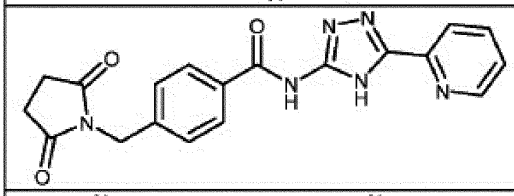
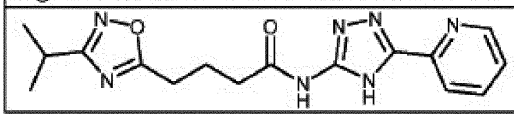
20

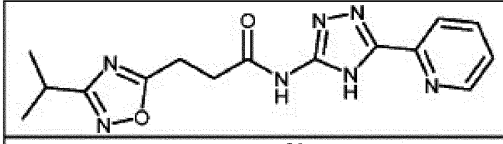
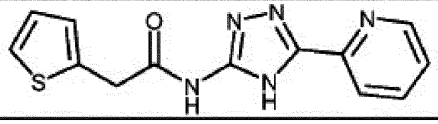
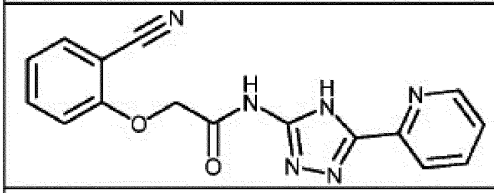
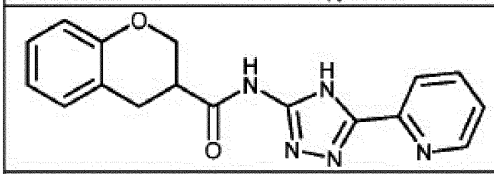
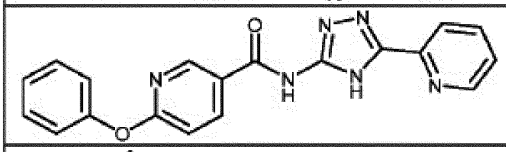
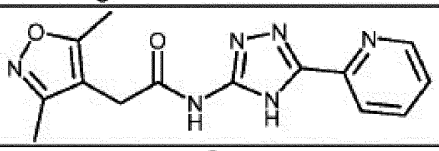
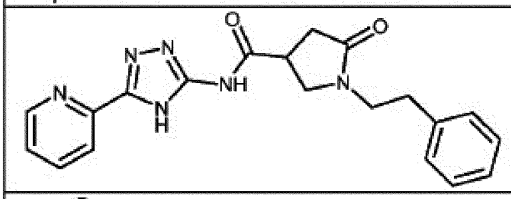
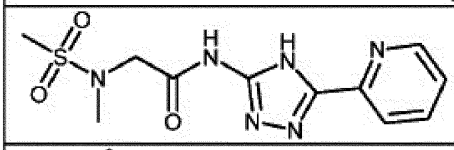
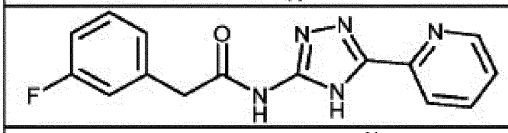
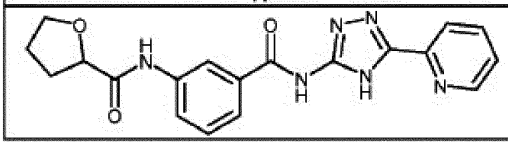
30

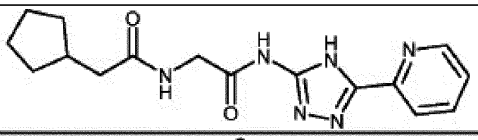
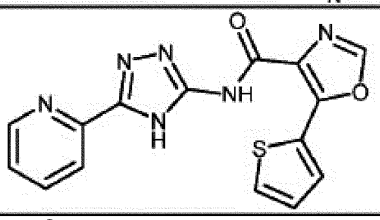
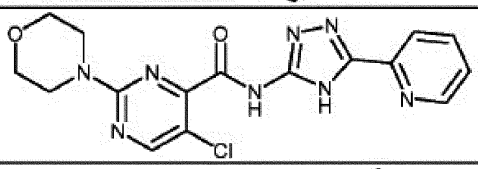
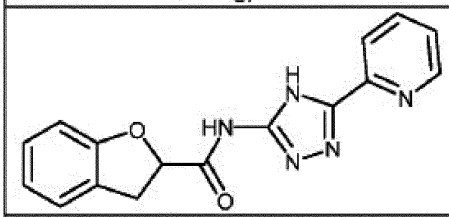
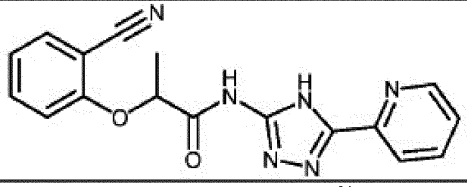
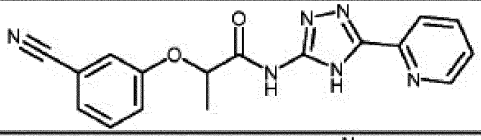
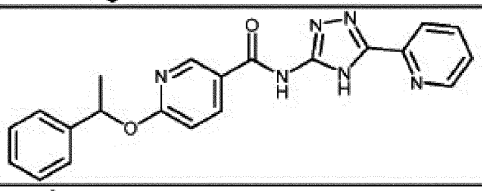
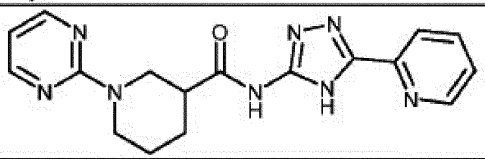
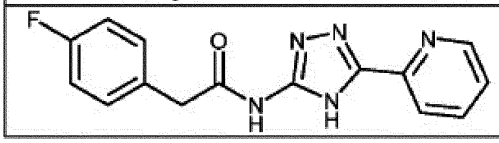
40

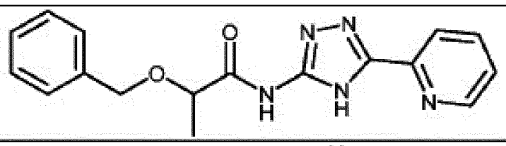
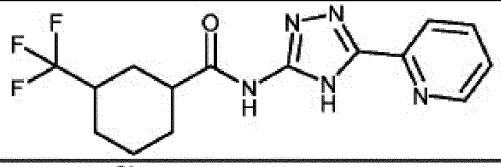
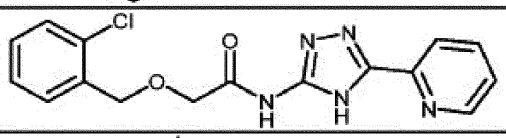
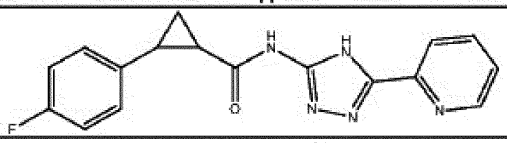
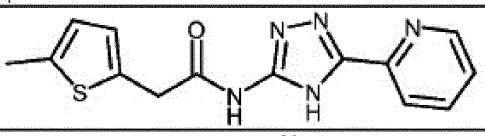
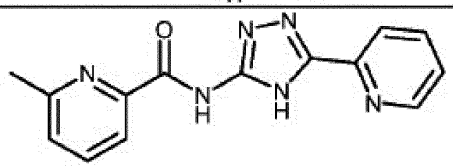
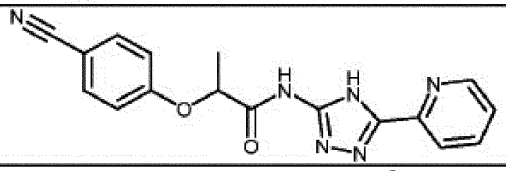
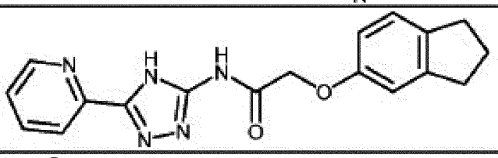
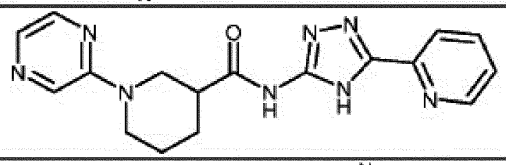
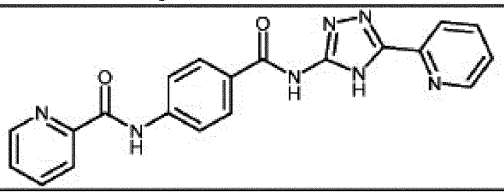
50

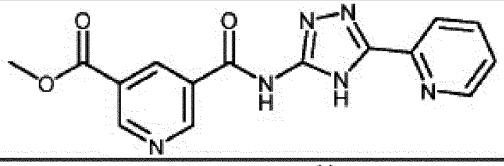
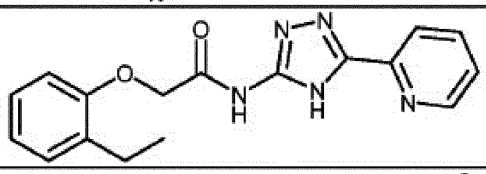
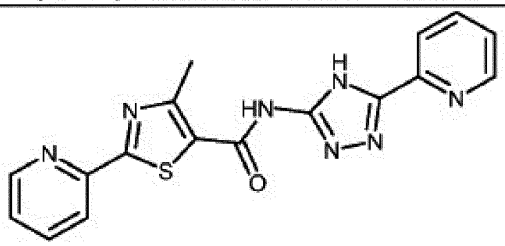
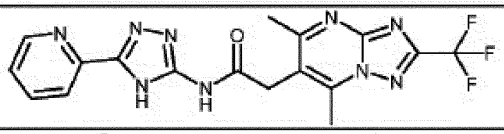
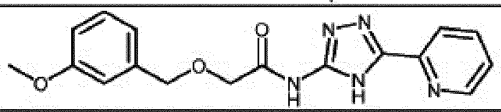
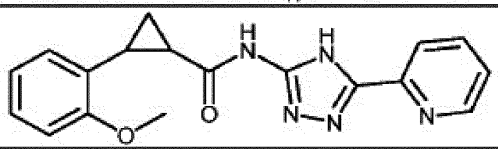
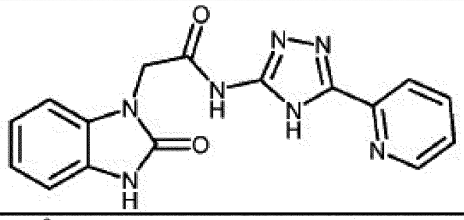
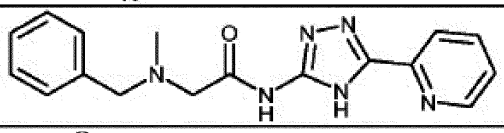
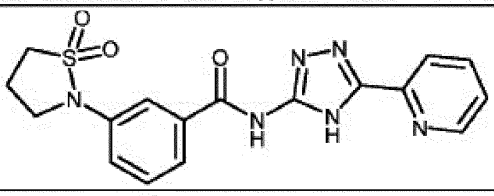
	0	A
	B	A
	B	0
	A	0
	B	A
	C	0
	A	0

	A	0
	C	A
	0	A
	A	0
	C	A
	0	A
	A	0
	0	A
	0	A

	A	0
	A	A
	A	0
	B	A
	B	A
	A	0
	A	0
	0	A
	A	0
	A	0

	A	A
	B	A
	A	0
	A	0
	0	A
	A	0
	A	0
	0	A
	A	A

	A	0
	A	0
	B	A
	A	A
	A	0
	A	0
	A	A
	A	0
	A	A
	0	A

	A	A
	B	0
	A	0
	0	A
	B	A
	B	A
	A	A
	B	A
	A	A

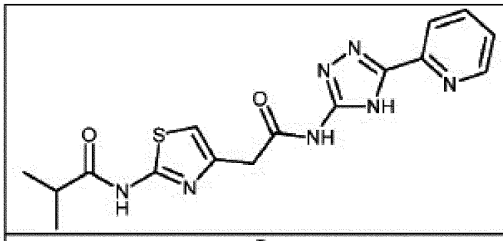
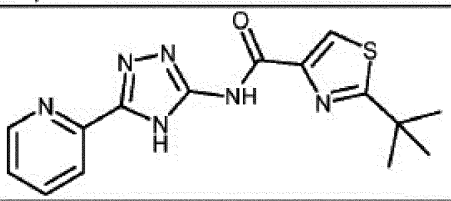
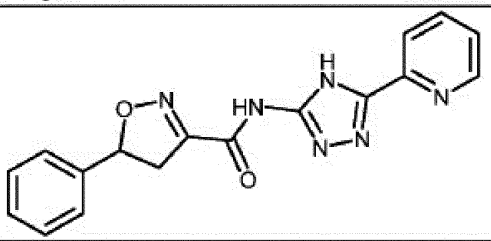
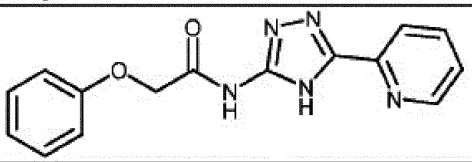
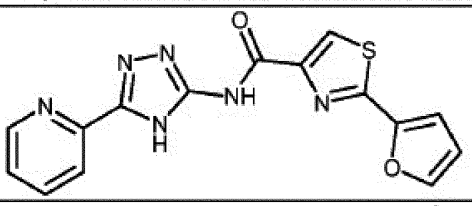
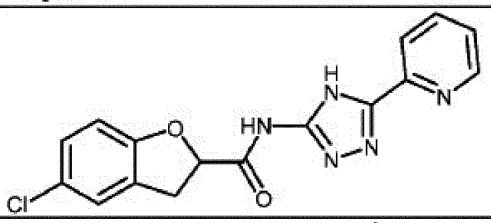
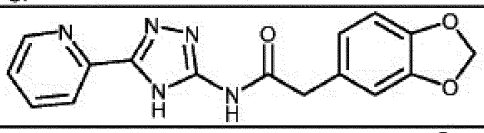
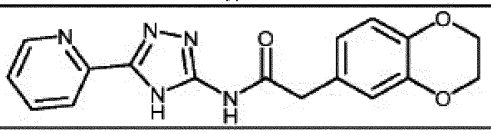
10

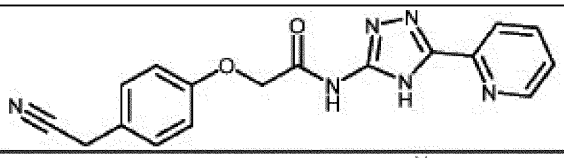
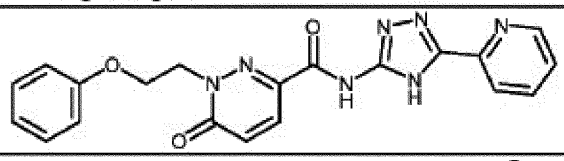
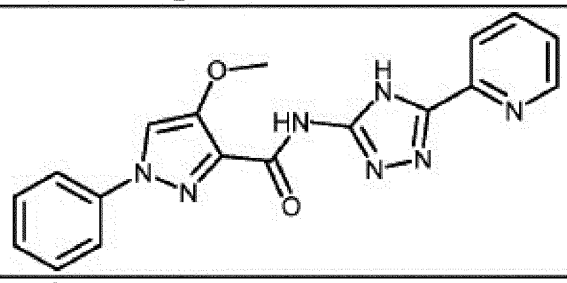
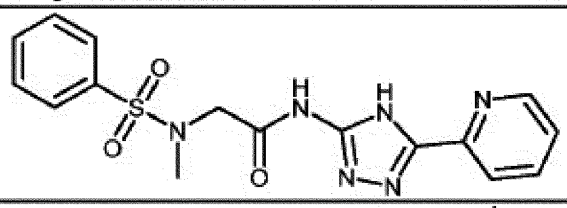
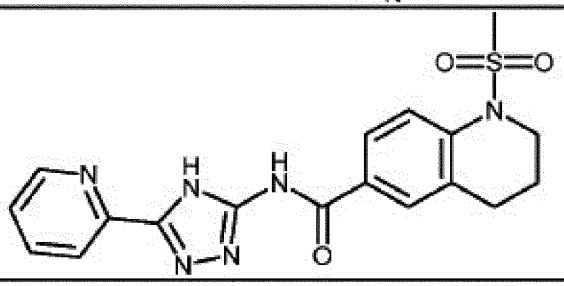
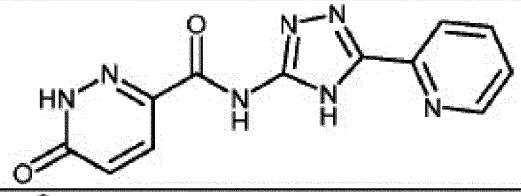
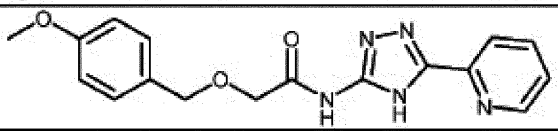
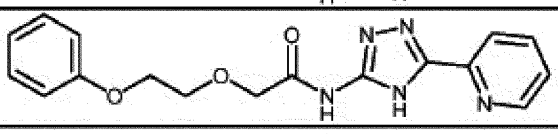
20

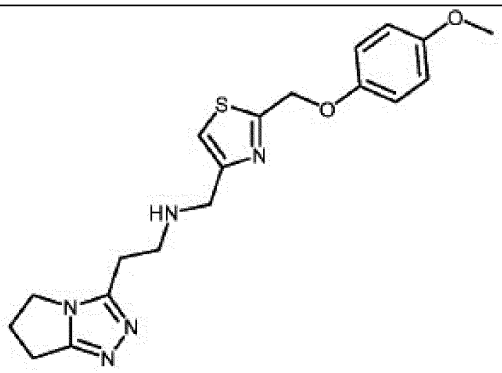
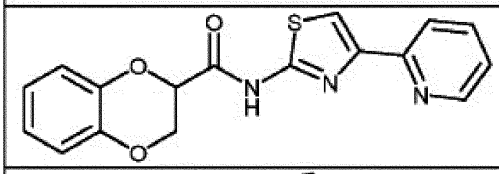
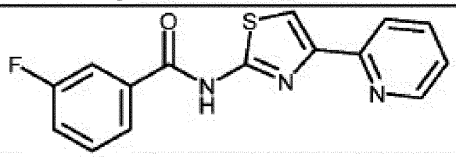
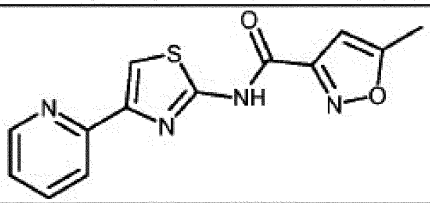
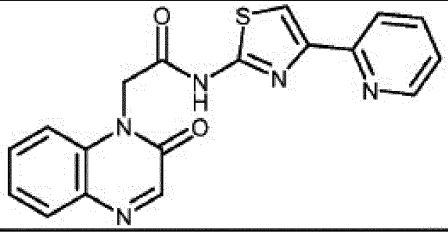
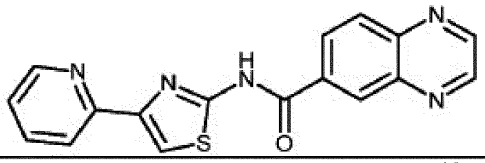
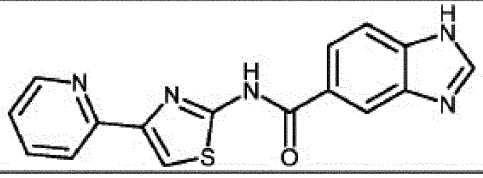
30

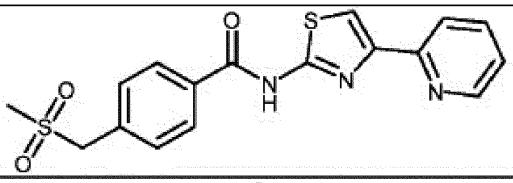
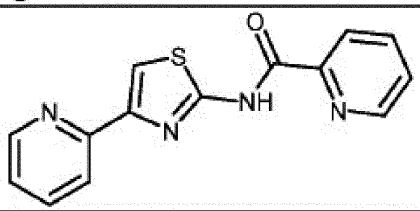
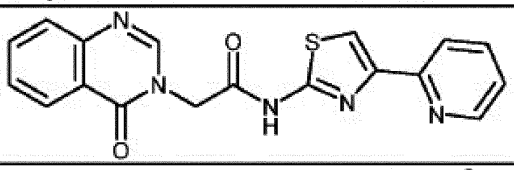
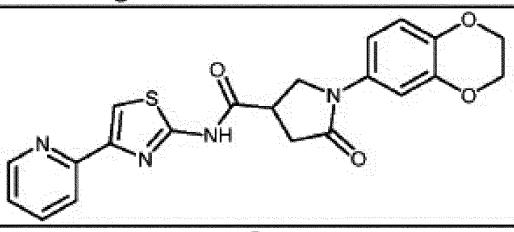
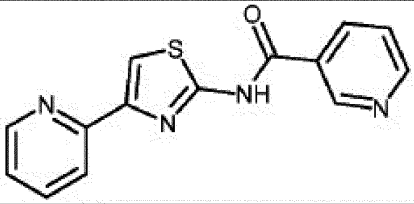
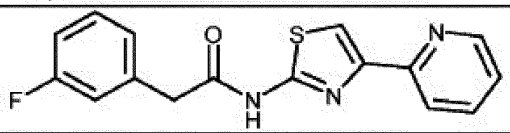
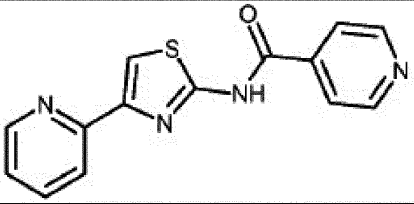
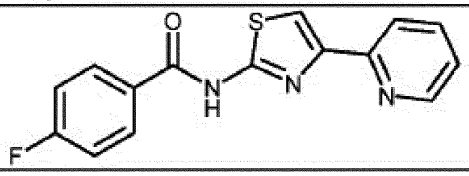
40

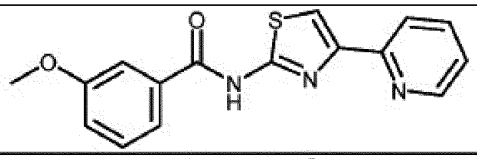
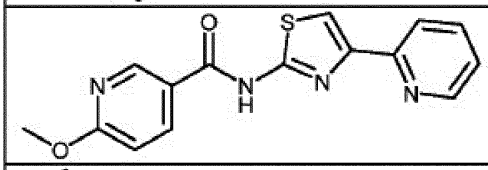
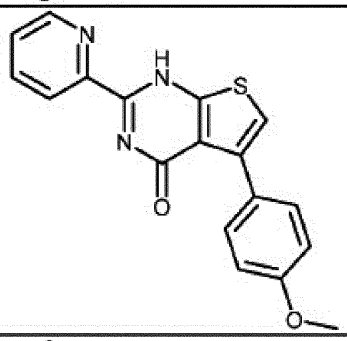
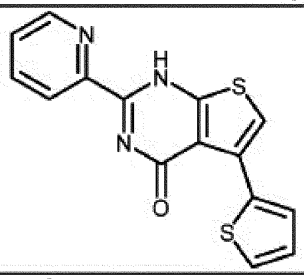
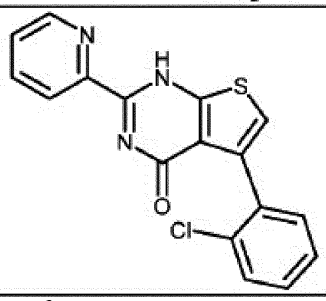
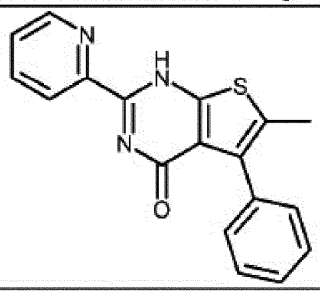
50

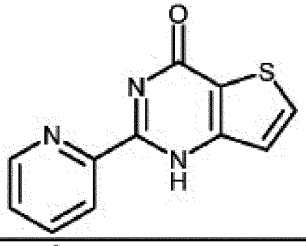
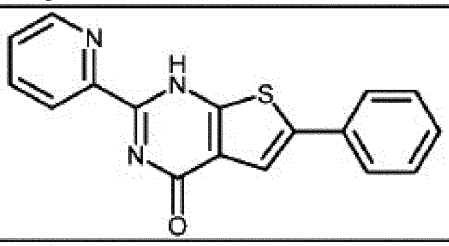
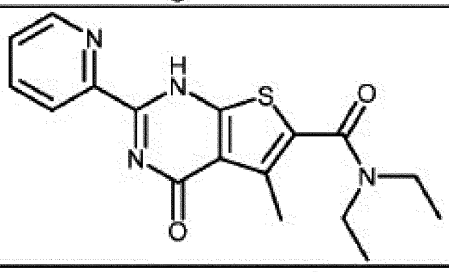
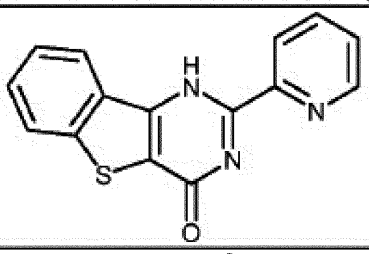
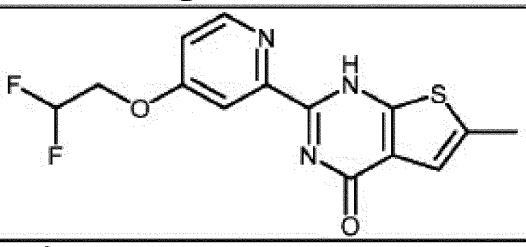
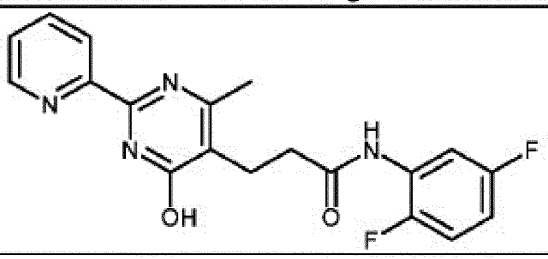
	0	A
	A	0
	B	A
	A	0
	C	0
	C	A
	B	A
	0	A

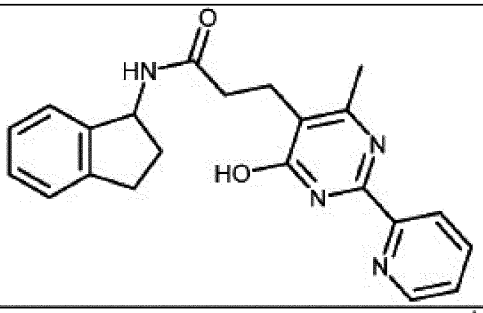
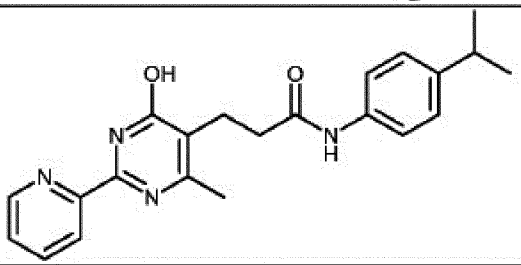
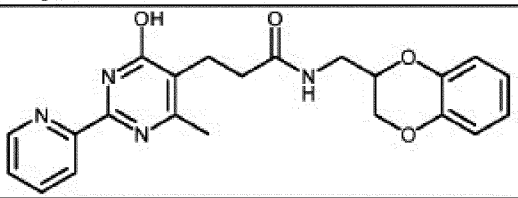
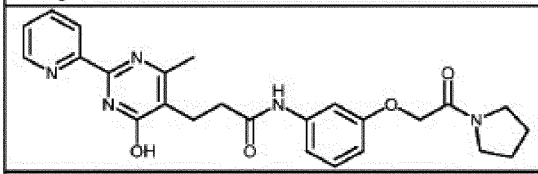
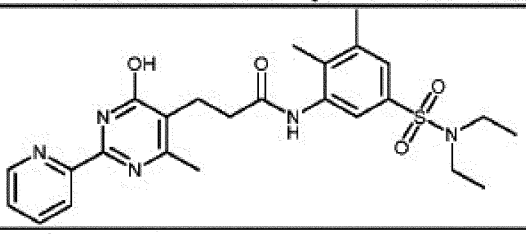
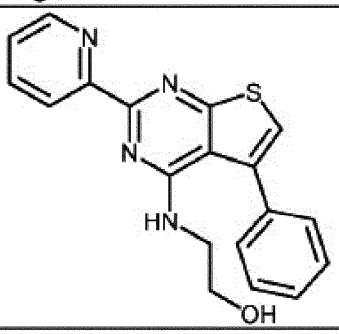
	0	A
	B	0
	B	0
	A	0
	B	A
	B	A
	B	A
	0	A

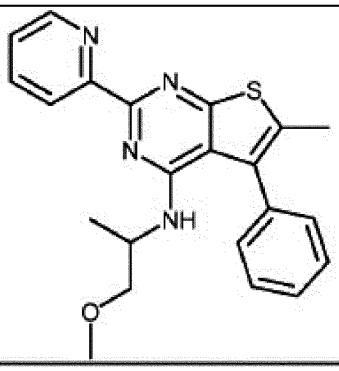
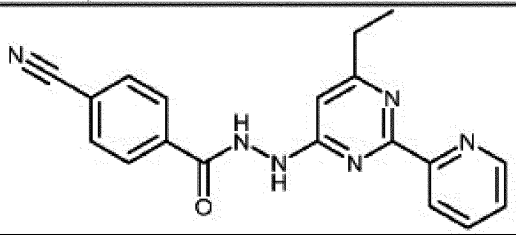
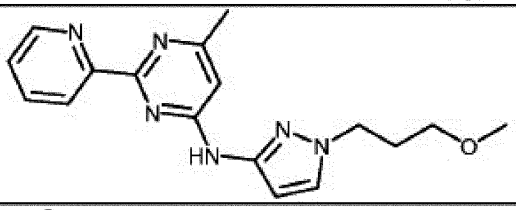
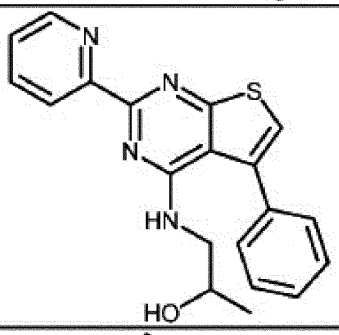
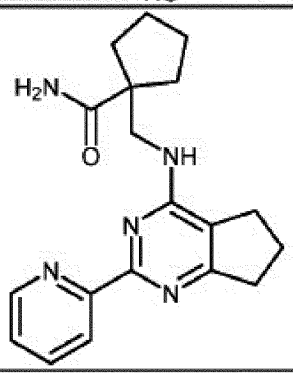
	A	0
	0	A
	A	0
	D	0
	C	0
	C	0
	B	A

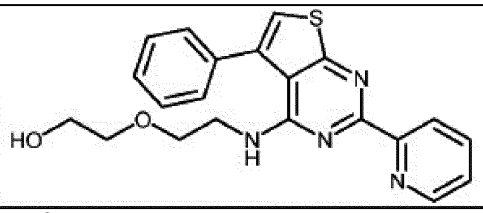
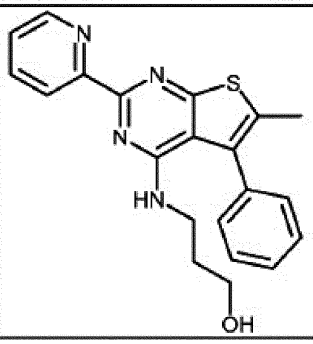
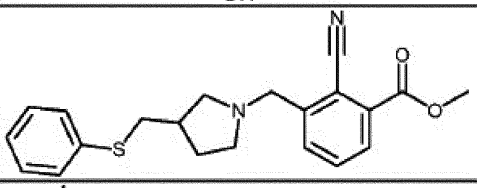
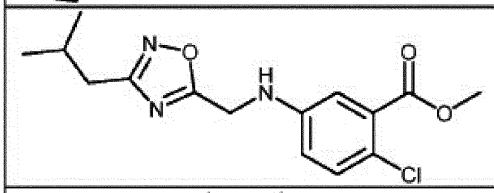
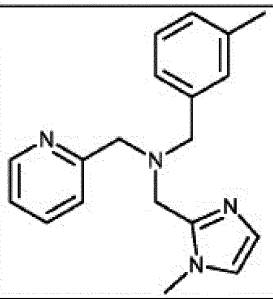
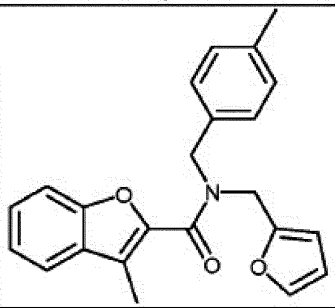
	0	A
	C	A
	C	A
	B	A
	A	A
	A	A
	B	A
	B	B

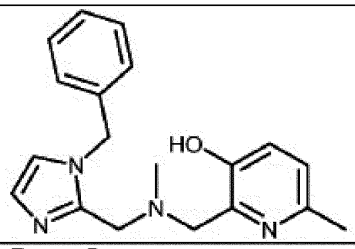
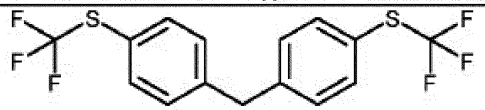
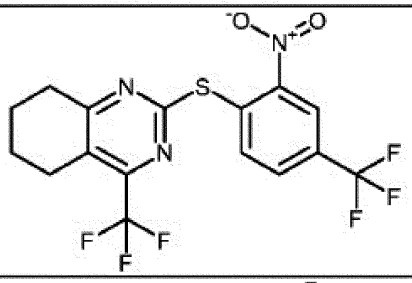
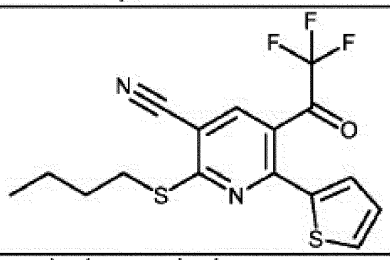
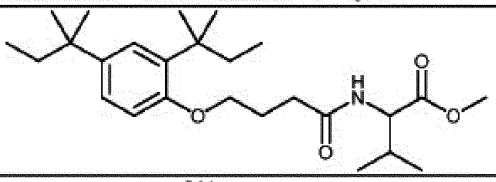
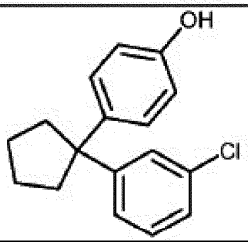
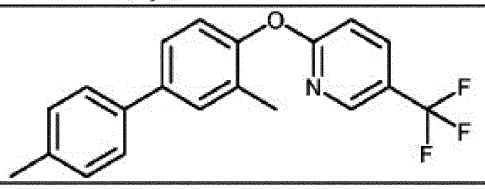
	A	0
	D	C
	B	A
	0	A
	0	A
	0	A

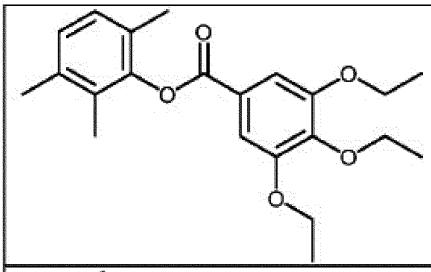
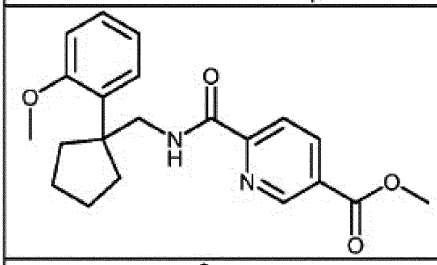
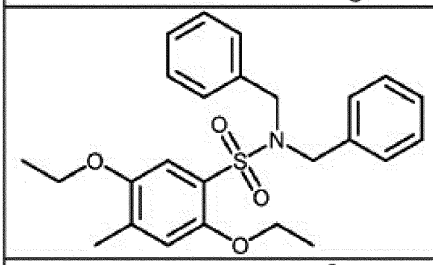
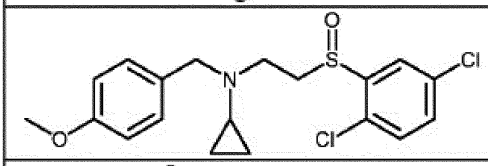
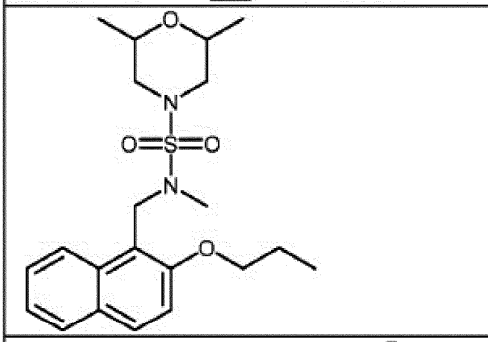
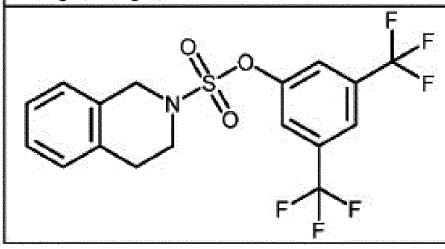
	A	0
	C	D
	A	A
	D	D
	A	A
	A	A

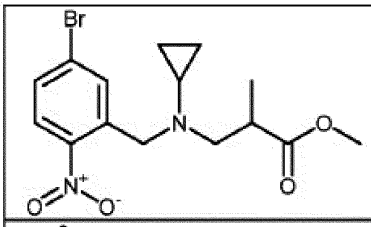
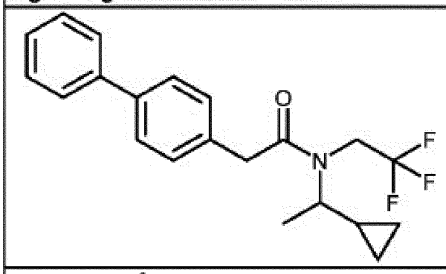
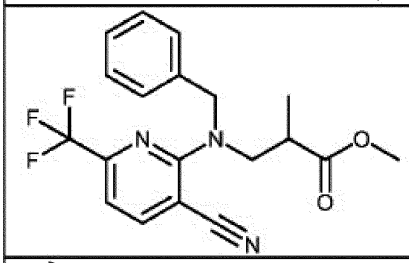
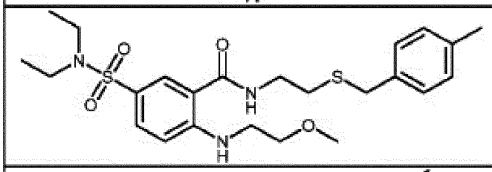
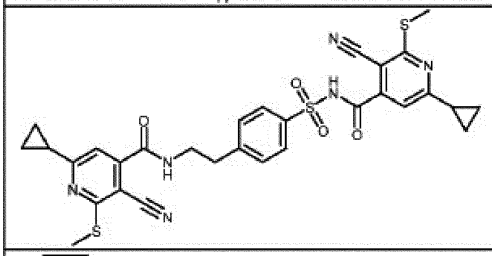
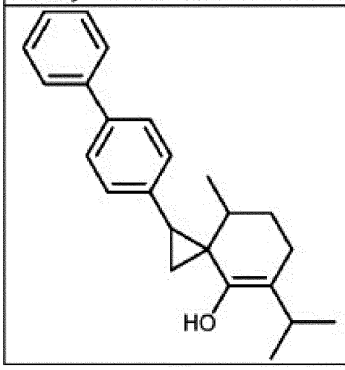
	B	B
	0	A
	0	A
	0	A
	0	A
	A	0

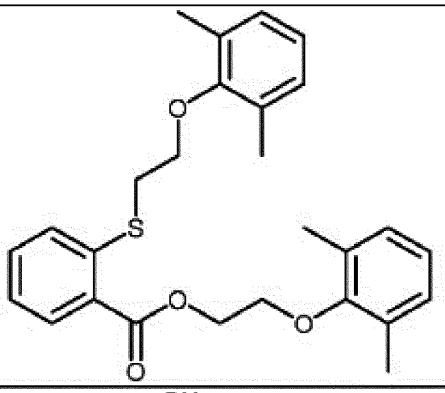
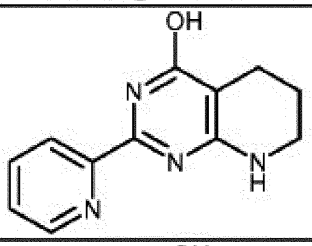
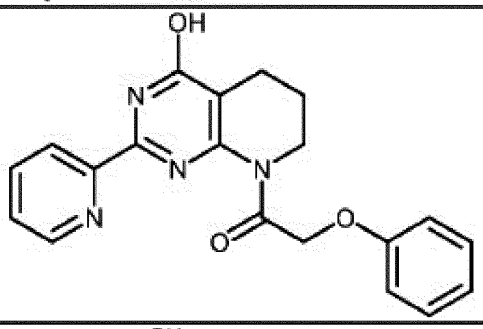
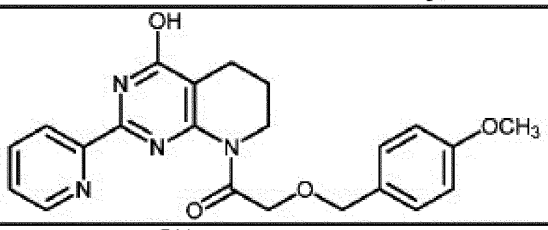
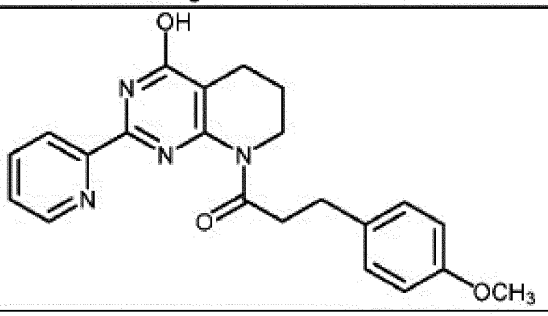
	D	D
	D	D
	B	0
	B	A
	B	A

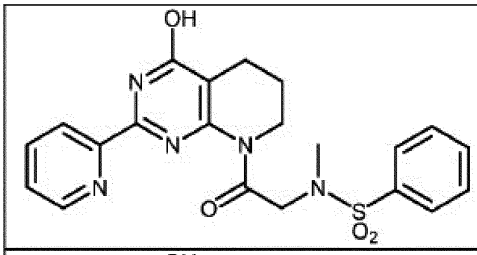
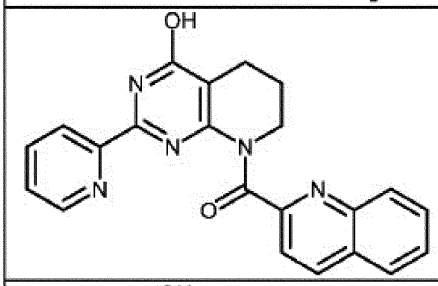
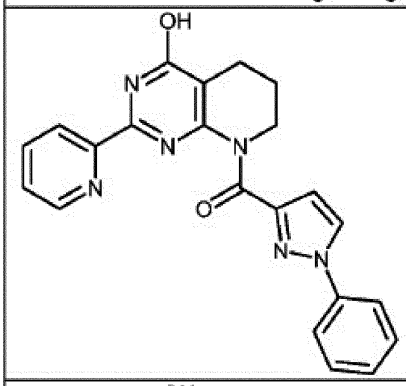
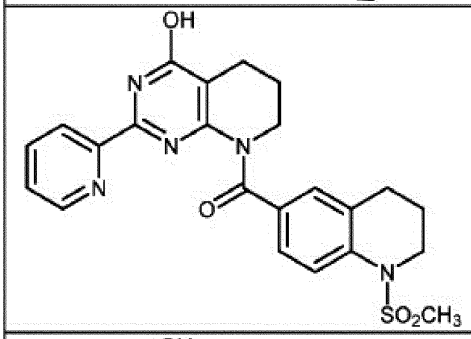
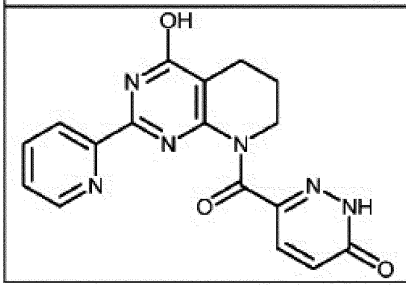
	A	A
	A	A
	B	0
	B	A
	B	A
	A	0

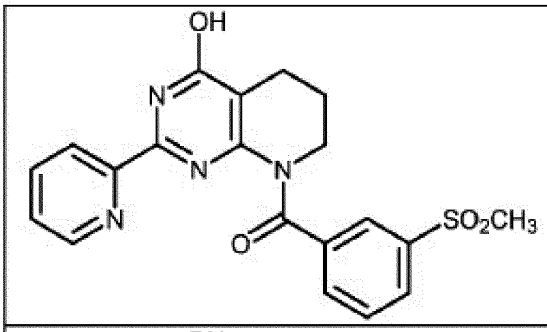
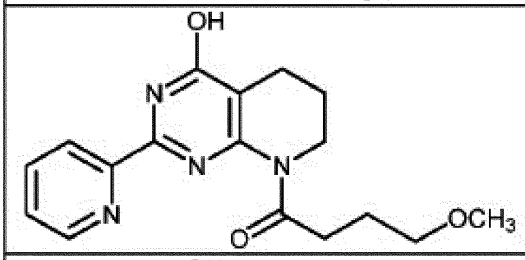
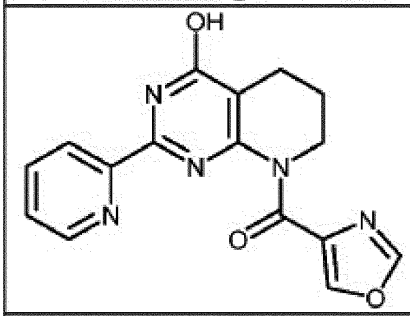
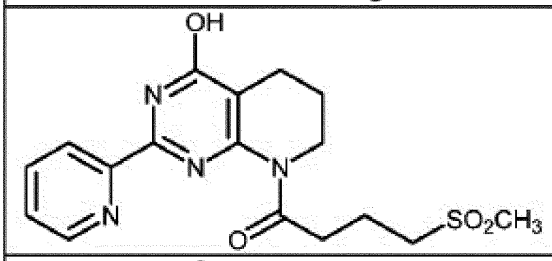
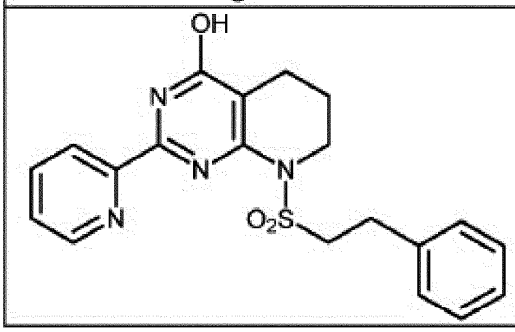
	A	0
	A	0
	0	A
	C	0
	B	B
	D	D
	0	A

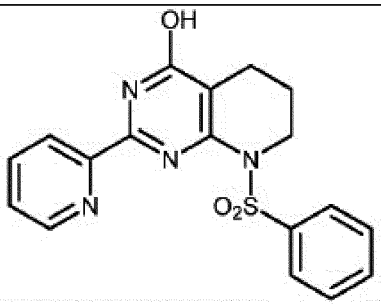
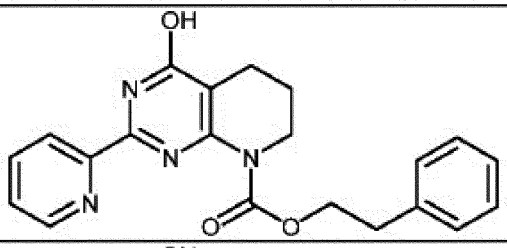
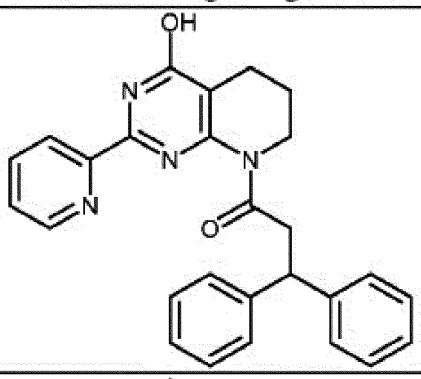
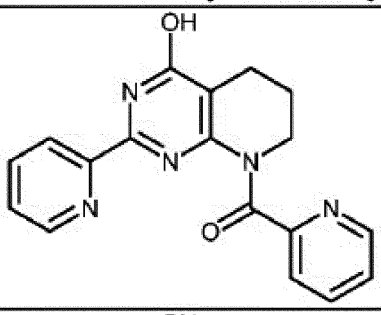
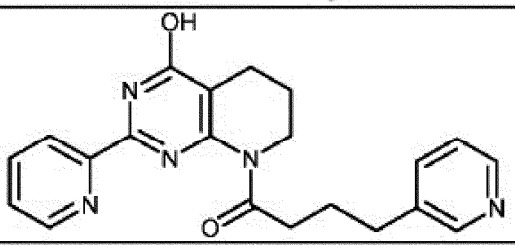
	C	A
	0	A
	A	A
	0	A
	A	C
	C	0

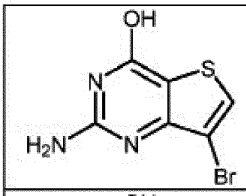
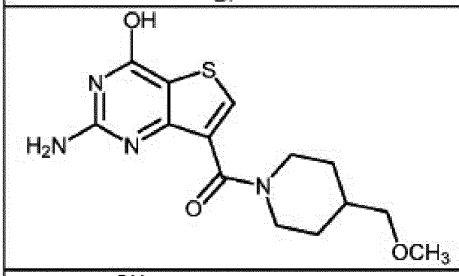
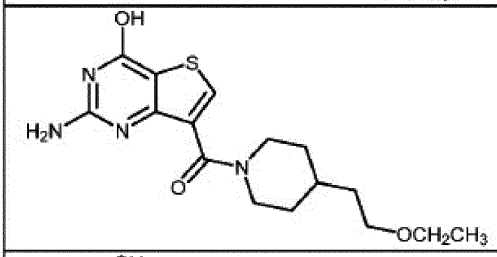
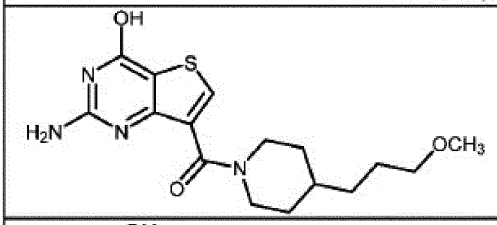
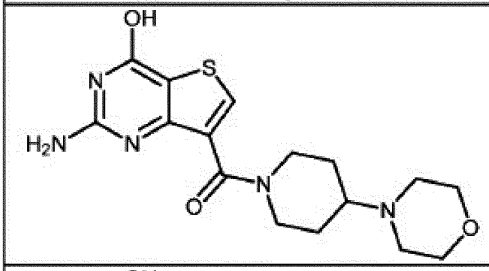
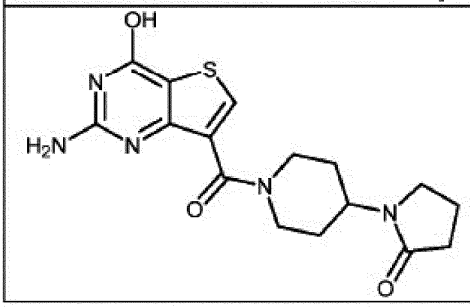
	B	0
	A	A
	B	0
	B	B
	A	B
	0	A

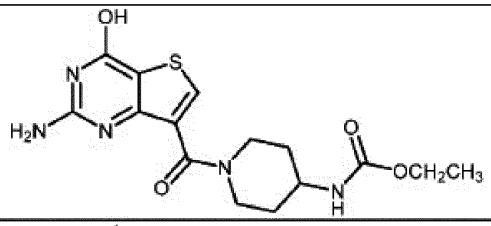
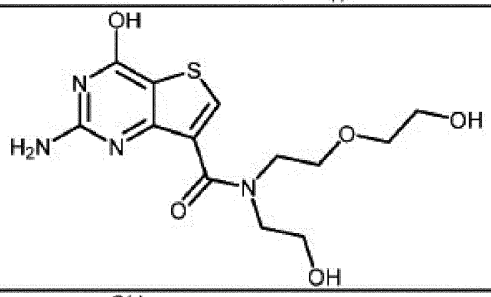
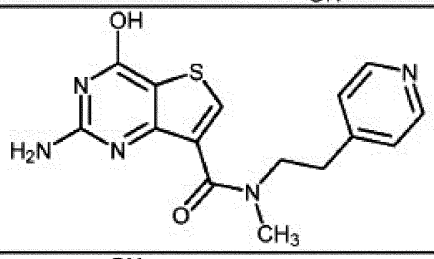
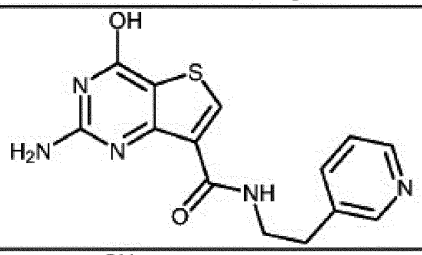
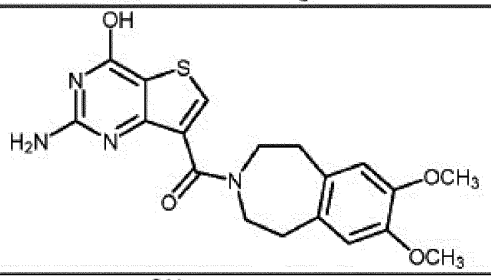
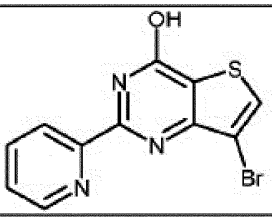
	A	0
	B	A
	D	A
	C	A
	D	B

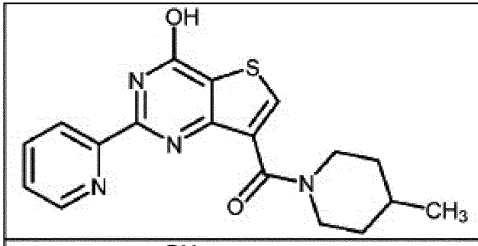
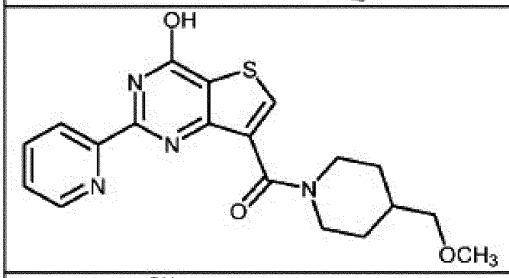
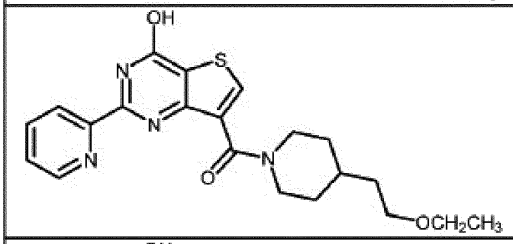
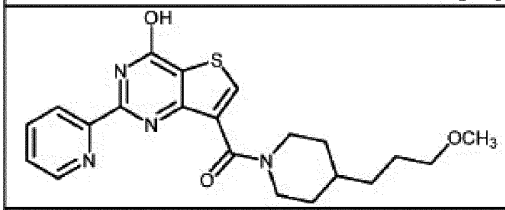
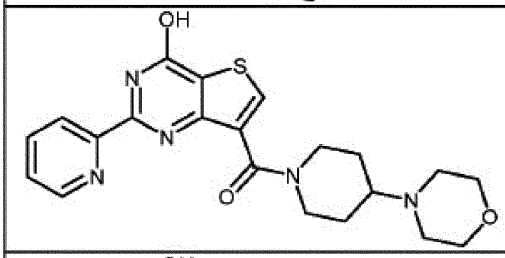
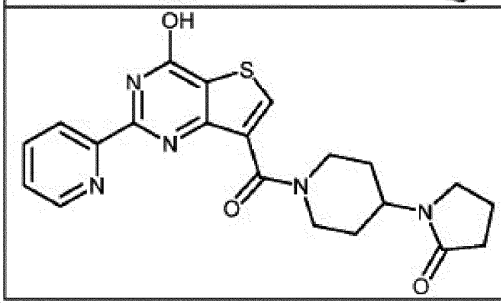
	A	0
	D	A
	D	B
	D	A
	D	A

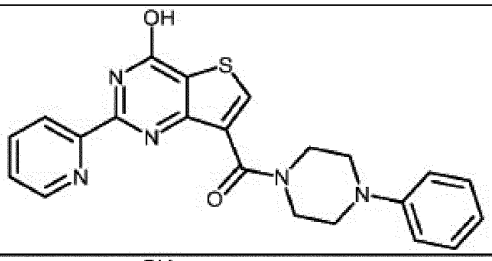
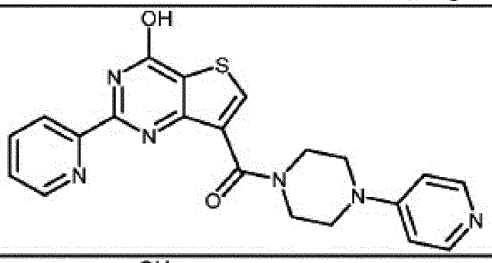
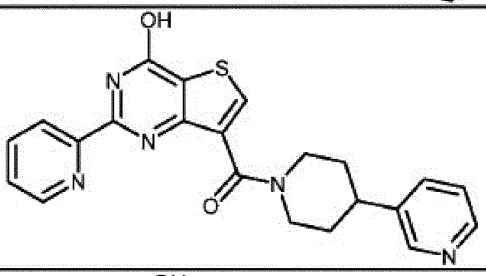
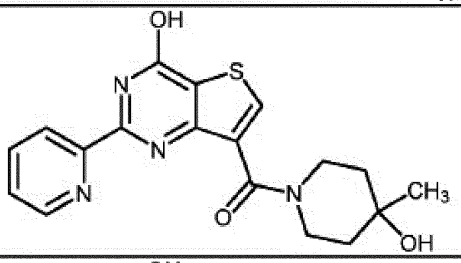
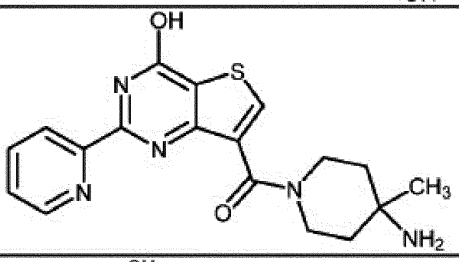
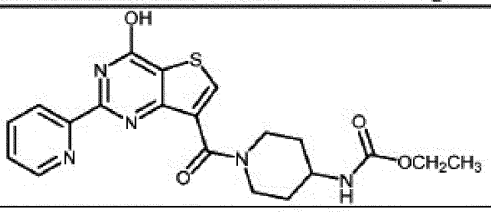
	C	0
	D	A
	A	A
	B	0
	B	0

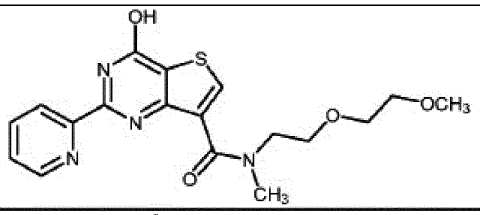
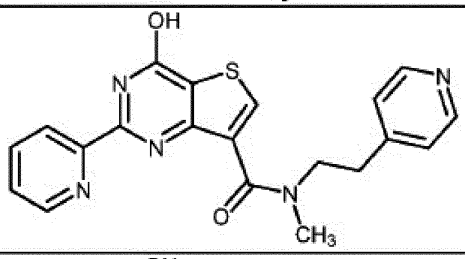
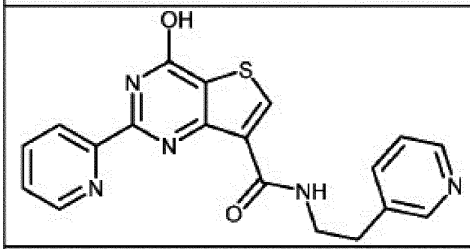
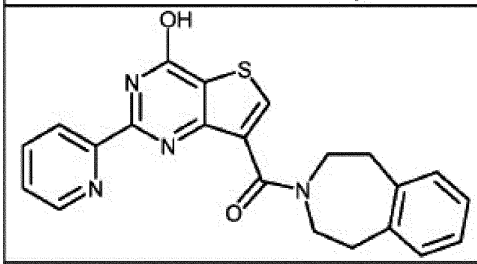
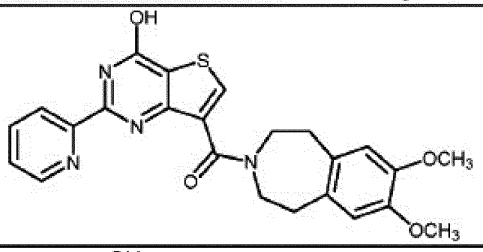
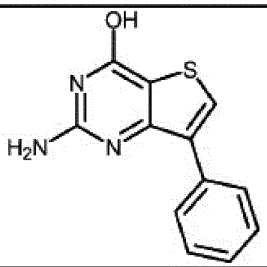
	0	A
	D	B
	B	0
	A	A
	D	A

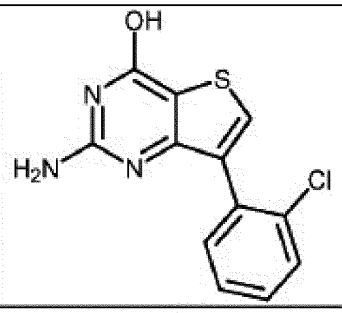
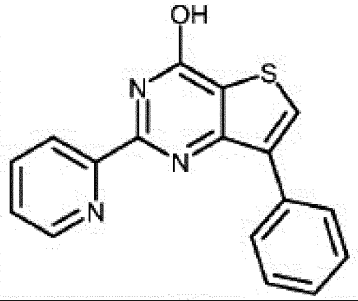
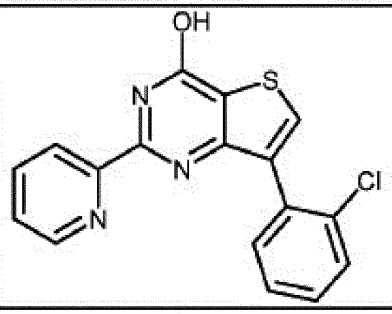
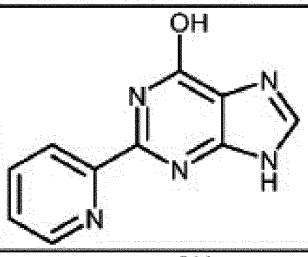
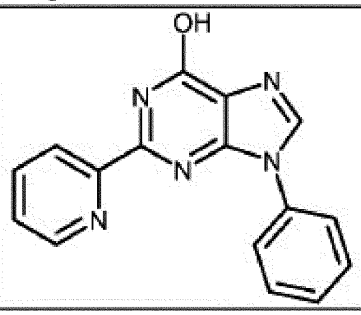
	A	A
	A	A
	0	A
	0	A
	0	A
	A	0

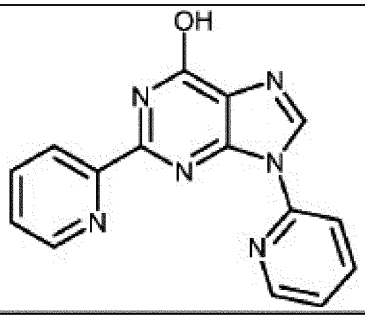
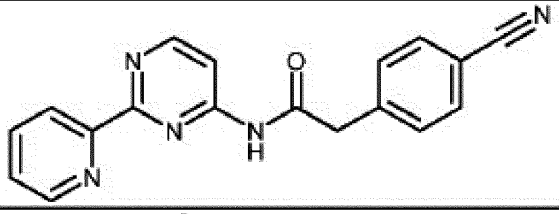
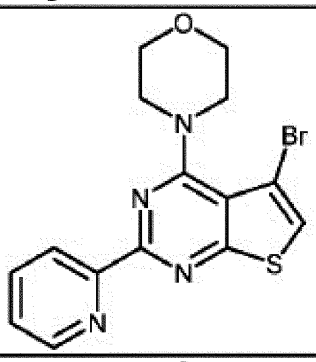
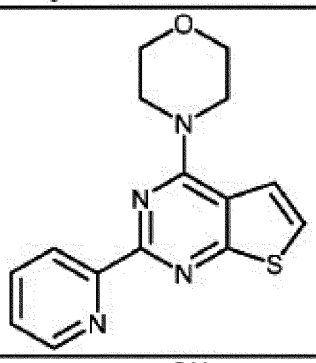
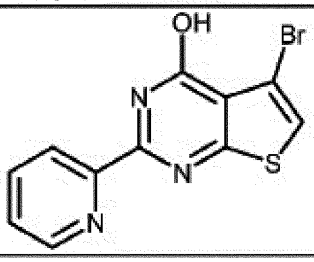
	0	A
	A	0
	A	0
	A	A
	A	A
	D	D

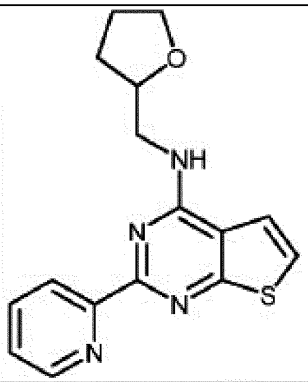
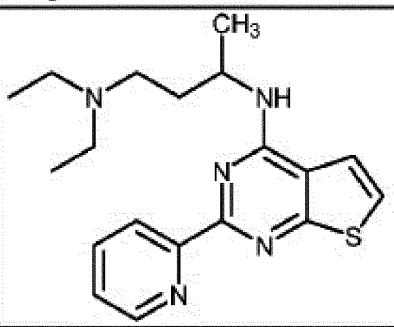
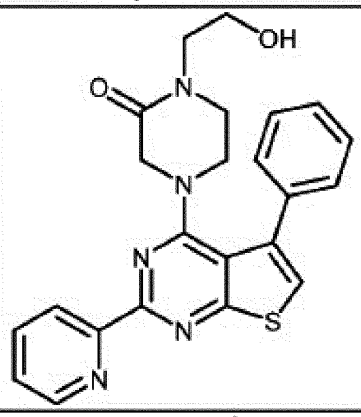
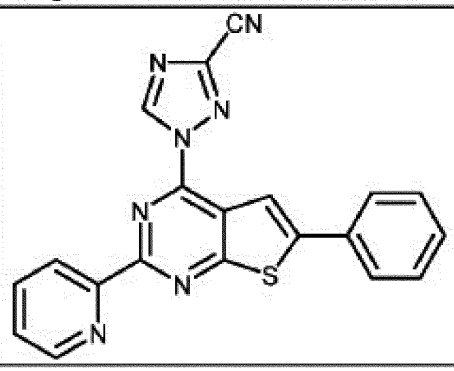
	B	0
	D	A
	D	A
	C	A
	A	0
	A	B

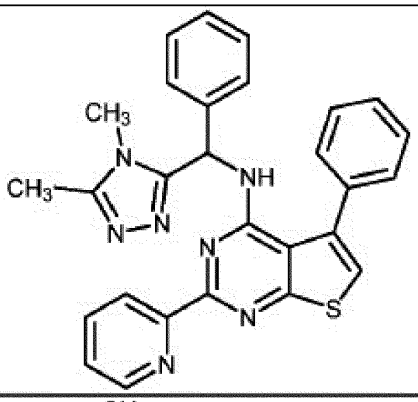
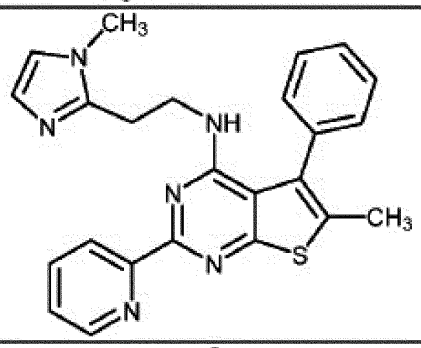
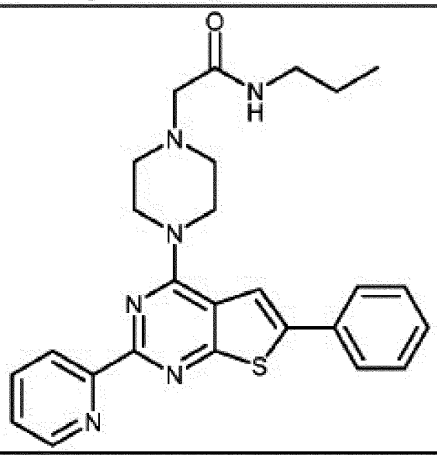
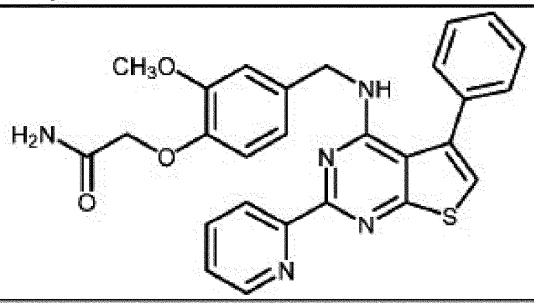
	D	C
	A	0
	D	A
	C	0
	A	0
	C	0

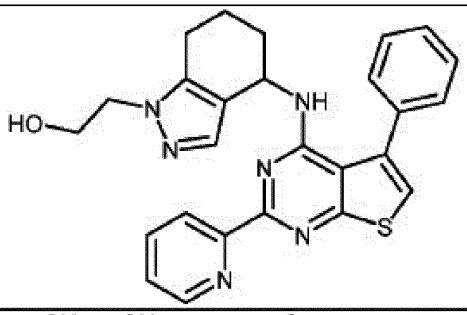
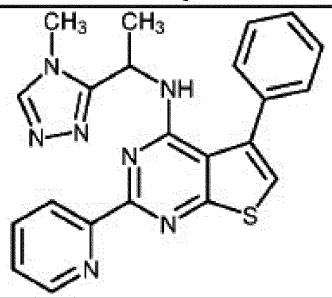
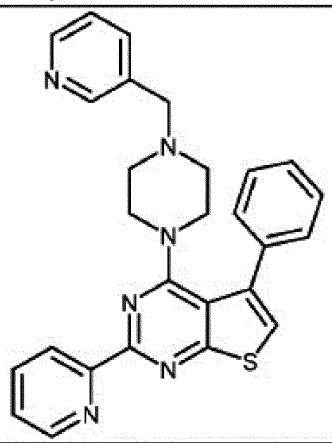
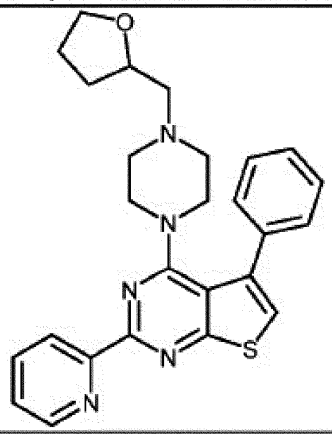
	B	0
	C	0
	B	0
	C	0
	B	A
	A	0

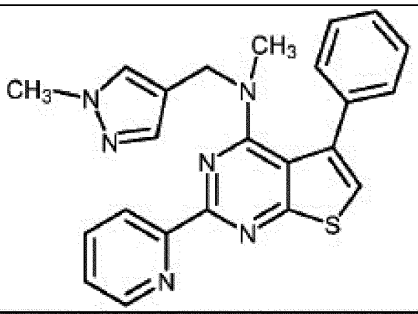
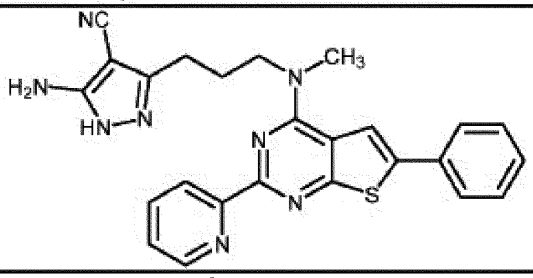
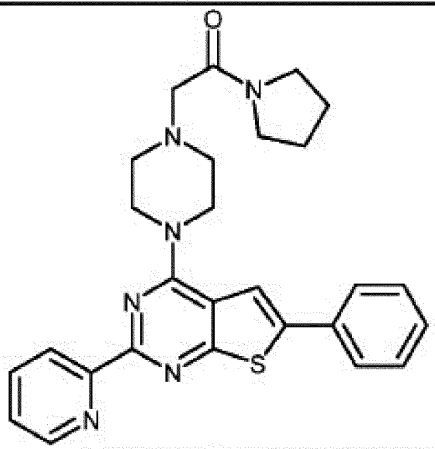
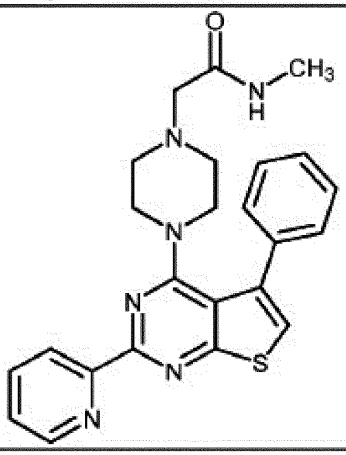
	B	0
	D	C
	D	D
	D	D
	A	0

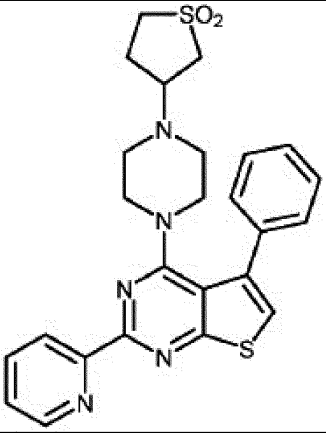
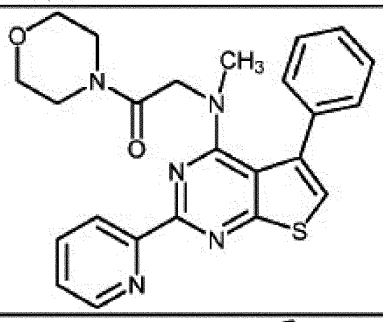
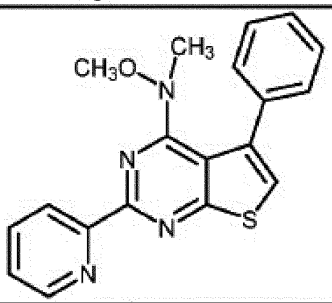
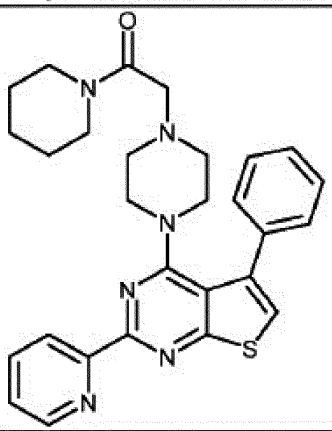
	B	0
	A	A
	C	0
	A	A
	D	D

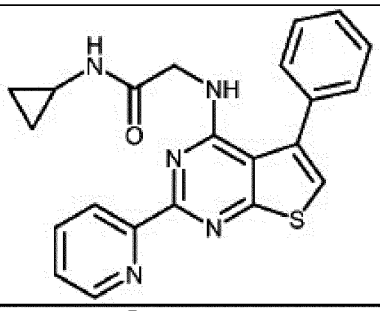
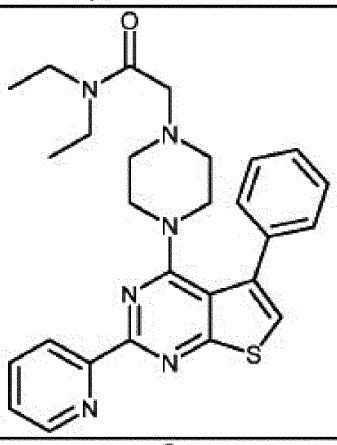
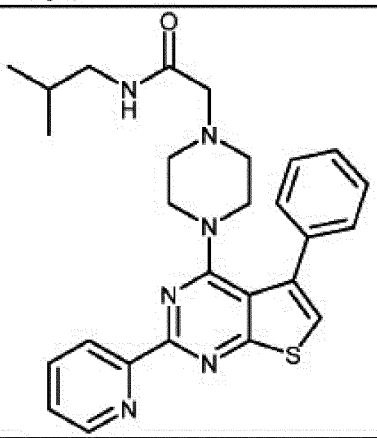
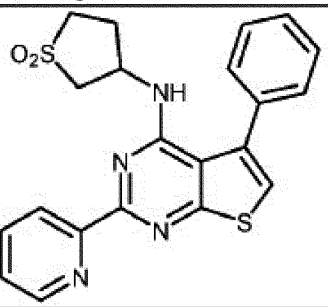
	C	A
	A	0
	A	A
	D	D

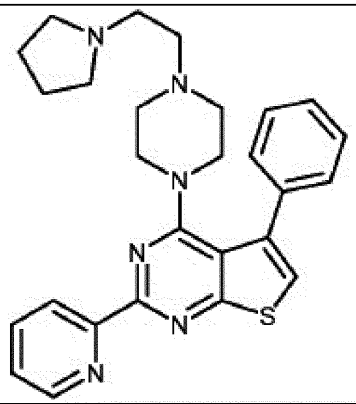
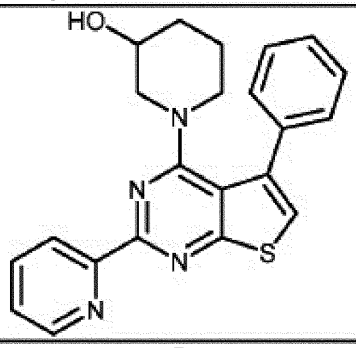
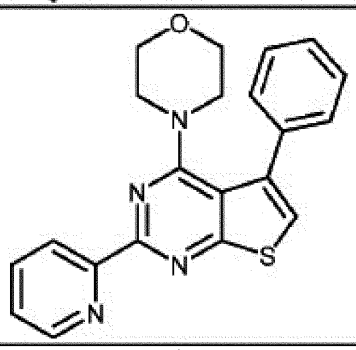
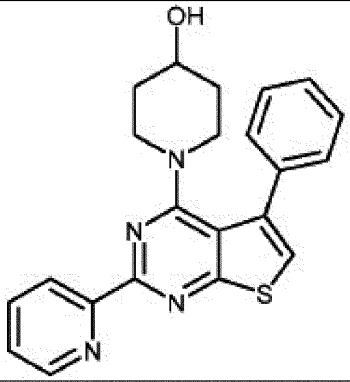
	D	D
	A	0
	D	D
	D	D

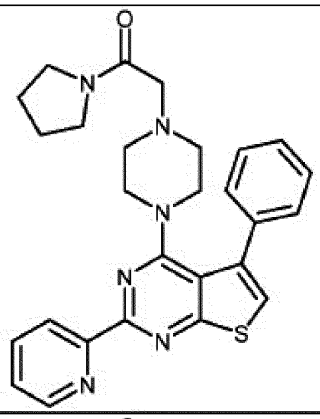
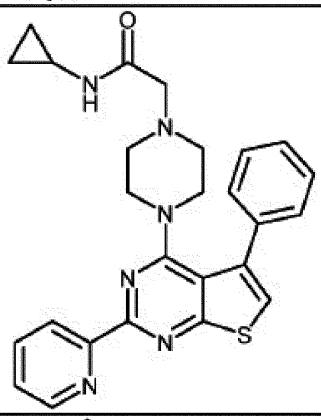
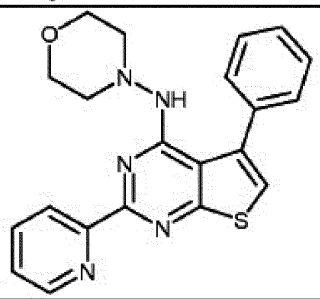
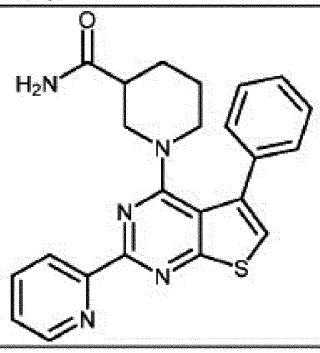
	B	B
	A	A
	D	C
	C	B

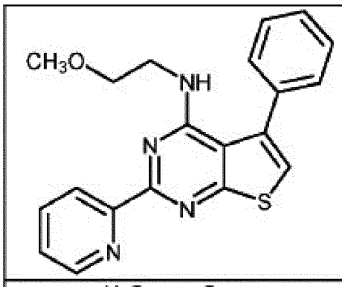
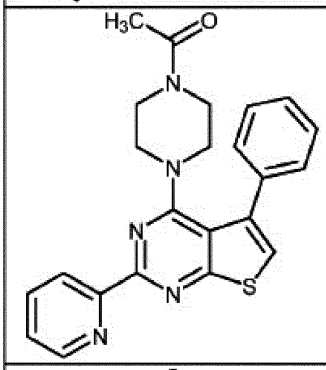
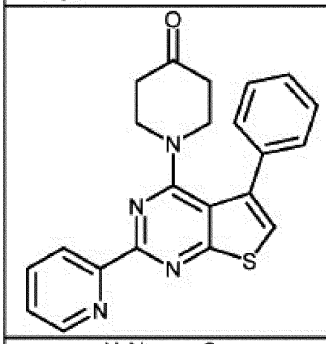
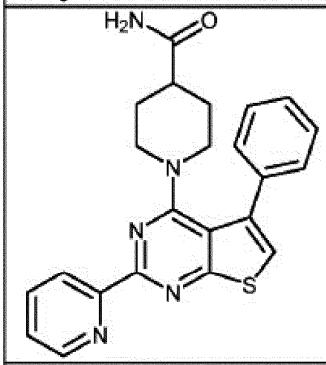
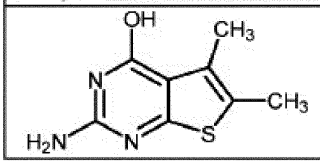
	D	B
	D	C
	D	D
	A	A

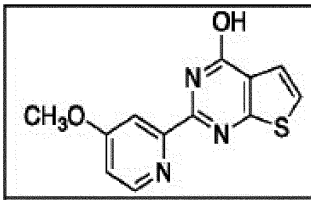
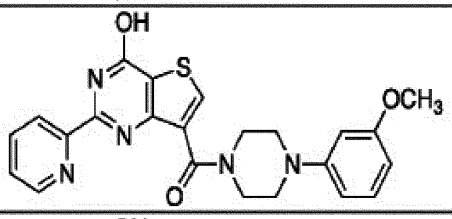
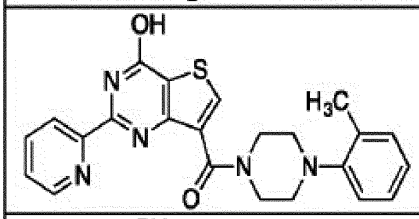
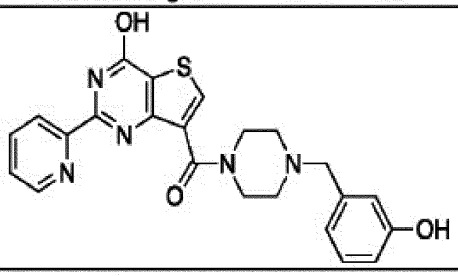
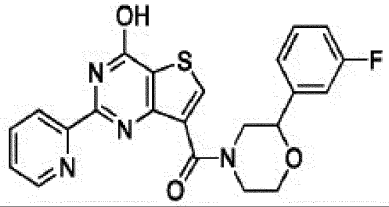
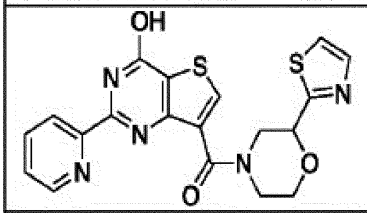
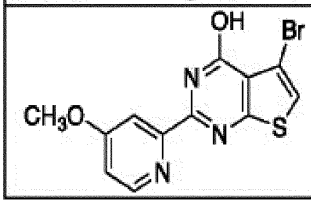
	A	A
	A	A
	B	A
	B	A

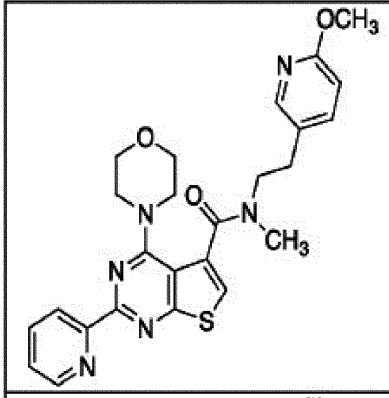
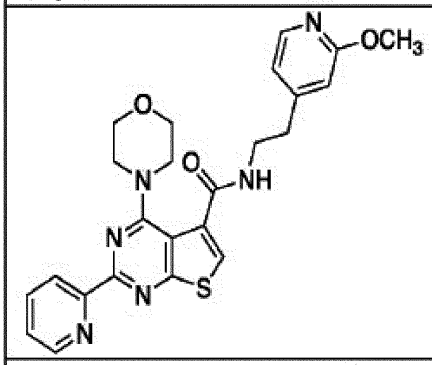
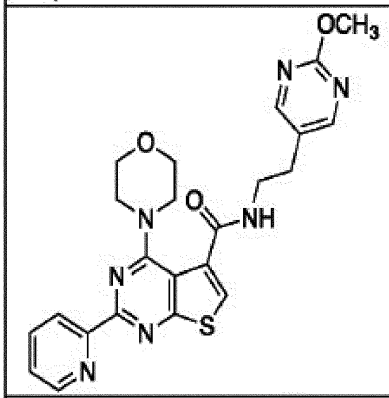
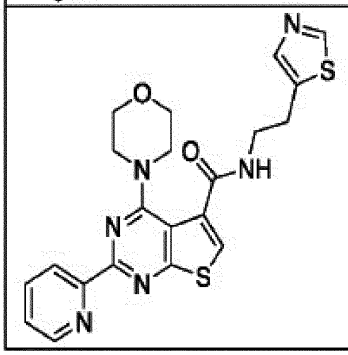
	B	B
	D	C
	D	B
	A	0

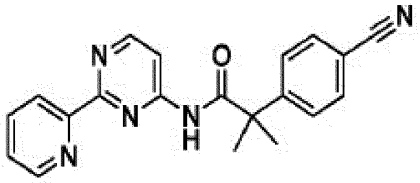
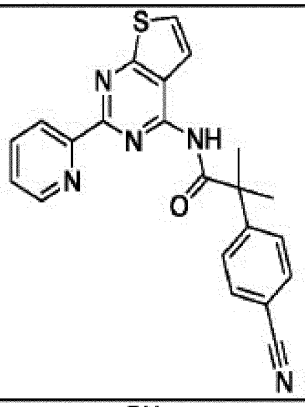
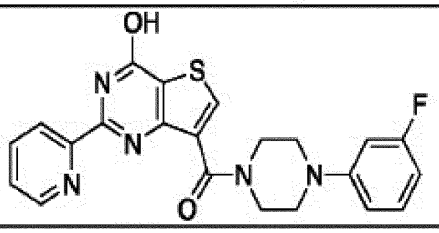
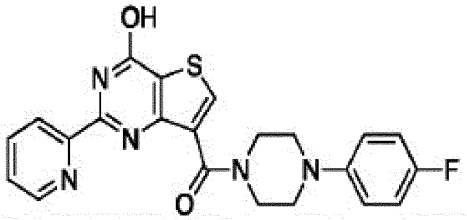
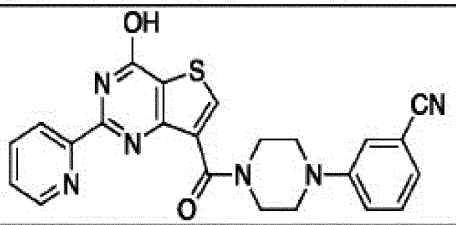
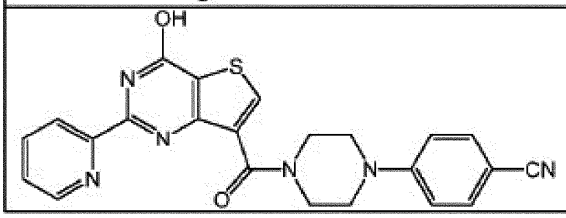
	B	0
	B	A
	A	A
	B	A

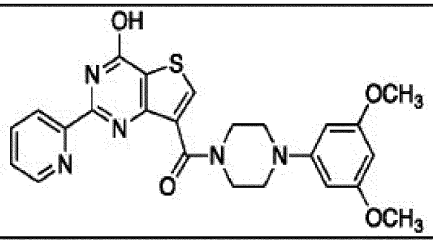
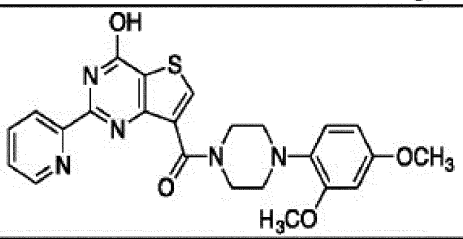
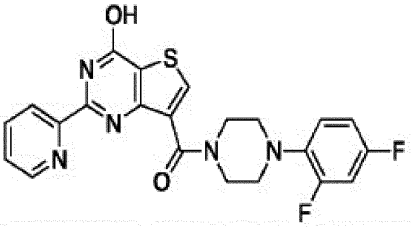
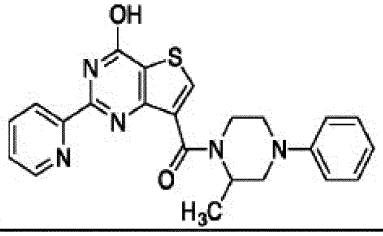
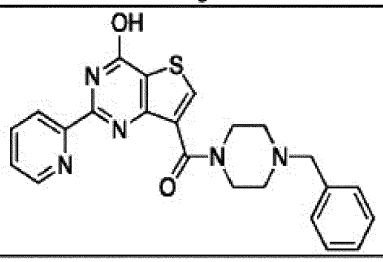
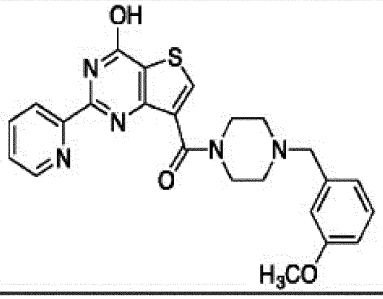
	A	A
	D	B
	C	B
	A	A

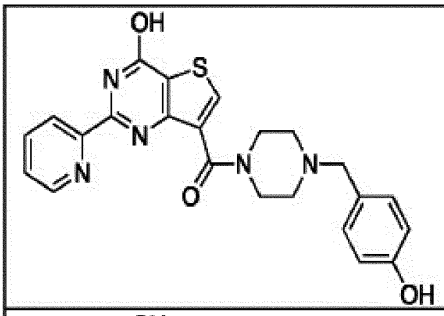
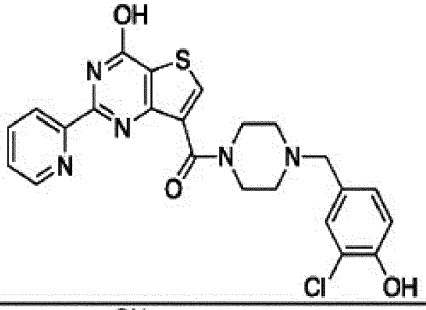
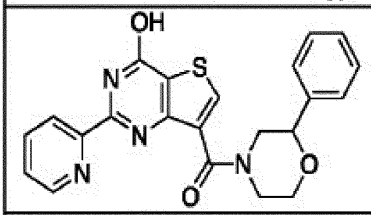
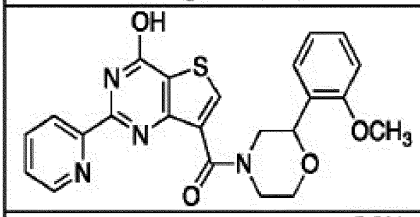
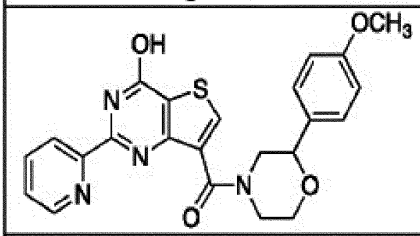
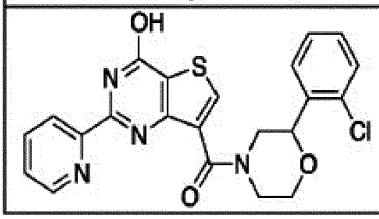
	D	D
	B	B
	A	A
	A	A
	A	A

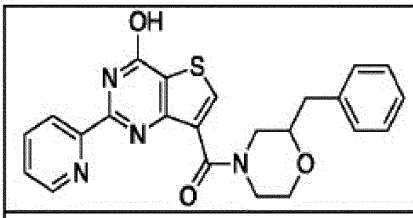
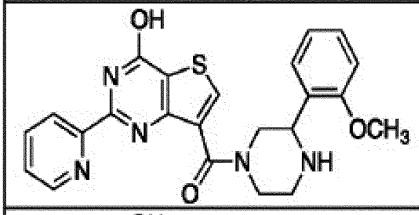
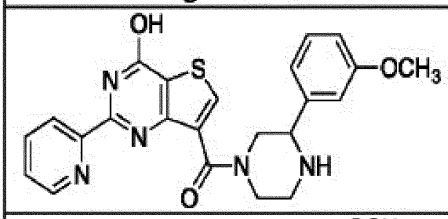
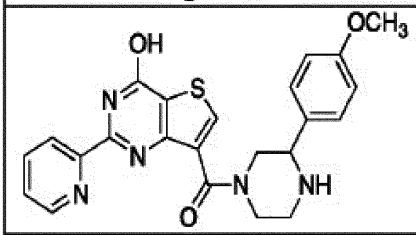
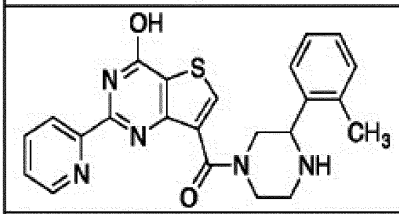
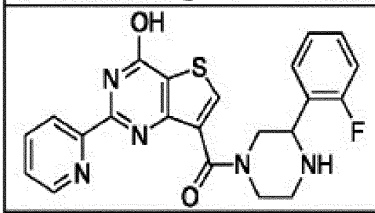
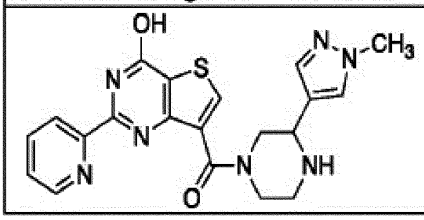
	A	A
	B	0
	C	A
	B	A
	B	A
	C	A
	D	B

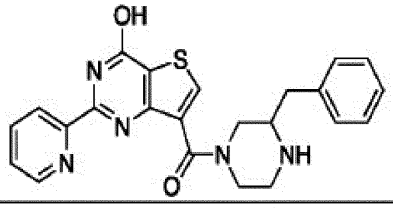
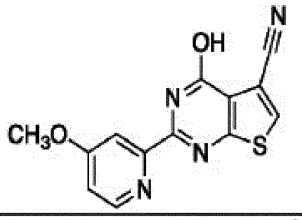
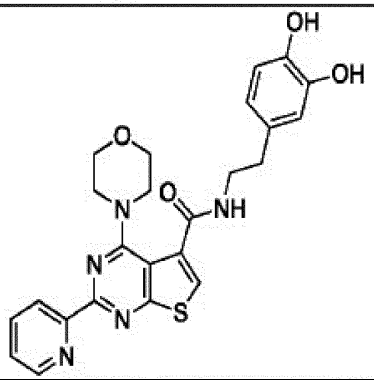
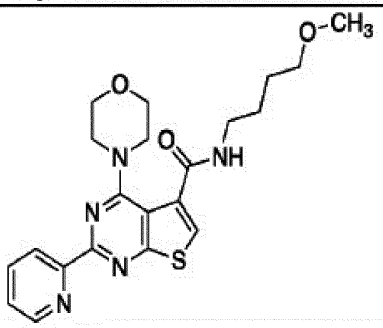
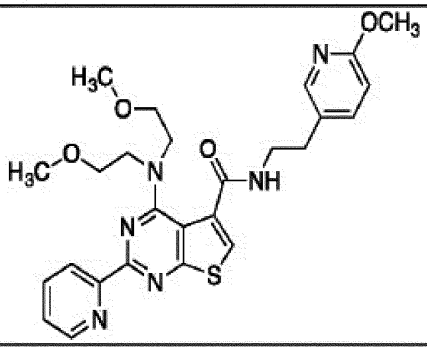
	B	0
	A	0
	A	0
	A	0

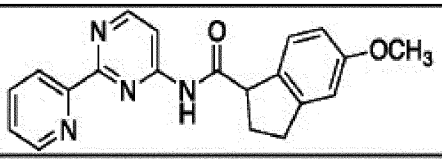
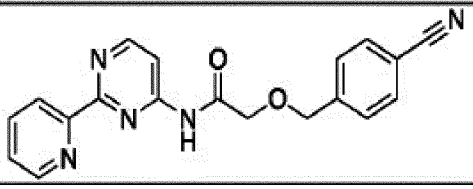
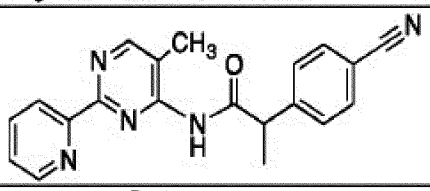
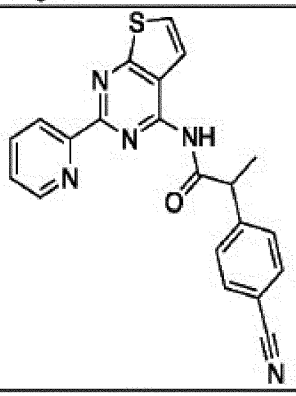
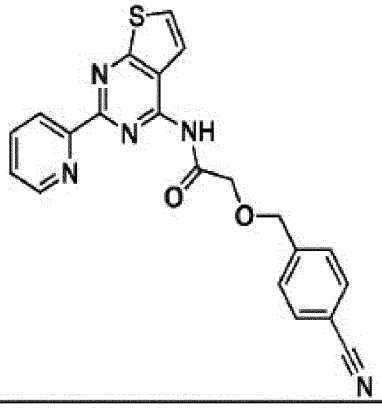
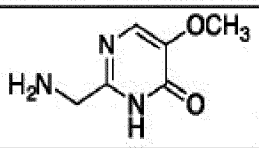
	A	0
	D	A
	D	0
	B	0
	C	0
	B	0

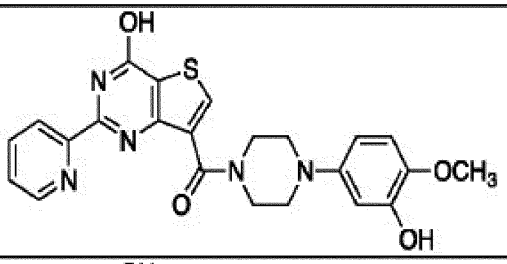
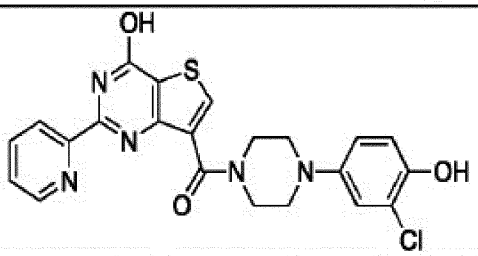
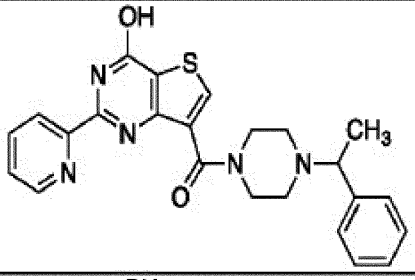
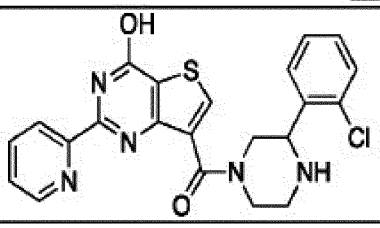
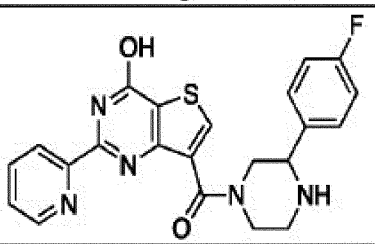
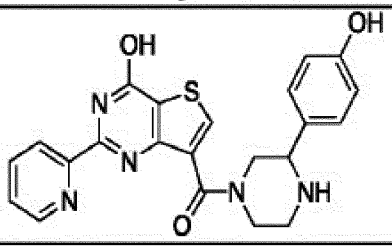
	B	A
	D	0
	D	0
	D	B
	D	0
	C	0

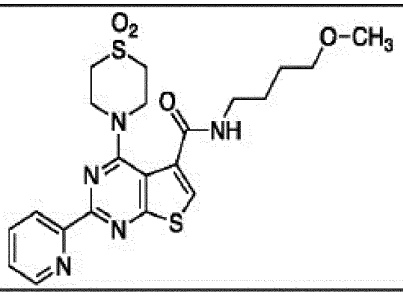
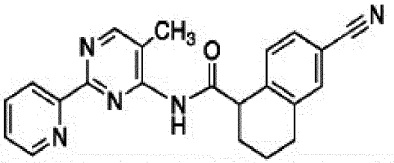
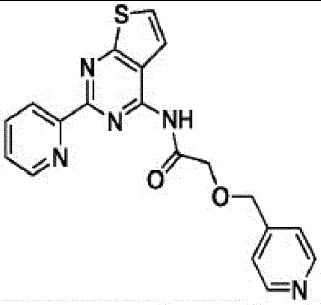
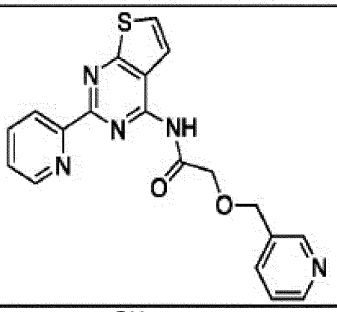
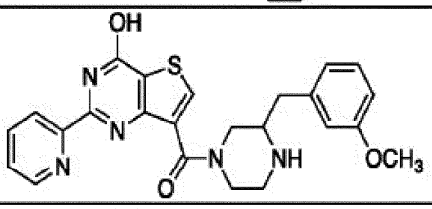
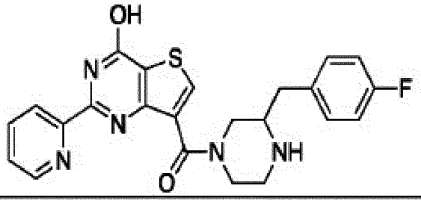
	A	A
	D	A
	C	0
	D	C
	D	A
	D	A

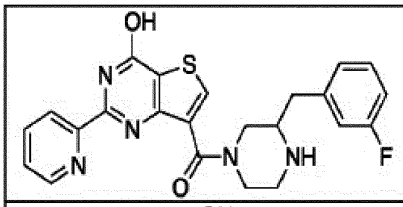
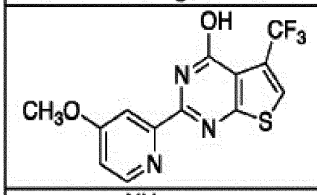
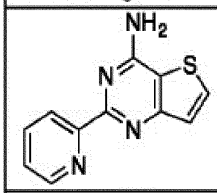
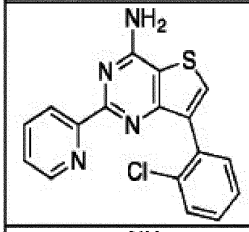
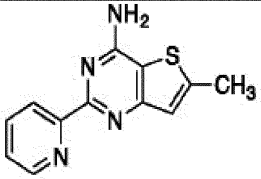
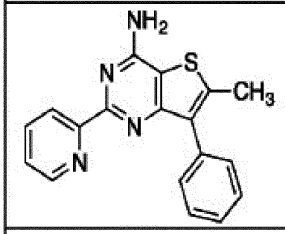
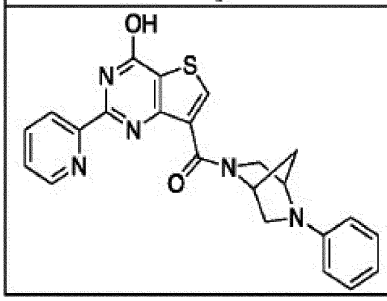
	D	0
	B	0
	D	A
	C	0
	D	A
	D	A
	D	D

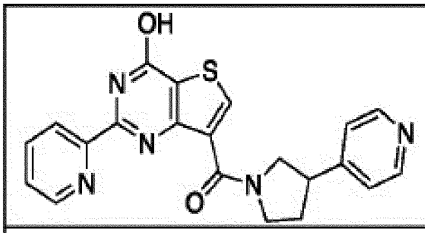
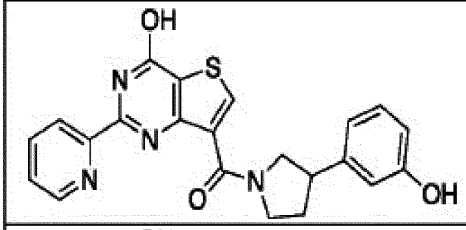
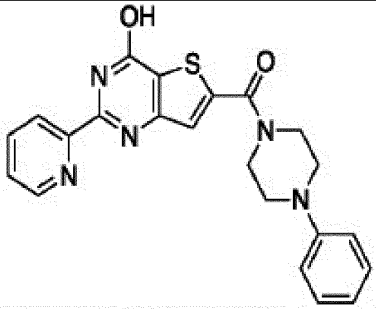
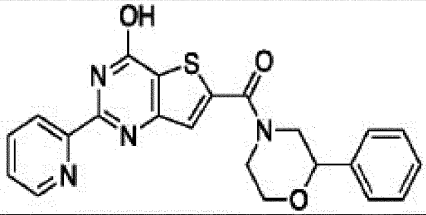
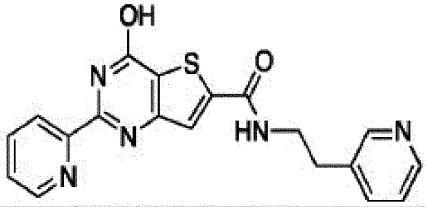
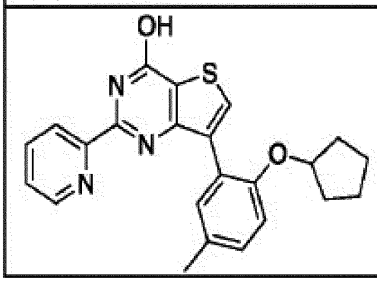
	D	A
	A	0
	A	0
	A	A
	A	0

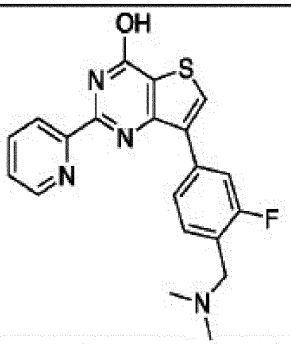
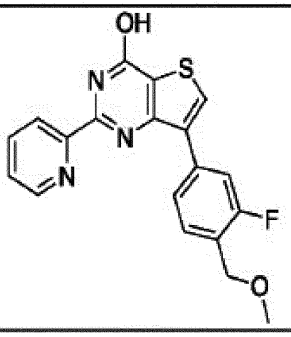
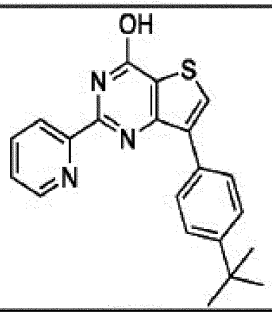
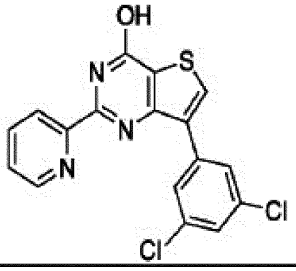
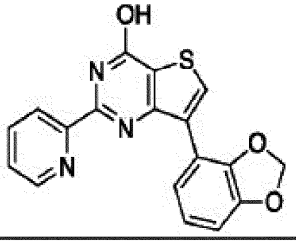
	B	0
	A	A
	A	A
	C	0
	C	A
 HCl	0	A

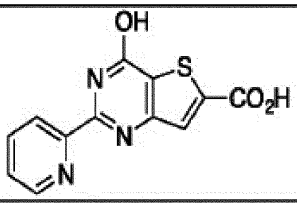
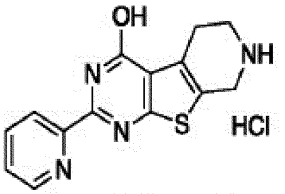
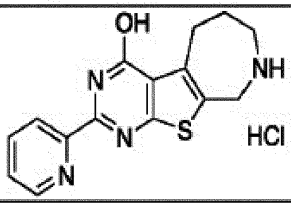
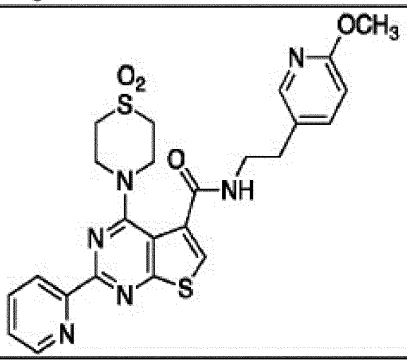
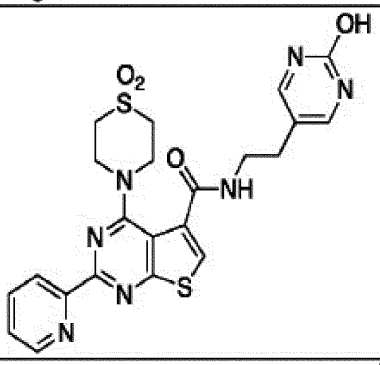
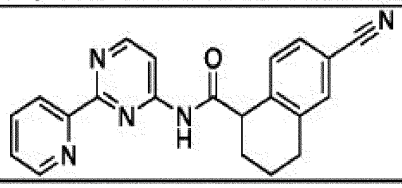
	B	0
	B	0
	C	0
	C	0
	A	0
	A	0

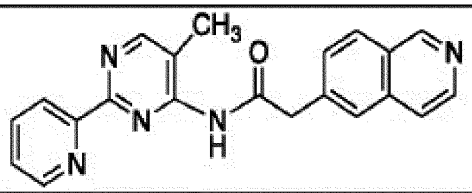
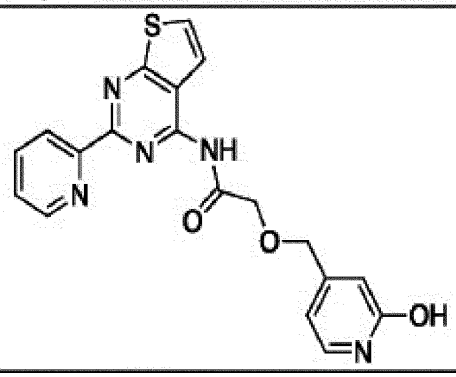
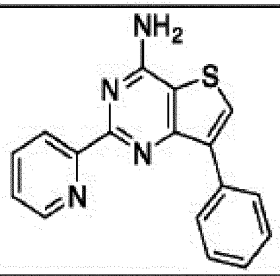
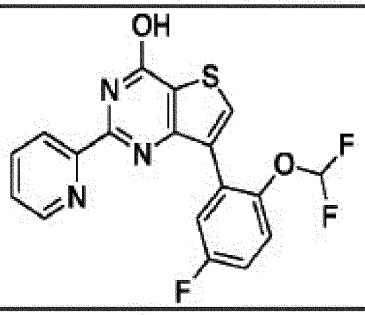
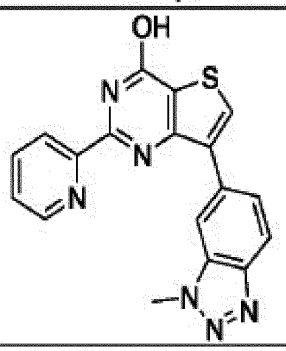
	B	0
	D	C
	D	A
	C	A
	A	A
	B	A

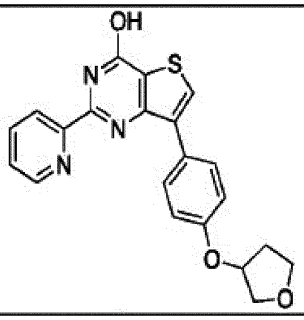
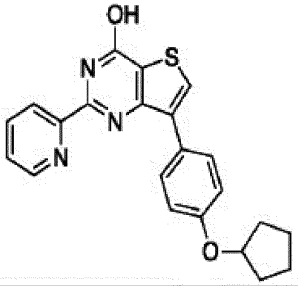
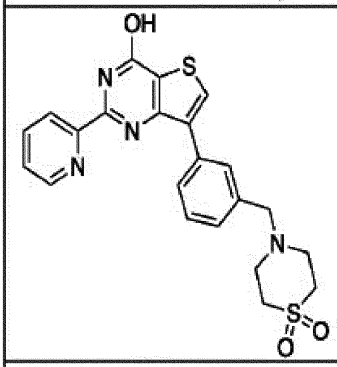
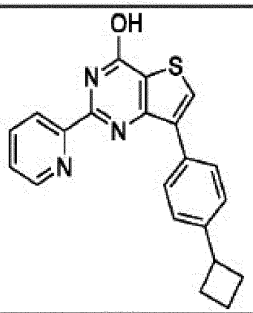
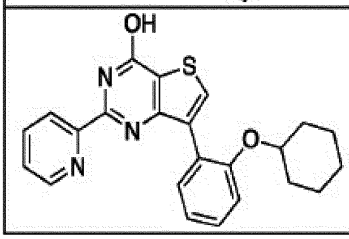
	B	A
	C	A
	0	A
	D	A
	A	A
	C	A
	C	0

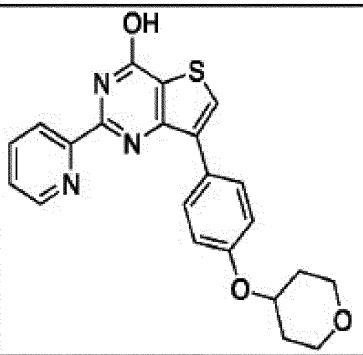
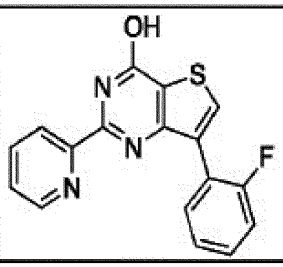
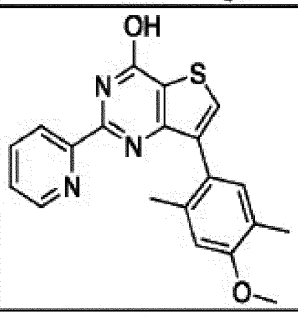
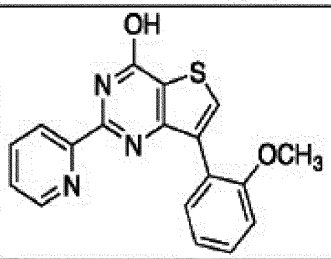
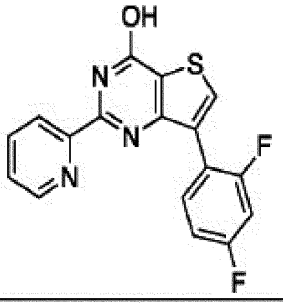
	D	A
	D	B
	B	0
	A	A
	B	A
	D	C

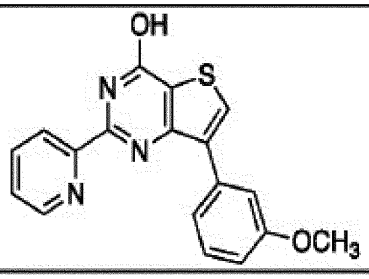
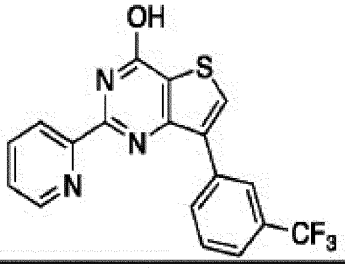
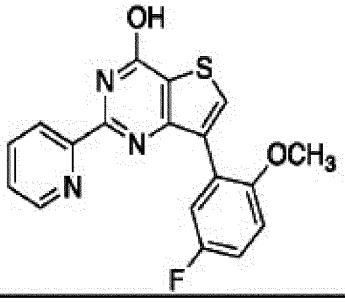
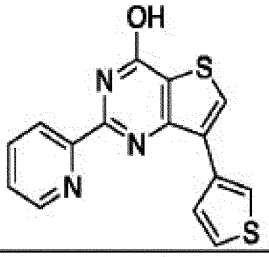
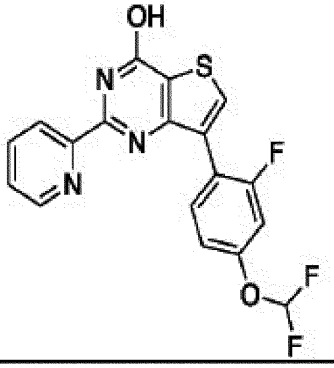
	D	C
	D	C
	D	D
	0	A
	C	C

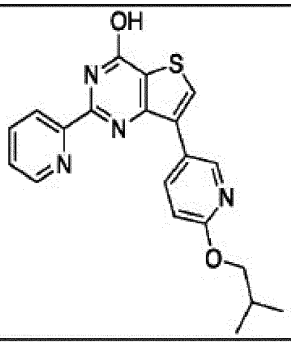
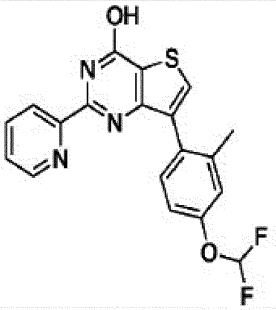
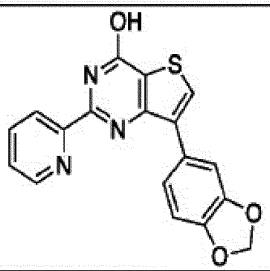
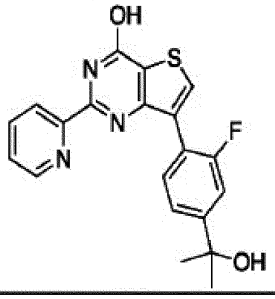
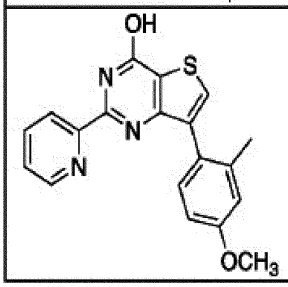
	A	A
	B	B
	A	A
	B	0
	C	0
	A	0

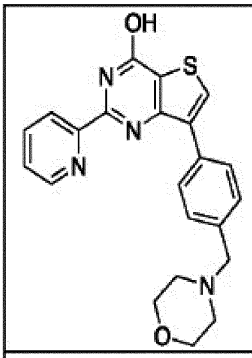
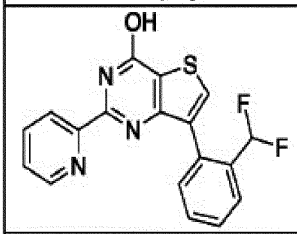
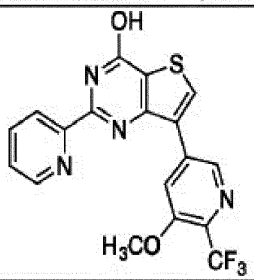
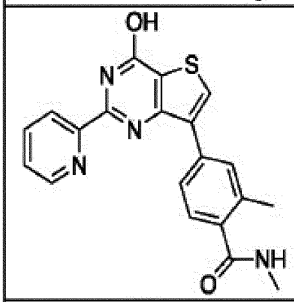
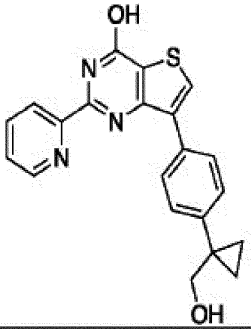
	D	0
	B	0
	D	C
	D	B
	D	A

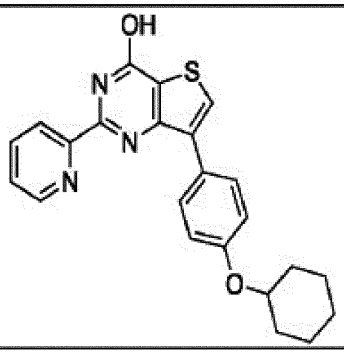
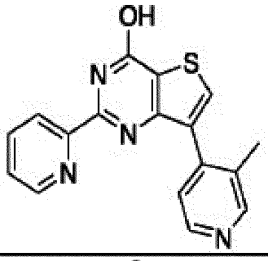
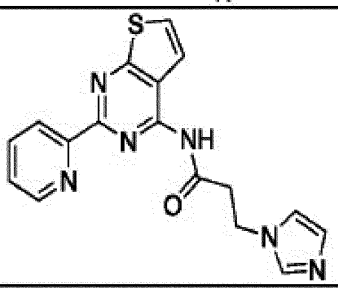
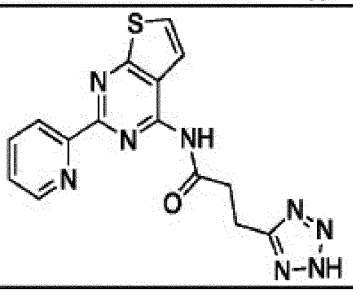
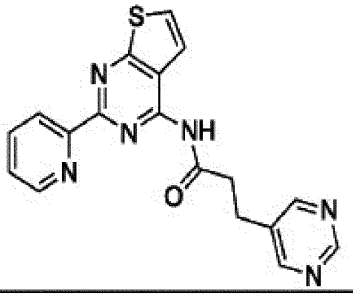
	D	B
	D	0
	D	A
	C	0
	D	B

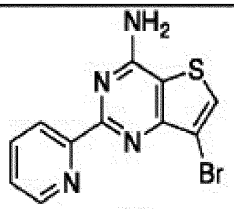
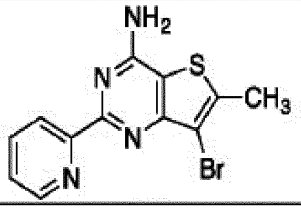
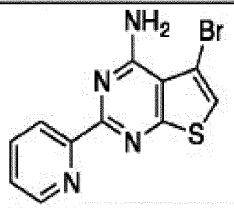
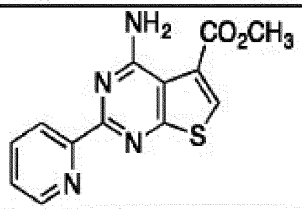
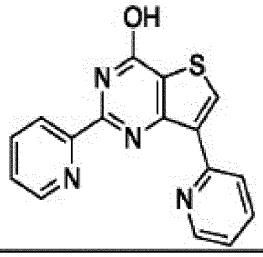
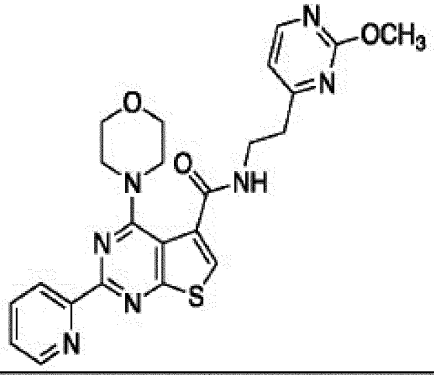
	D	0
	D	C
	C	0
	D	C
	D	B

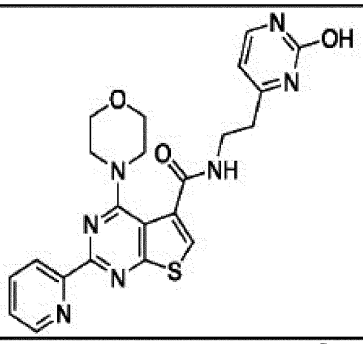
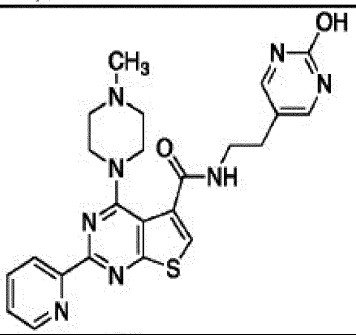
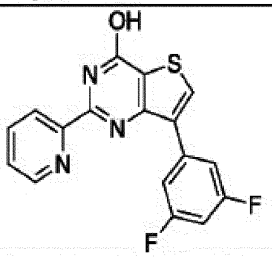
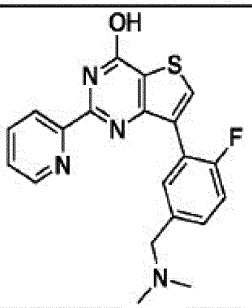
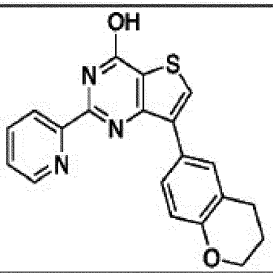
	D	B
	D	D
	D	B
	D	D
	D	B

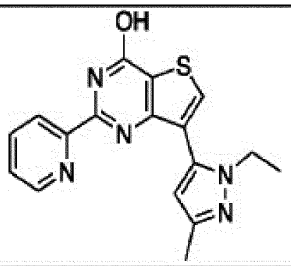
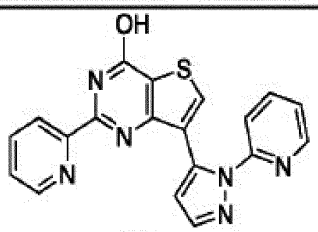
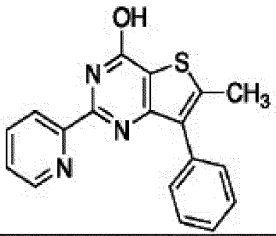
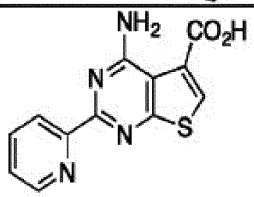
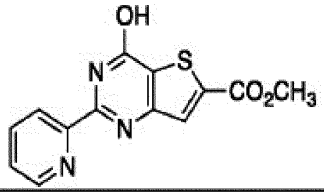
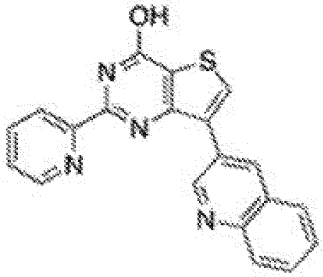
	D	C
	D	0
	D	D
	D	D
	D	D

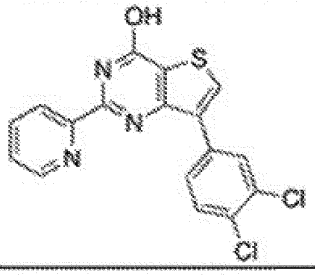
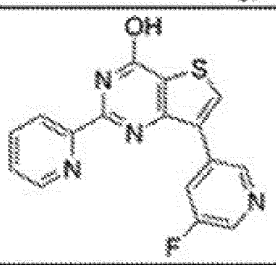
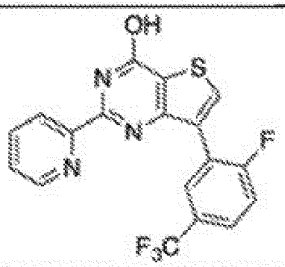
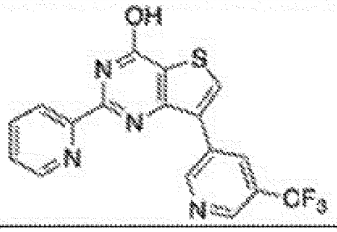
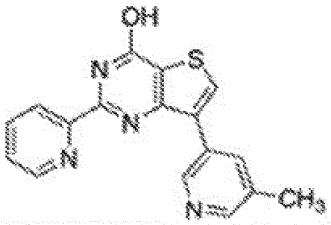
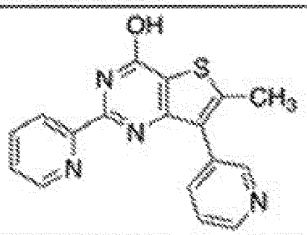
	B	0
	D	D
	C	A
	B	0
	D	A

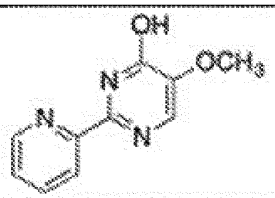
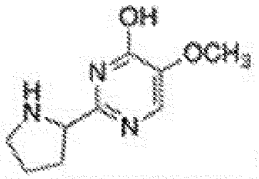
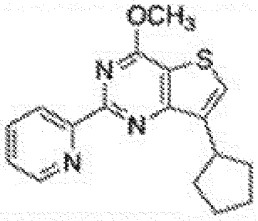
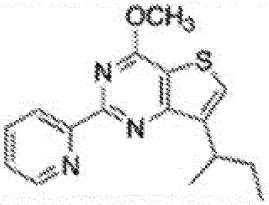
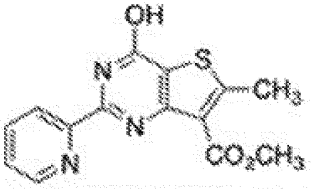
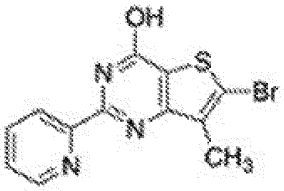
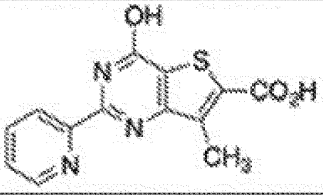
	D	D
	D	B
	C	0
	A	0
	B	0

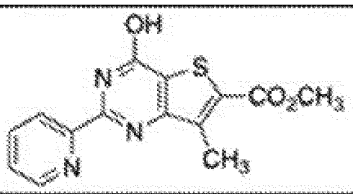
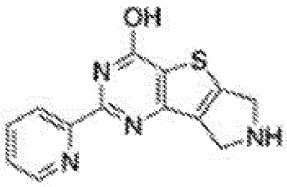
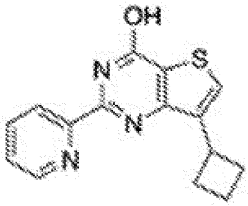
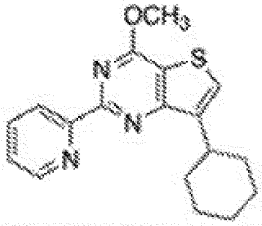
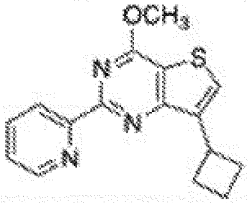
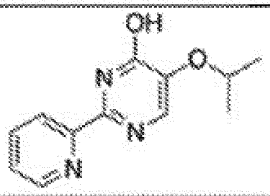
	B	0
	A	0
	A	0
	C	0
	D	D
	B	0

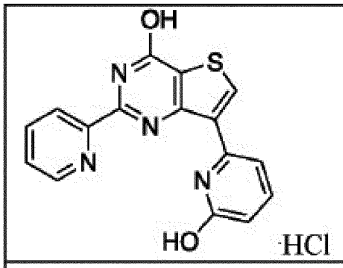
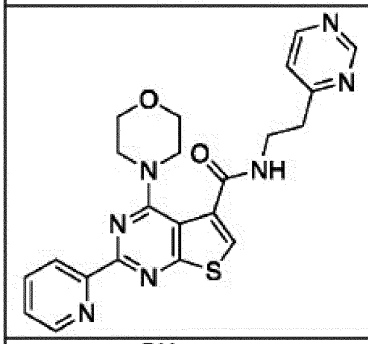
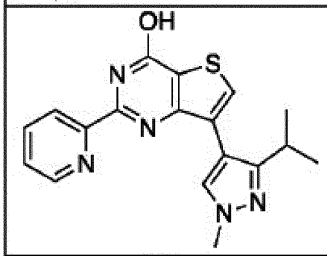
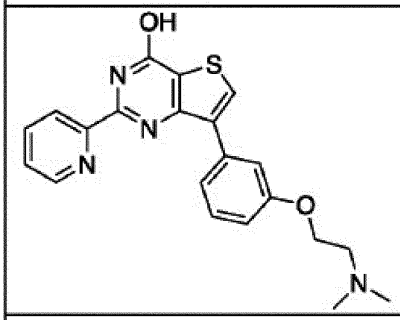
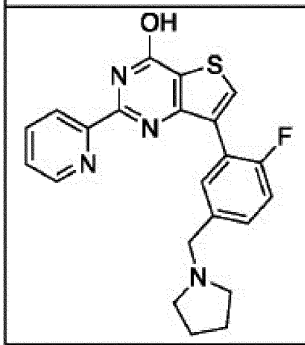
	A	0
	B	B
	D	C
	D	C
	A	0

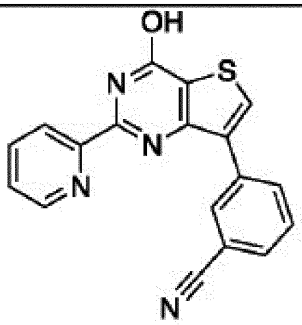
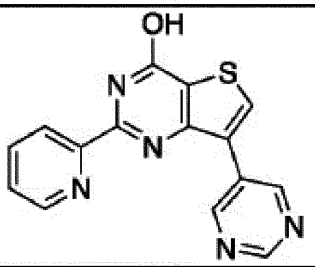
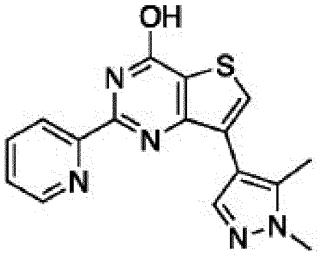
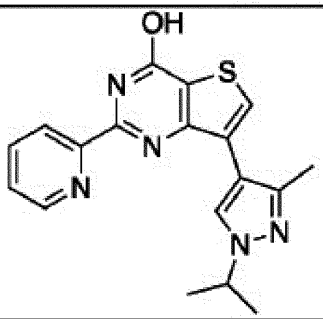
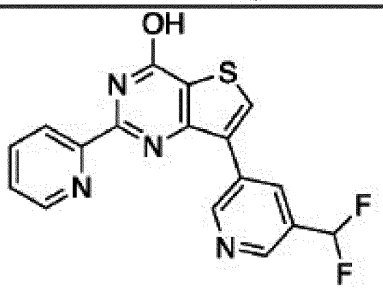
	D	C
	C	0
	D	D
	A	A
	D	C
	D	A

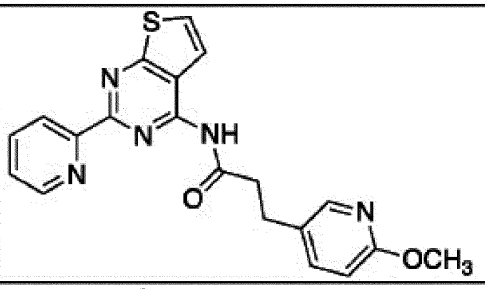
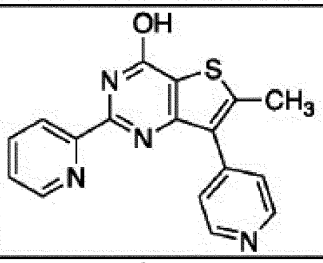
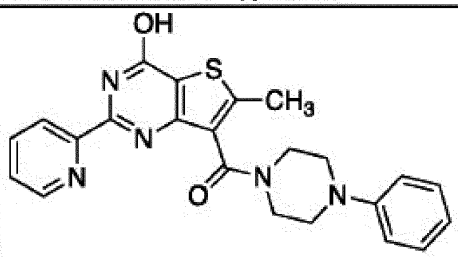
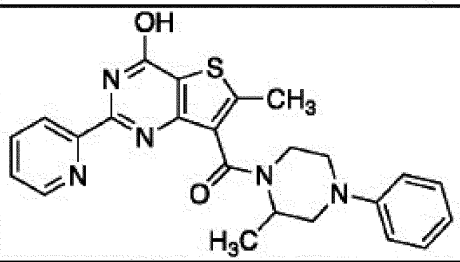
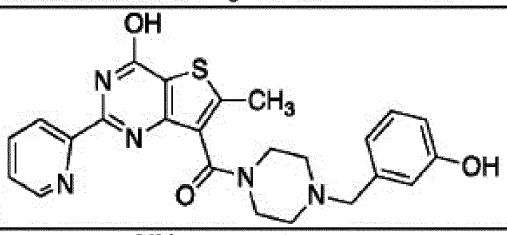
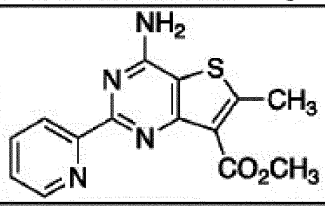
	B	0
	C	0
	D	A
	A	0
	D	A
	C	0

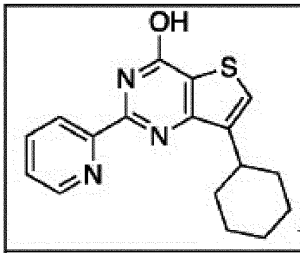
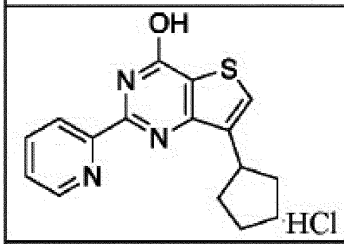
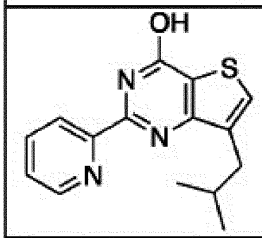
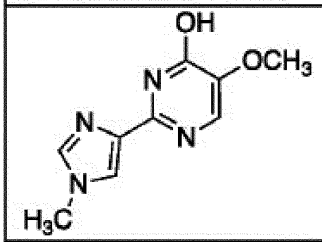
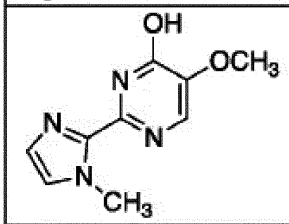
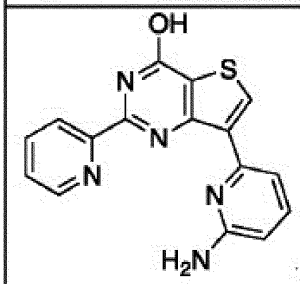
	D	A
 HCl	A	A
	0	0
	B	A
	D	A
	D	C
	D	D

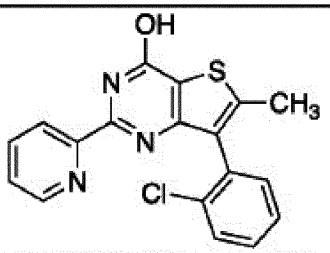
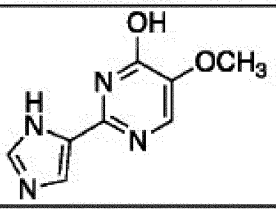
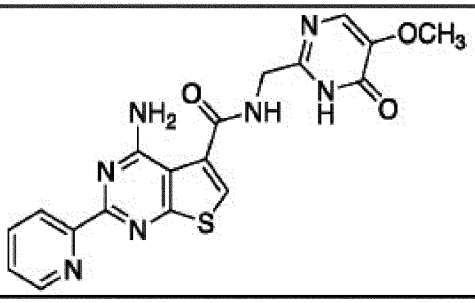
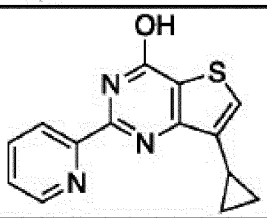
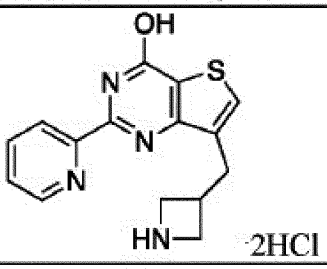
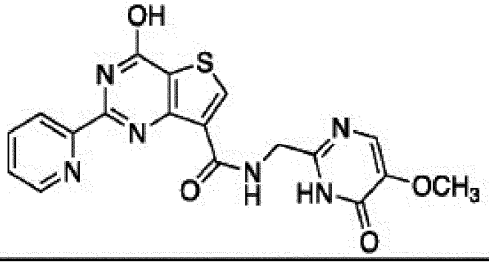
	A	0
 HCl	0	A
 HCl	D	D
	B	A
	A	A
	D	A

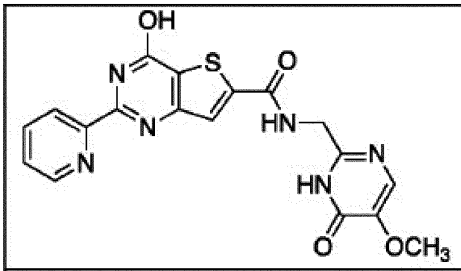
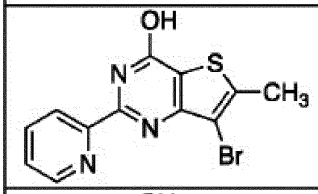
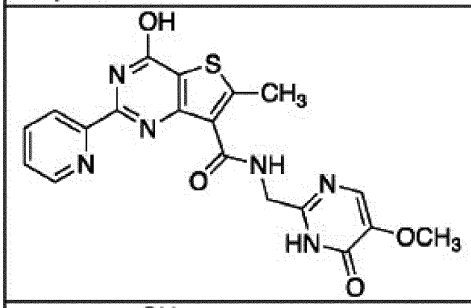
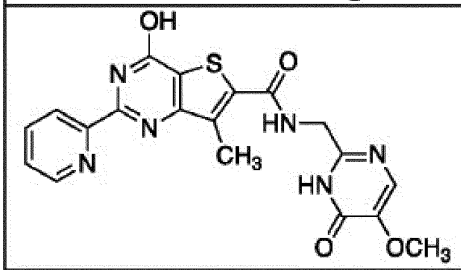
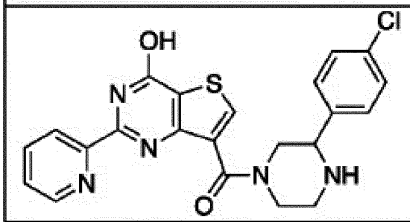
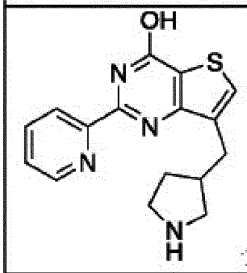
	C	0
	A	0
	D	A
	D	D
	C	0

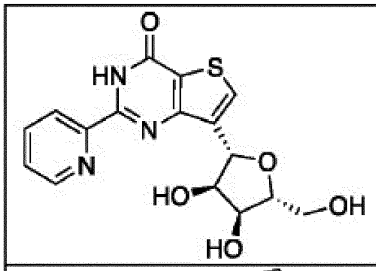
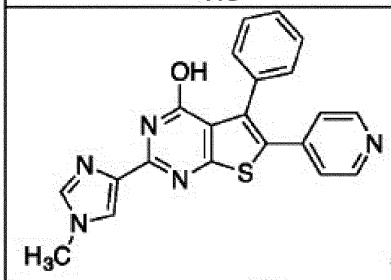
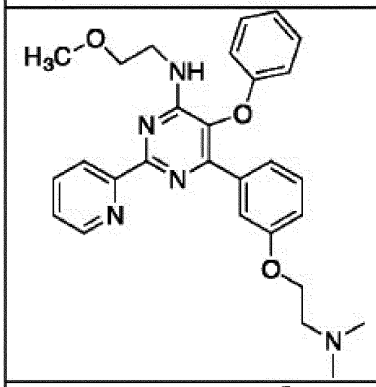
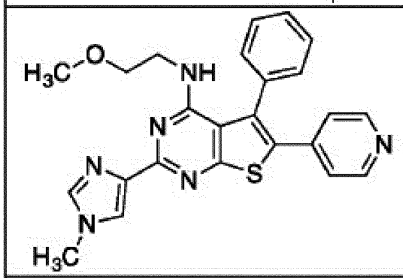
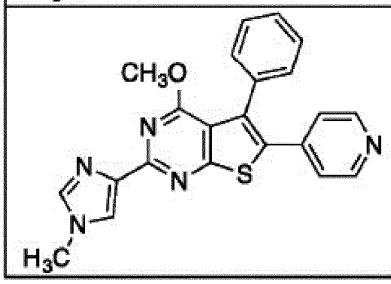
	B	0
	B	0
	D	C
	D	B
	B	0

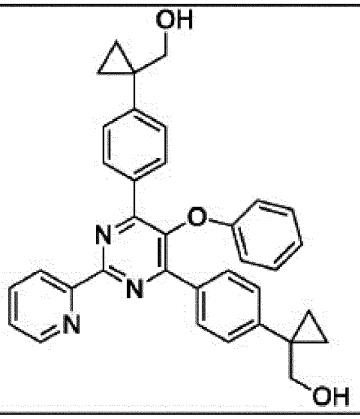
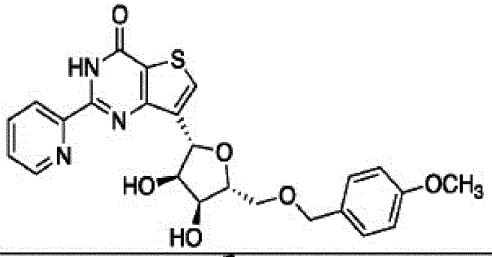
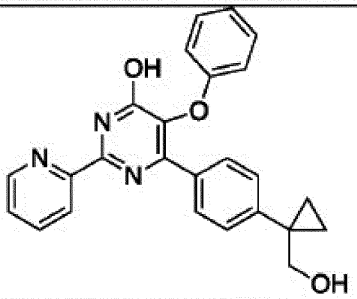
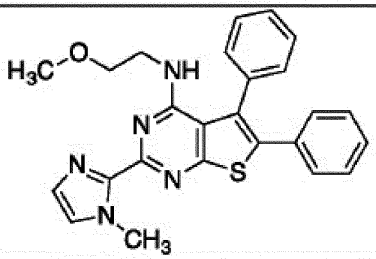
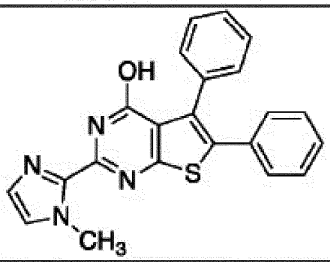
	D	C
	B	0
	B	A
	A	0
	B	0
	D	A

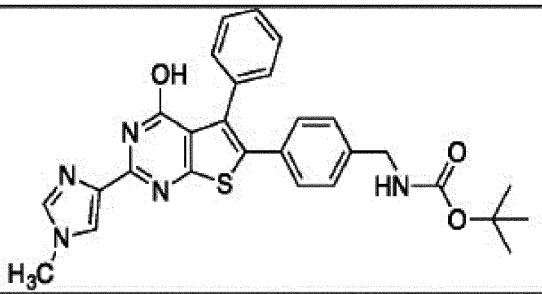
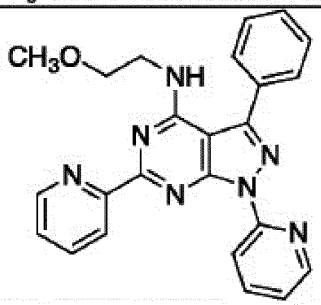
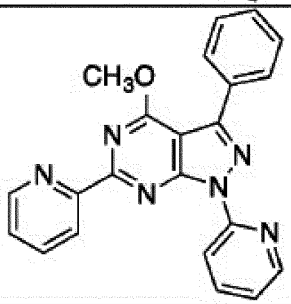
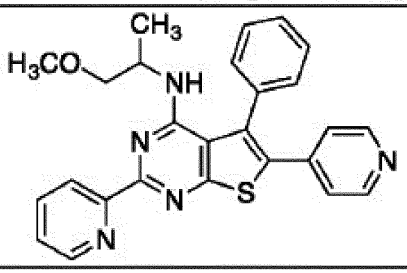
	0	0
	C	B
	D	D
	B	0
	A	0
	D	B

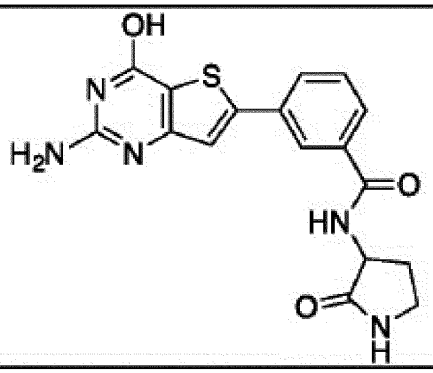
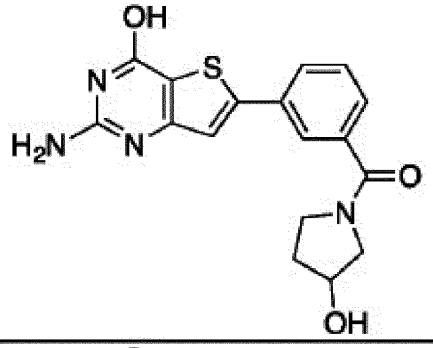
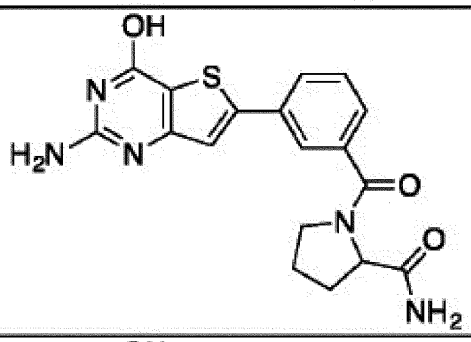
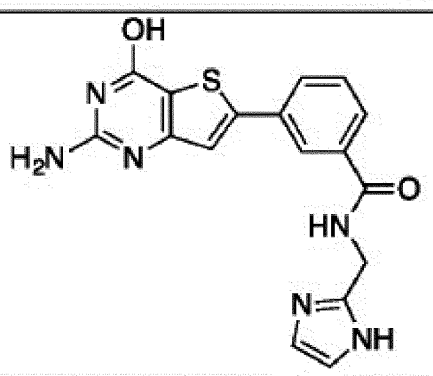
	C	C
	A	0
	A	A
	A	A
	D	A
	A	0

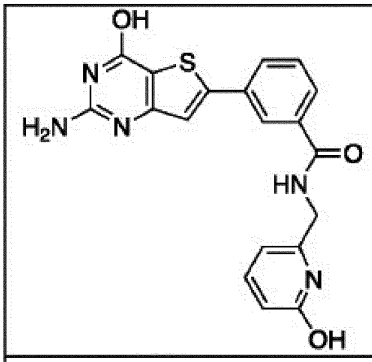
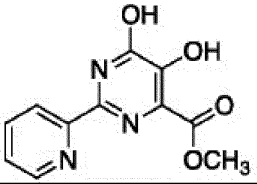
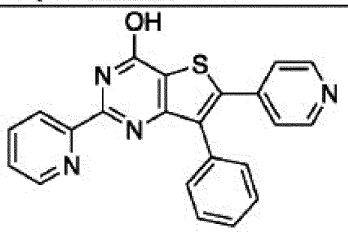
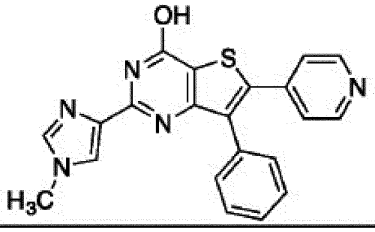
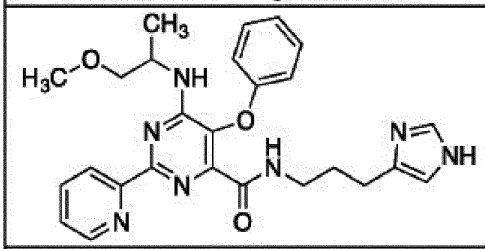
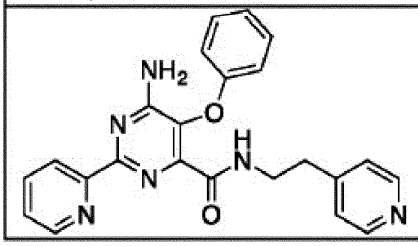
	0	A
	B	0
	0	A
	A	A
	D	A
 ·2HCl	C	A

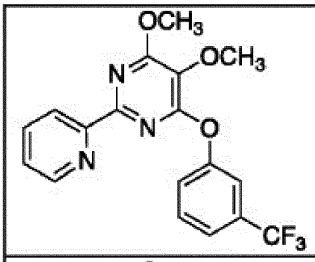
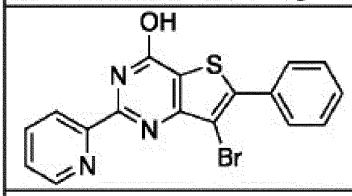
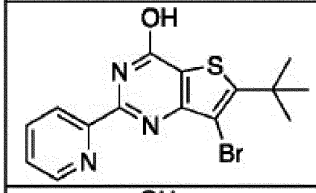
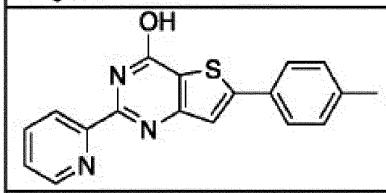
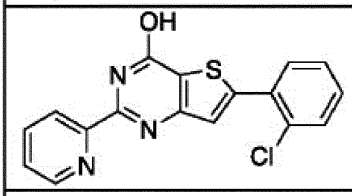
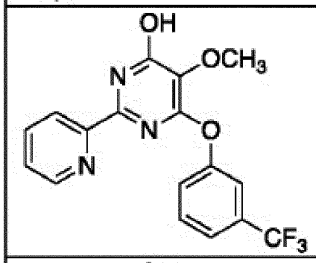
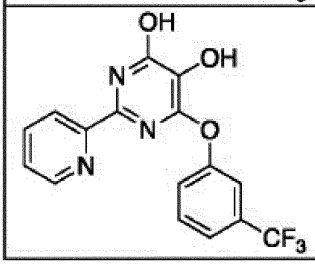
	A	B
 ·2HCl	0	A
	0	A
	C	A
	C	A

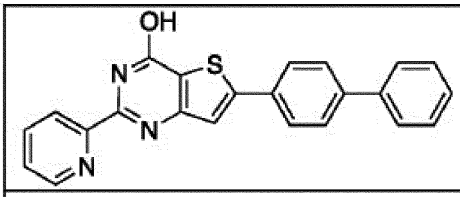
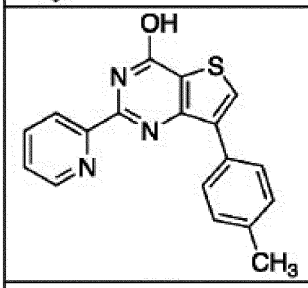
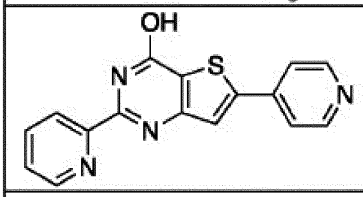
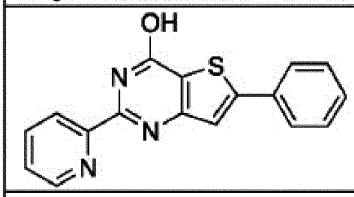
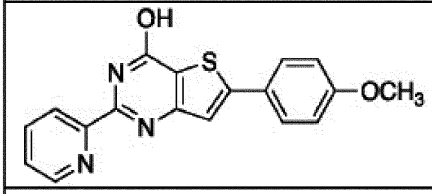
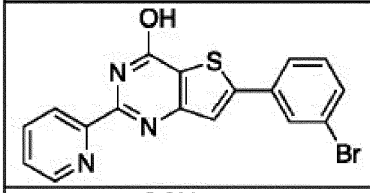
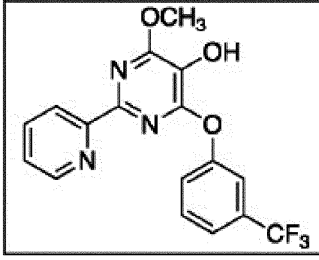
	0	0
	A	B
	0	B
	C	B
	A	B

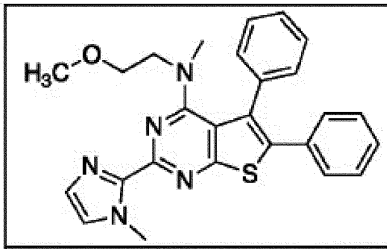
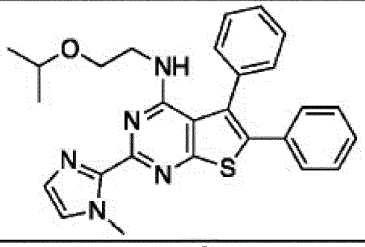
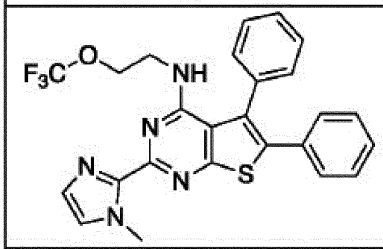
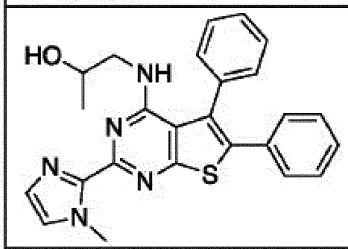
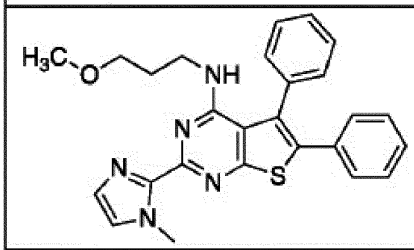
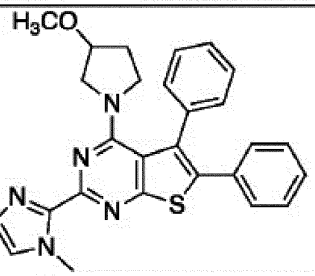
	A	0
	D	C
	C	A
	D	D
	0	B

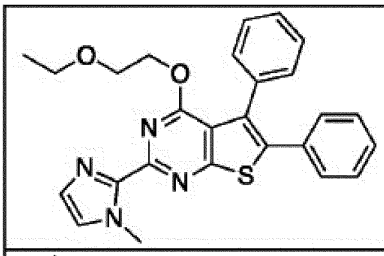
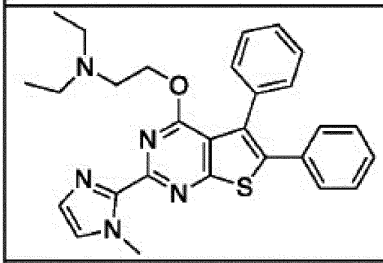
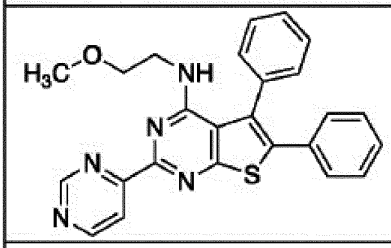
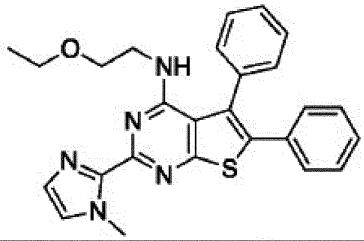
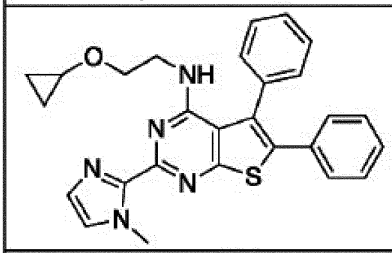
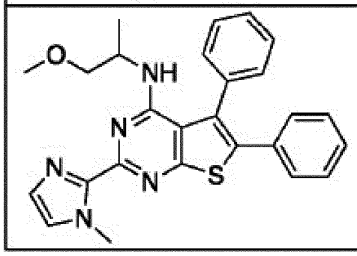
	A	A
	0	0
	0	0
	0	0

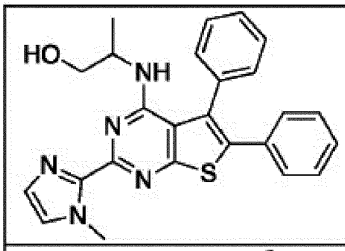
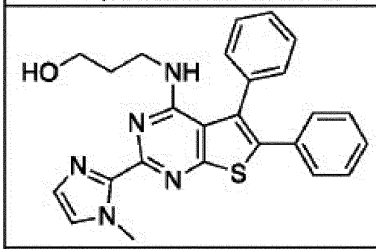
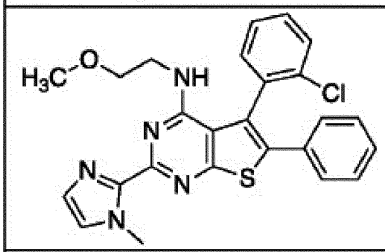
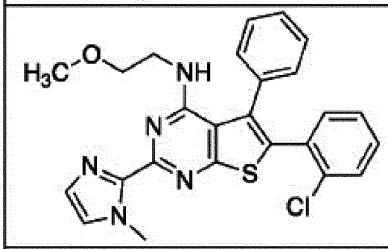
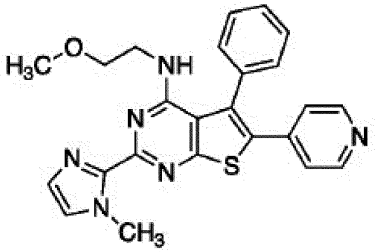
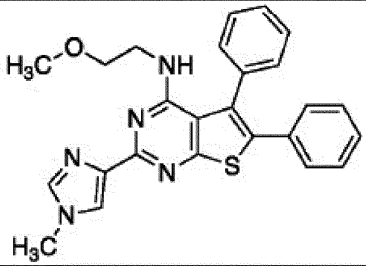
	C	0
	0	0
	A	0
	A	0
	A	0
	0	0

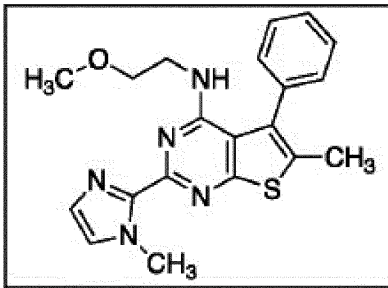
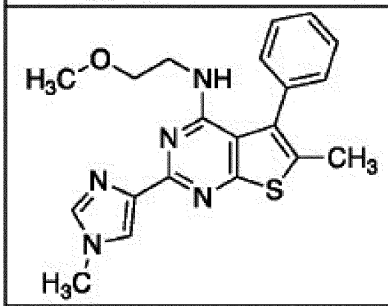
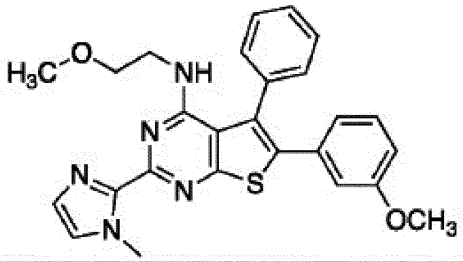
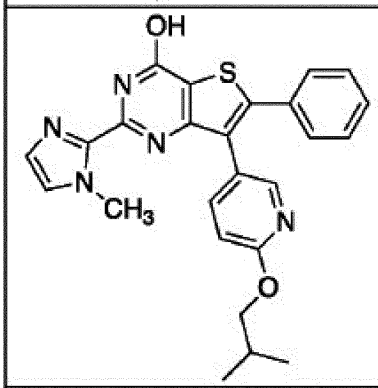
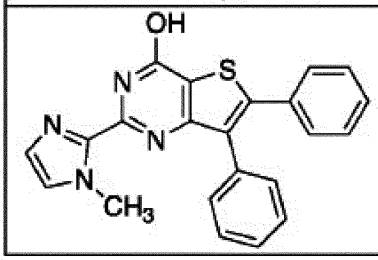
	A	A
	A	0
	0	A
	A	A
	B	0
	A	B
	A	A

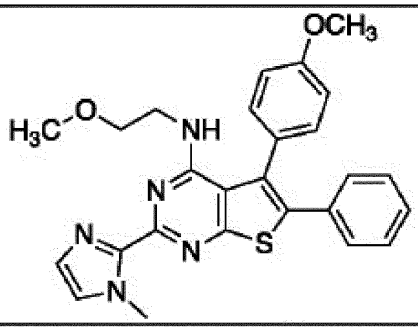
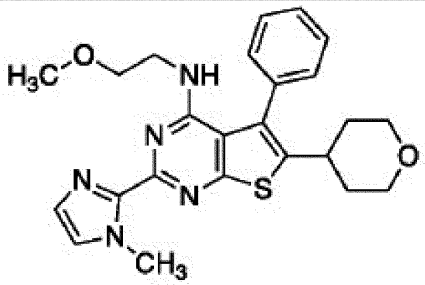
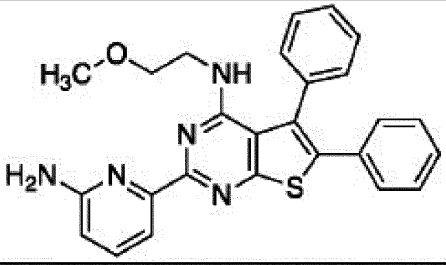
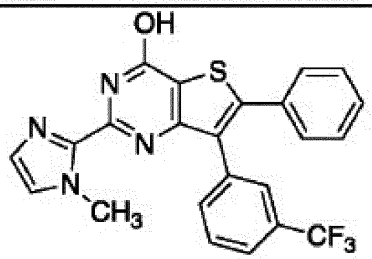
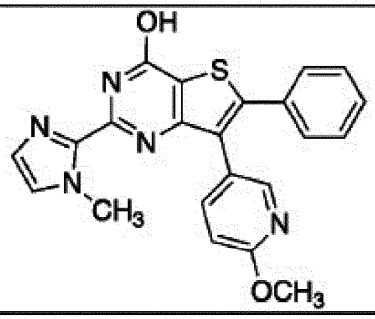
	C	A
	0	A
	B	A
	B	A
	0	A
	A	A
	0	A

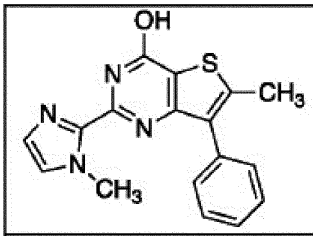
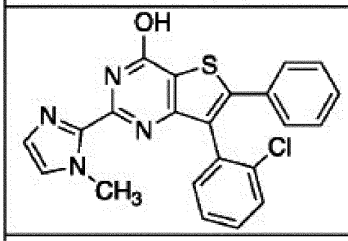
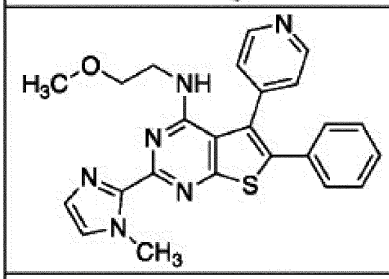
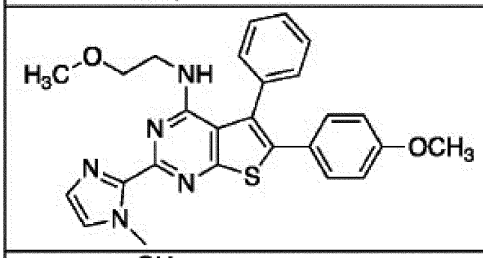
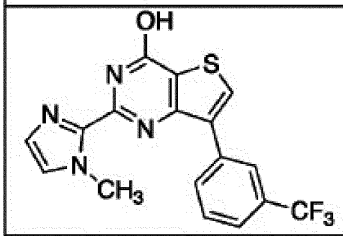
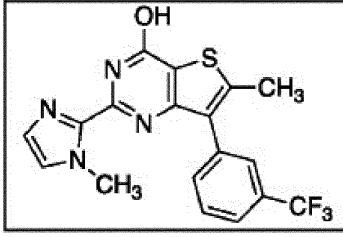
	D	D
	A	A
	B	A
	B	0
	D	D
	D	D

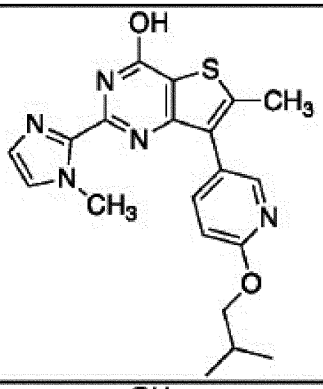
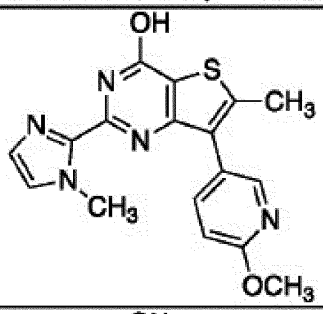
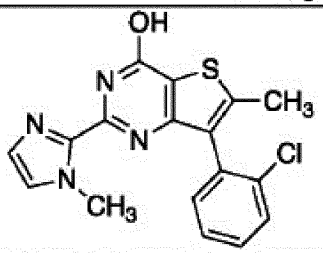
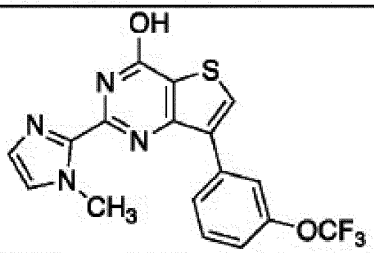
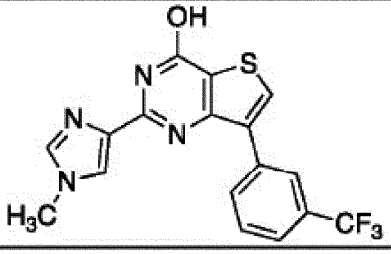
	A	B
	D	D
	D	C
	D	D
	D	D
	D	D

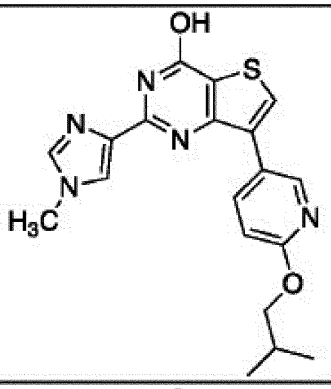
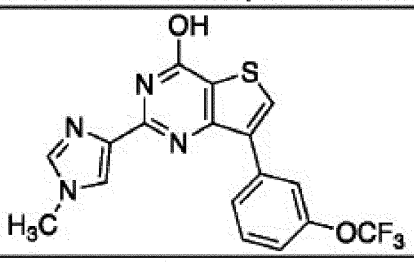
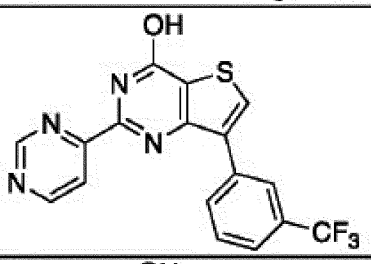
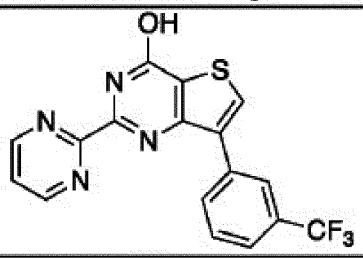
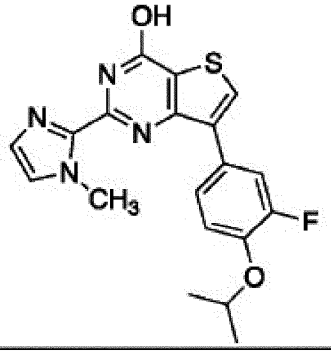
	C	A
	C	B
	C	A
	A	A
	D	C
	D	D

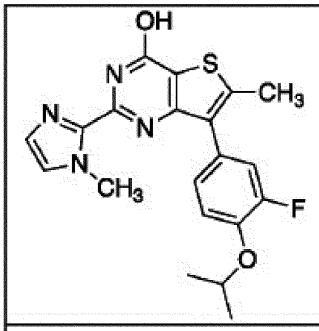
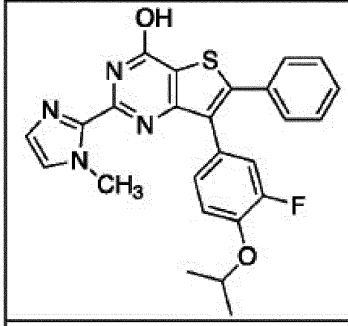
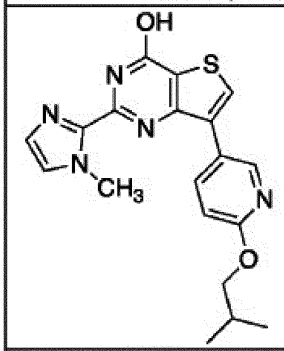
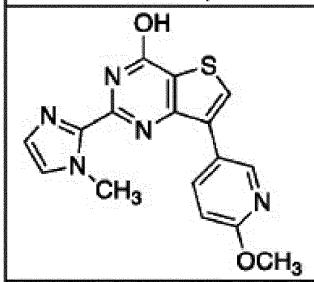
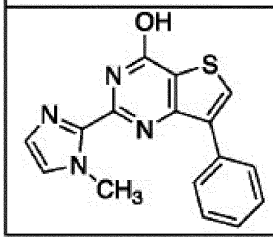
	A	B
	A	B
	D	D
	C	A
	A	0

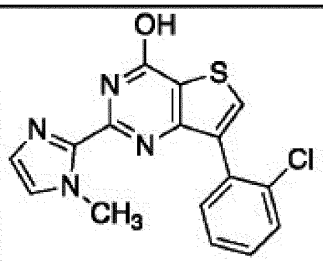
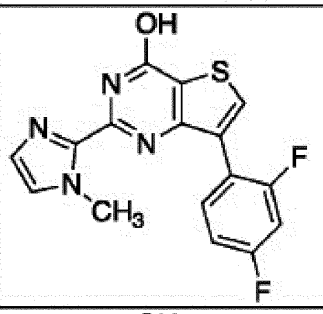
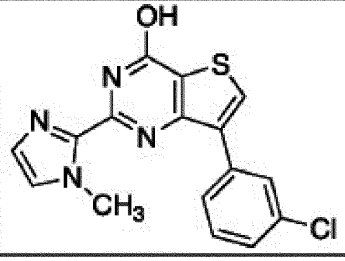
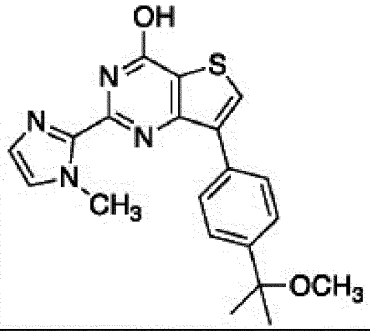
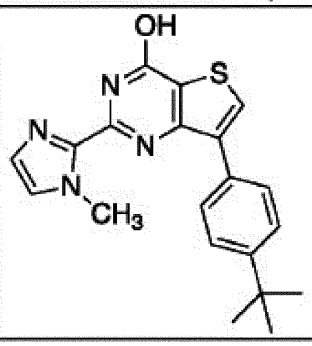
	D	C
	D	D
	B	B
	B	B
	B	B

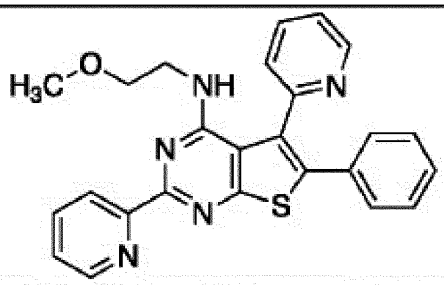
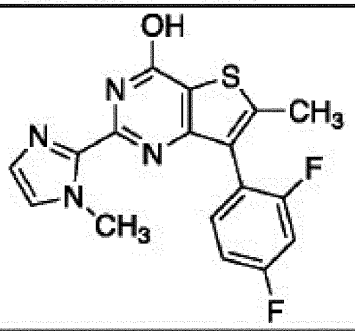
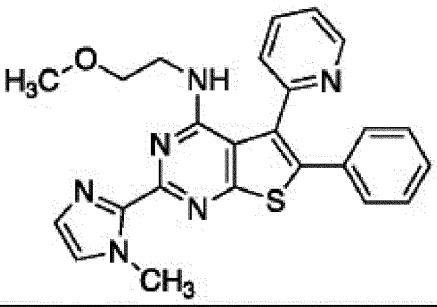
	D	B
	D	C
	C	A
	D	C
	D	C
	0	0

	A	A
	A	A
	B	A
	D	C
	0	0

	D	B
	0	0
	B	0
	A	B
	A	0

	C	0
	A	0
	D	D
	D	D
	D	C

	C	A
	C	A
	C	0
	B	0
	A	0

	0	0
	C	0
	D	D

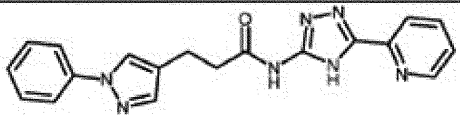
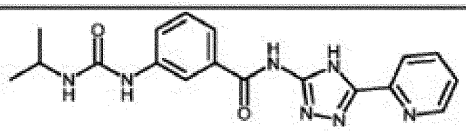
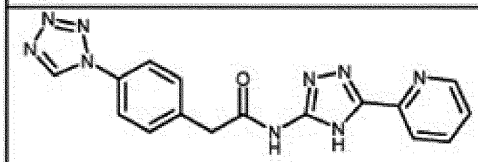
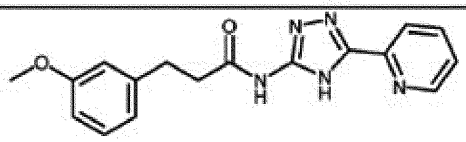
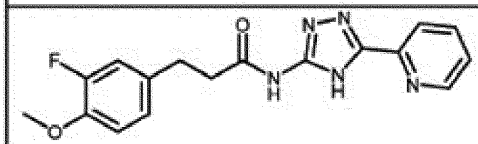
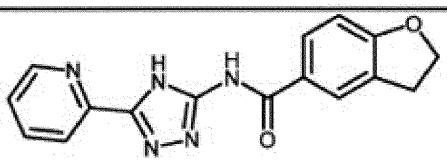
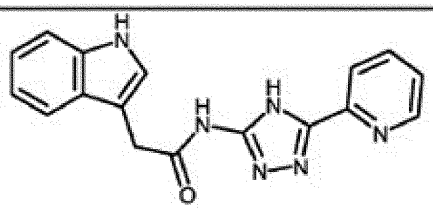
０＝０％の阻害、Ａ＝１～２５％の阻害、Ｂ＝２６～５０％の阻害、Ｃ＝５１～７５％の阻害、
Ｄ＝７６～１００％の阻害。

【１０１２】
実施例５
Ｒａｓ　ＧＴＰ結合ドメイン阻害アッセイ
以下の方法は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質のための特異的アッセイとして開発された。
【１０１３】
緩衝液－Ｉ：
５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．５
１５０ｍＭのＮａＣｌ（任意）
１ｍＭのＭｇＣｌ２
１ｍＭのＤＴＴ。
【１０１４】
－ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質は、Ｈｉｓタグ付きタンパク質として発現された。精製されたＨｉｓ－ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄタンパク質を緩衝液－Ｉに３～１０μｇ／ｍｌの最終濃度まで希釈した。
【１０１５】
－２００μｌの希釈したＨｉｓ－ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄタンパク質をニッケルコーティングされた９６ウェルプレートに添加し、４℃で一晩インキュベートした。
【１０１６】
－翌日、ウェルを２００μｌの緩衝液－Ｉで３回洗浄した。

【１０１７】
－次いで２００μｌの緩衝液－Ｉを１％のＤＭＳＯの存在下で各ウェルに添加した。
【１０１８】
－試験化合物をタンパク質でコーティングされたウェルに２０μＭの濃度で添加し、室温で３時間インキュベートした。ＩＣ$_{50}$の測定を実施している間、試験される全ての濃度の連続希釈液を調製した。
【１０１９】
次いで２２μｌのＣｙ３－ＧＴＰまたはＣｙ５－ＧＴＰを各ウェルに添加した。標識ＧＴＰを室温で４５分間インキュベートした。
【１０２０】
－ＧＴＰインキュベートの後、ウェルを緩衝液－Ｉで３回洗浄し、２００μｌの緩衝液－Ｉを各ウェルに添加した。
【１０２１】
－洗浄後、結合した標識ＧＴＰの量をＥｐｐｅｎｄｒｆ　ＡＦ２２００プレートリーダーで測定した。
【１０２２】
上述したアッセイ条件下でＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質をＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体、ＫＲａｓ野生型、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ変異体、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ／Ｑ６１Ｈ二重変異体またはＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ／Ｑ６１Ｈ二重変異体で置換することによって、それぞれＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体、ＫＲａｓ野生型、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ変異体、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ／Ｑ６１Ｈ二重変異体及びＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ／Ｑ６１Ｈ二重変異体の阻害をそれぞれ決定した。
【１０２３】
表７は、上述したスクリーニングアッセイで試験した選択された化合物の阻害データを示している。

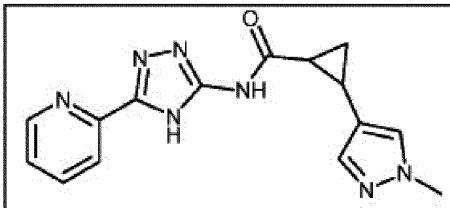
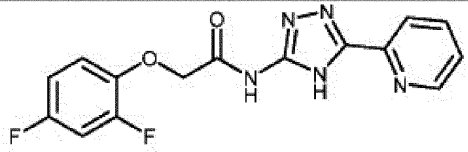
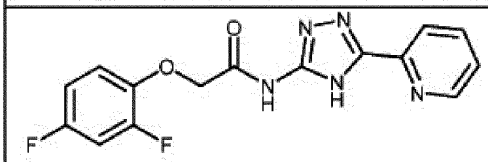
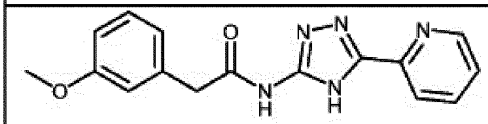
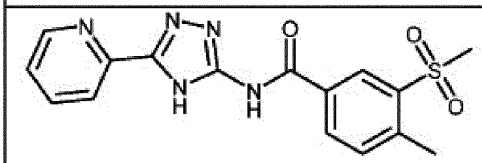
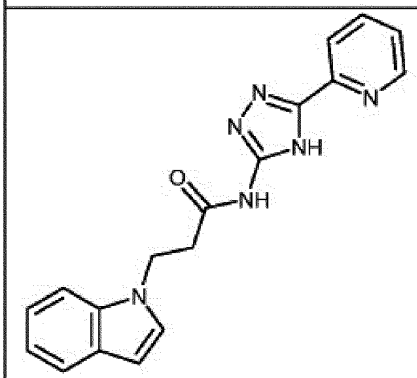
【表７】

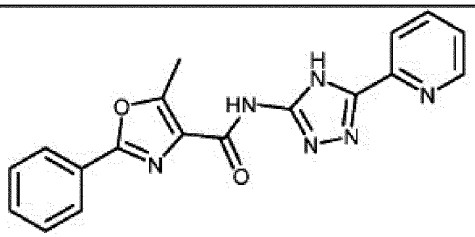
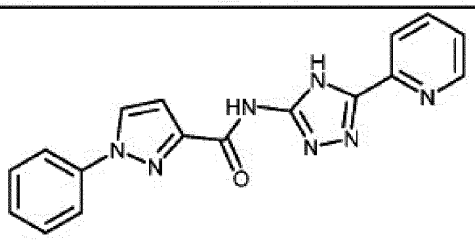
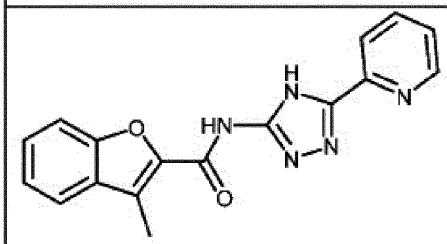
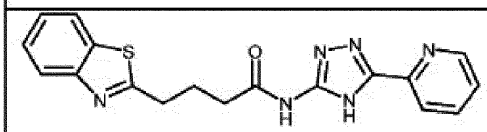
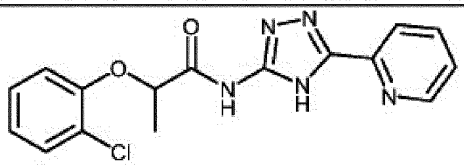
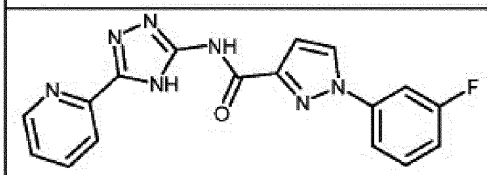
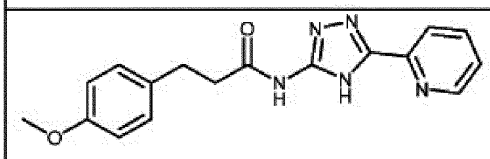
表７：Ｋ－Ｒａｓ変異体及び野生型タンパク質の２０μＭでの阻害％

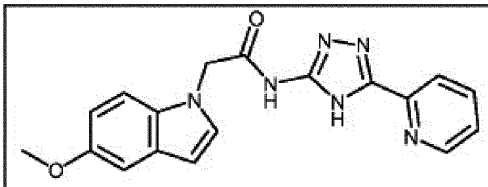
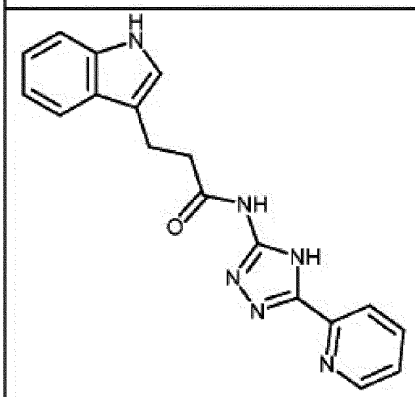
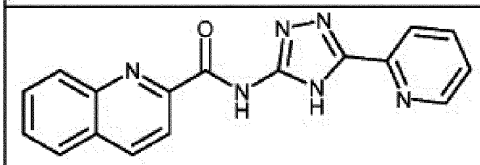
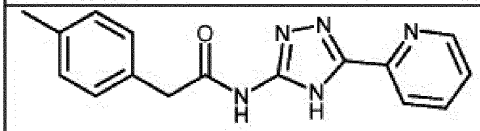
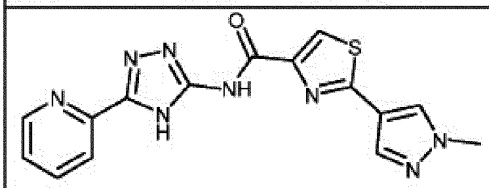
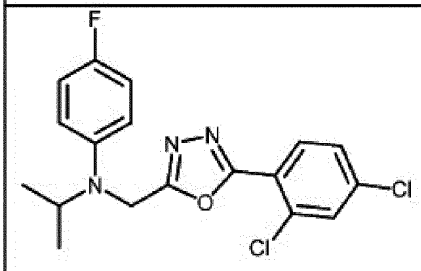
構造	KRas G12D 阻害%	KRas G12C 阻害%	KRas 野生型, 阻害%	KRas G12D Q61H 阻害%	KRas G12C Q61H 阻害%	KRas Q61H 阻害%	KRas G12D Q61H IC_{50} (μM)
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

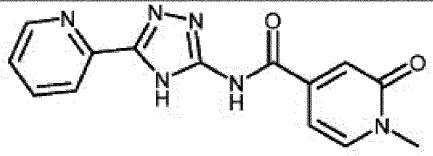
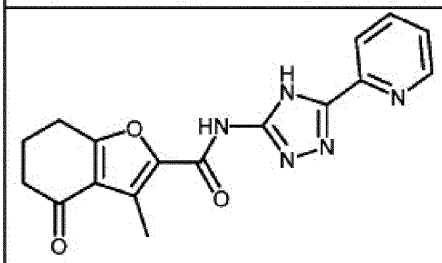
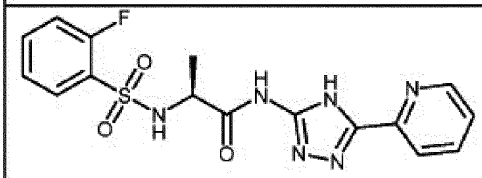
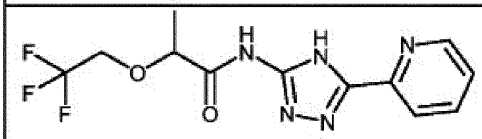
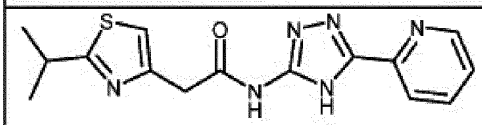
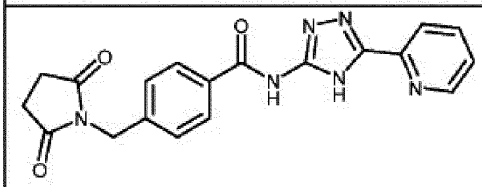
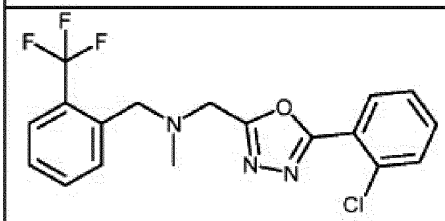
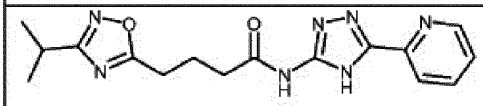
40

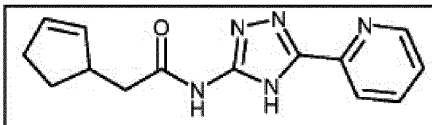
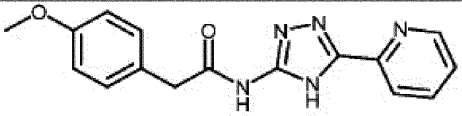
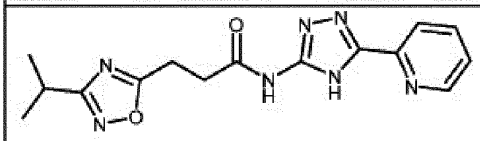
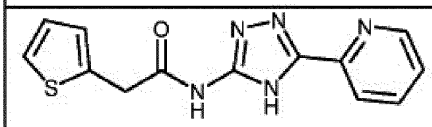
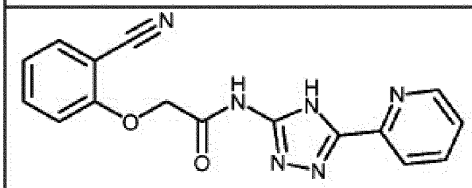
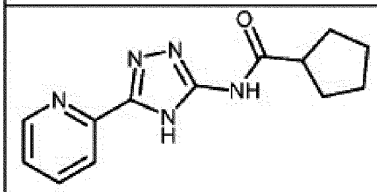
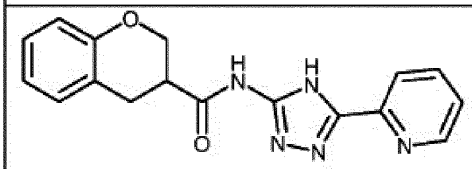
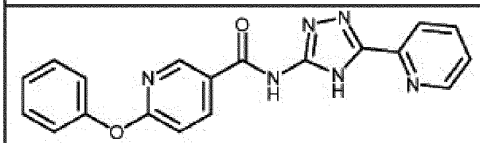
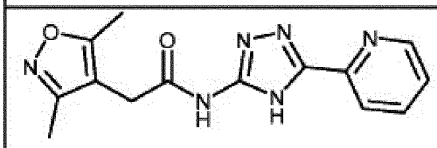
50

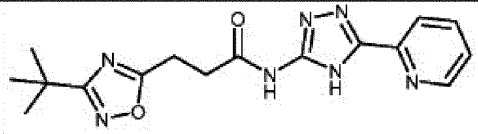
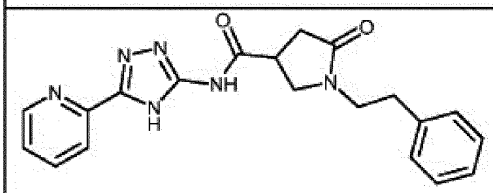
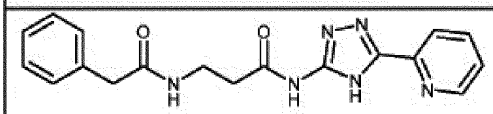
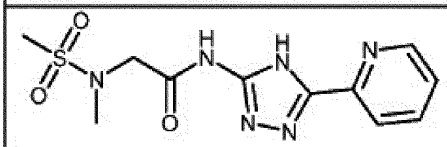
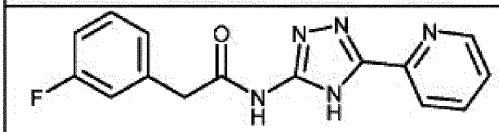
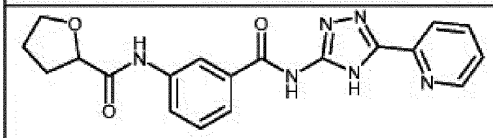
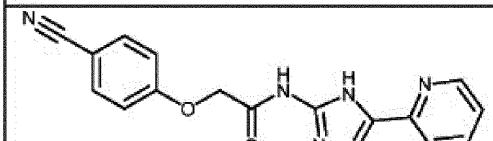
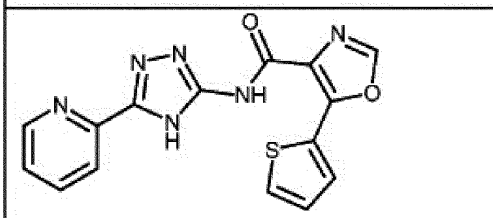
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

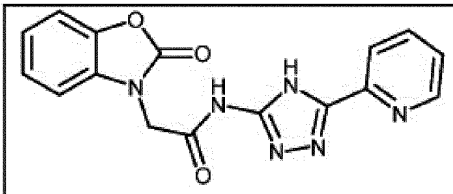
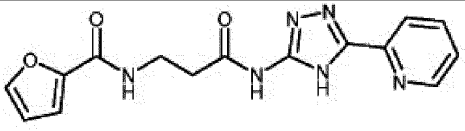
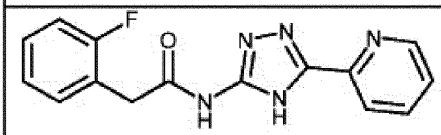
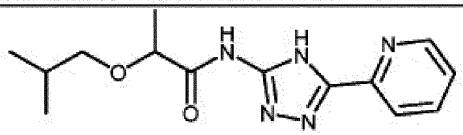
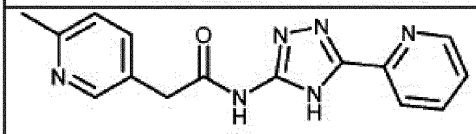
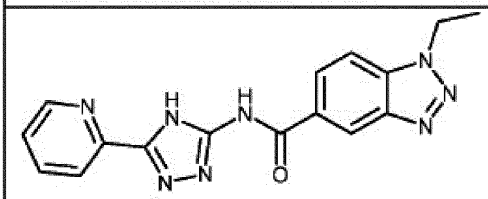
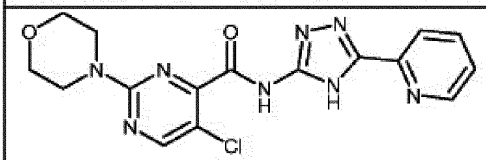
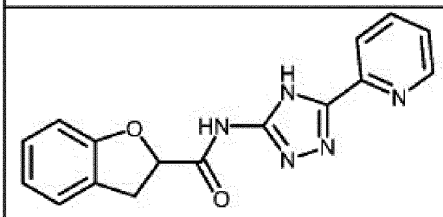
				C			
	D	C	C	D			
				C			
				C			
				C			
				C			
	B	B	B	C			

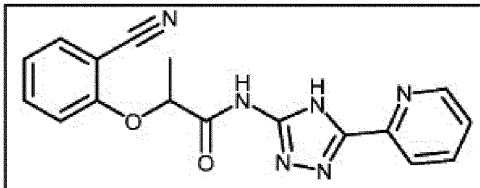
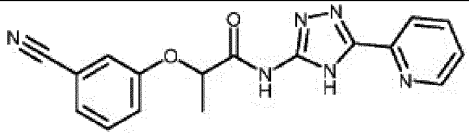
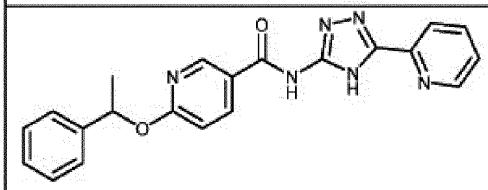
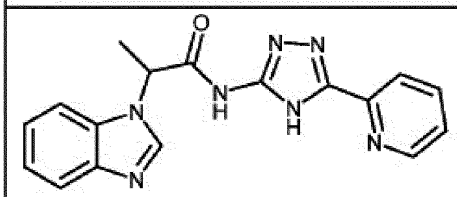
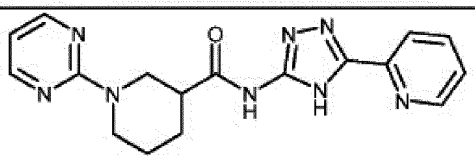
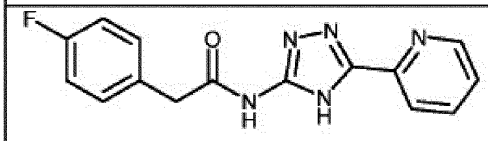
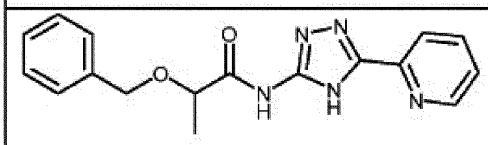
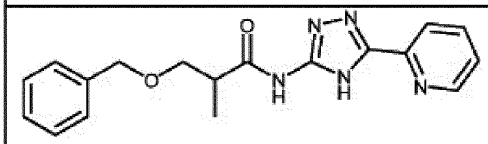
				C			
				C			H
	D	B	C	D			
				C			
				D			
				B			

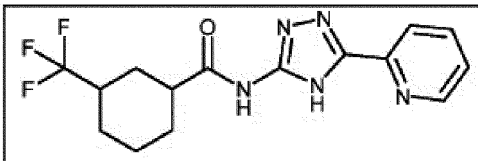
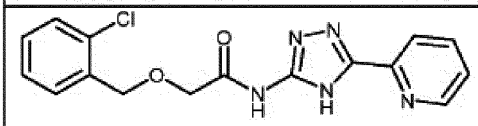
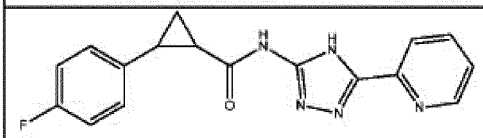
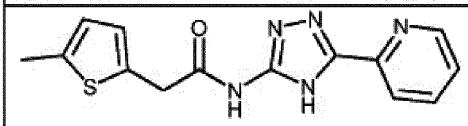
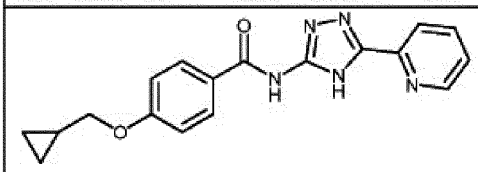
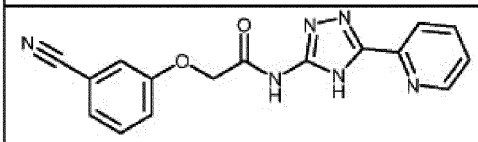
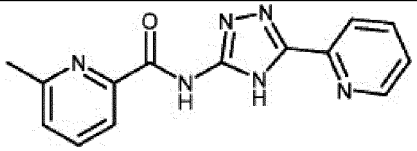
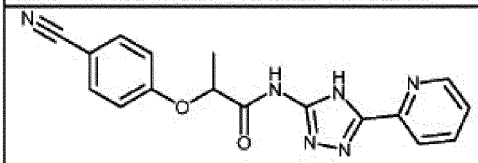
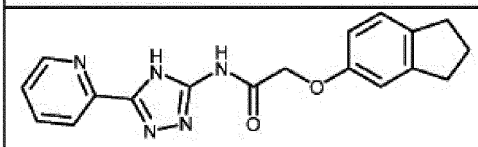
				B			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
	B	A	A	C			
				C			

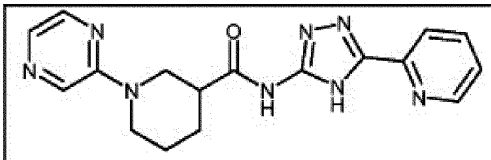
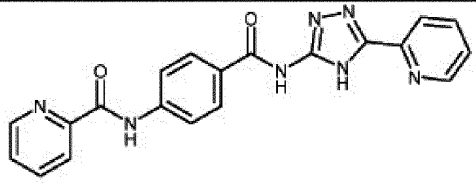
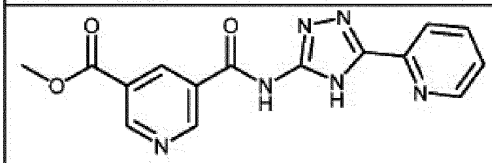
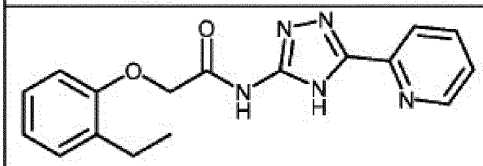
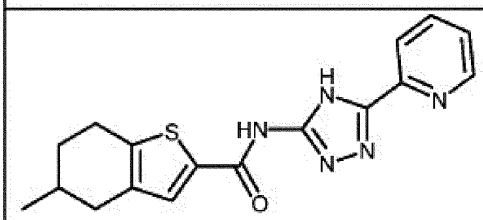
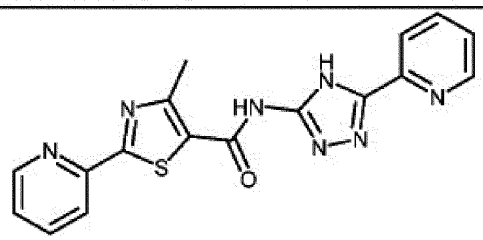
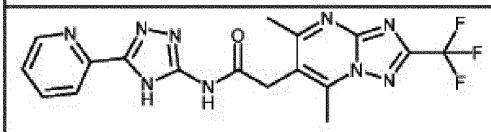
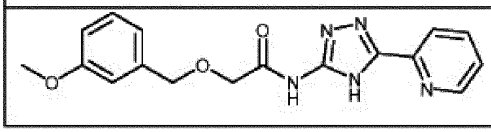
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

				C			
				C			H
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

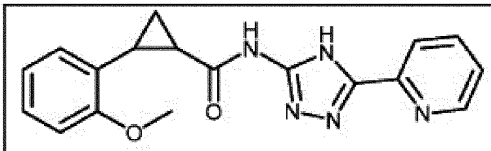
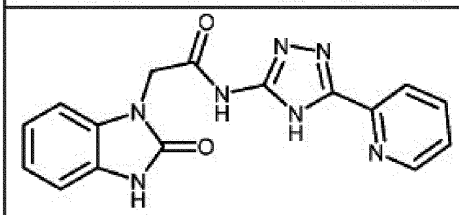
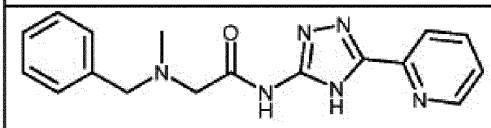
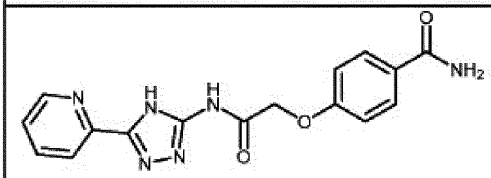
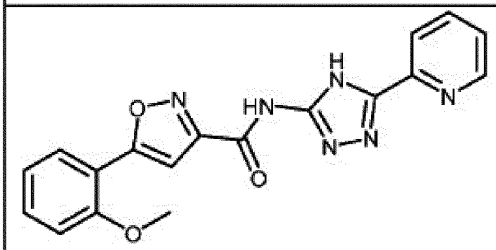
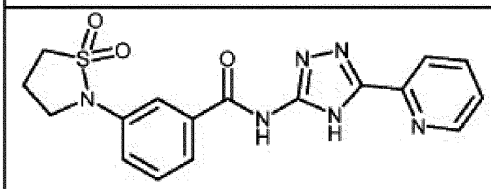
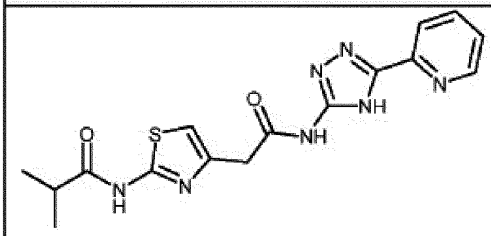
10

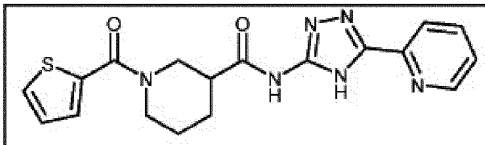
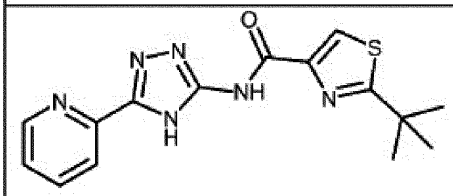
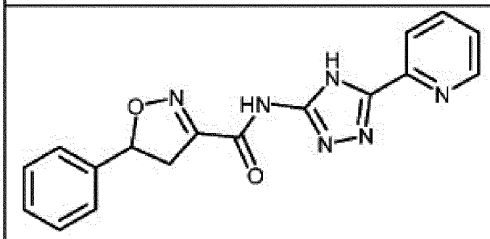
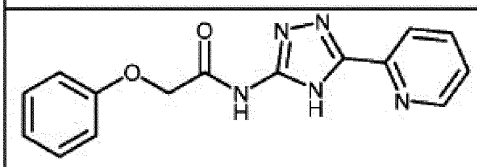
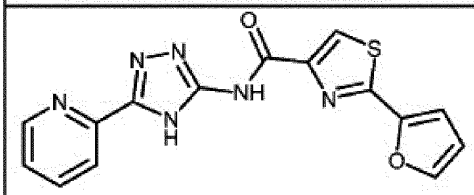
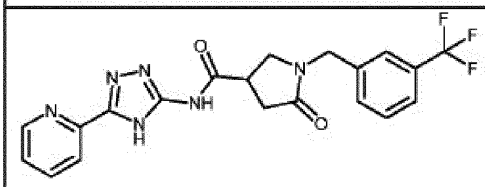
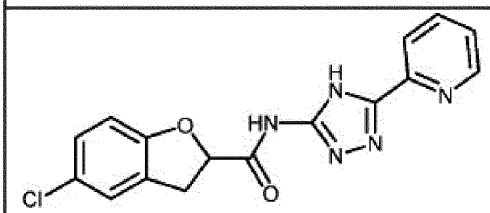
20

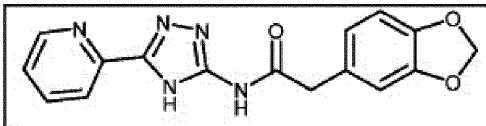
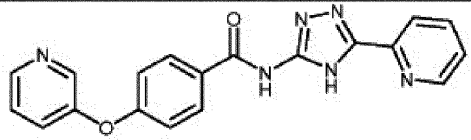
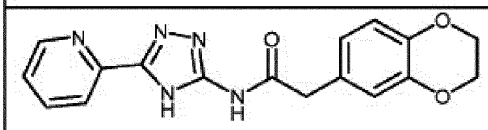
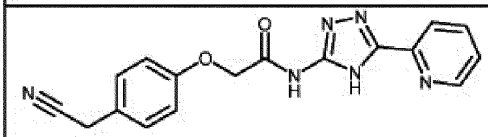
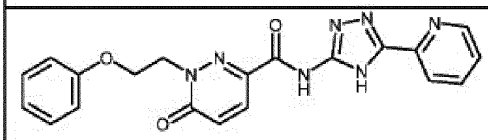
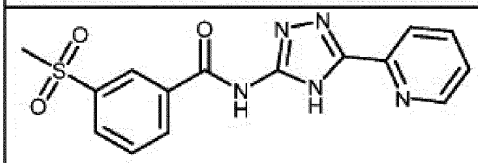
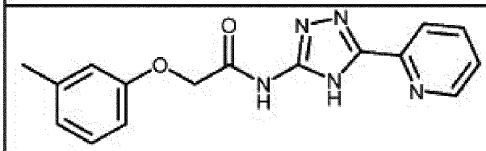
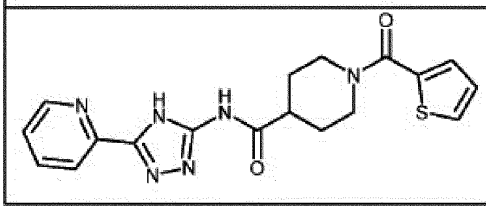
30

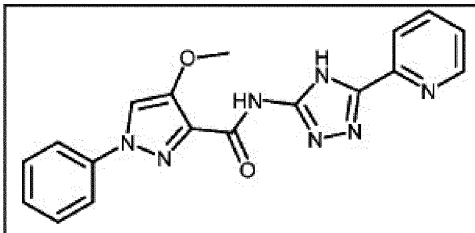
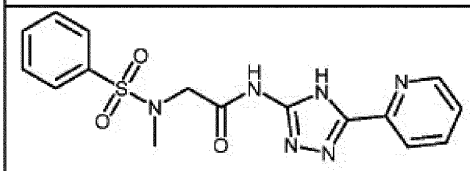
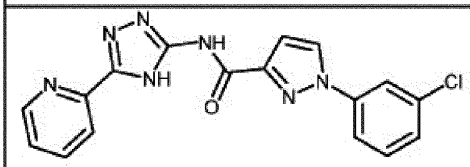
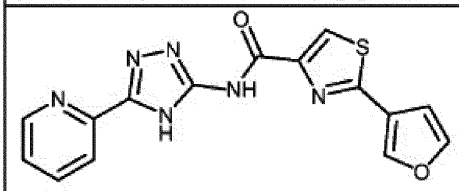
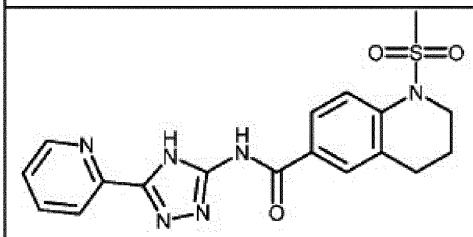
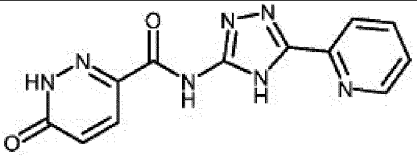
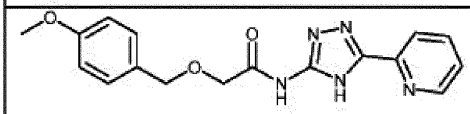
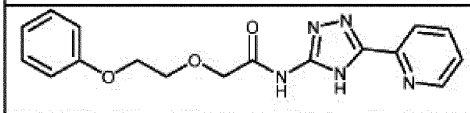
40

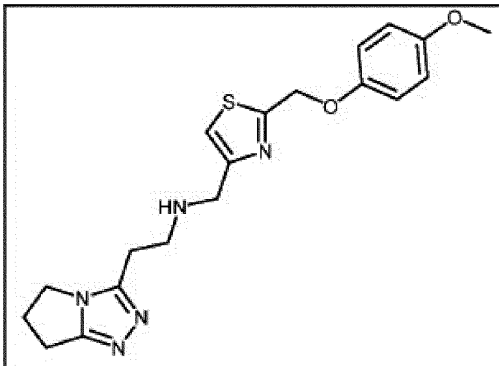
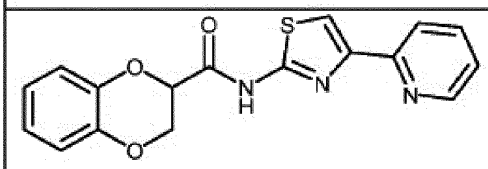
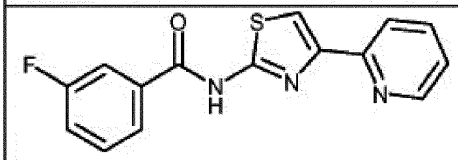
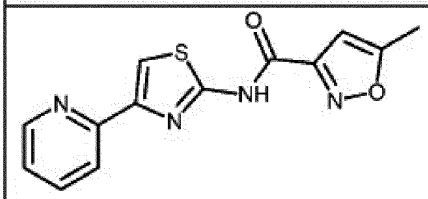
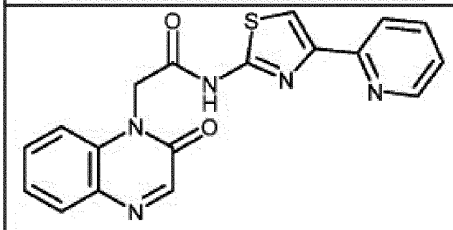
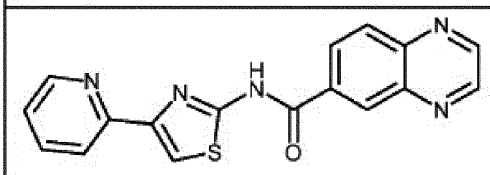
50

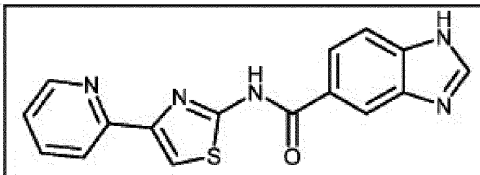
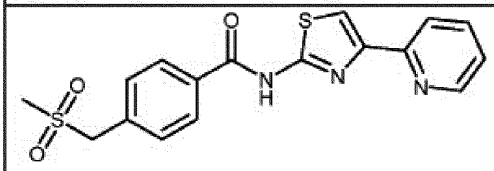
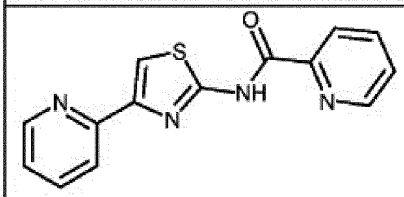
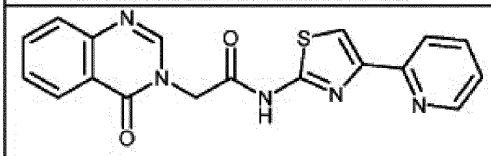
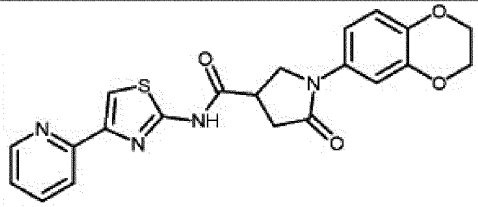
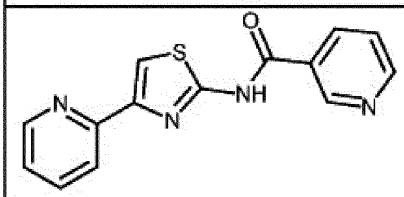
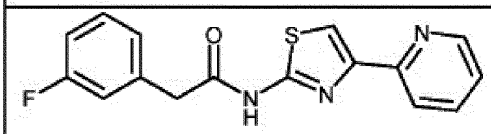
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

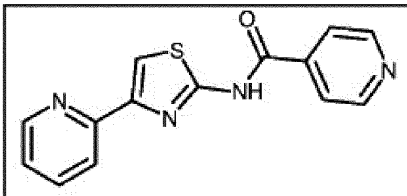
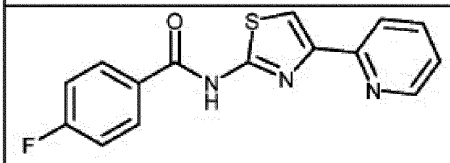
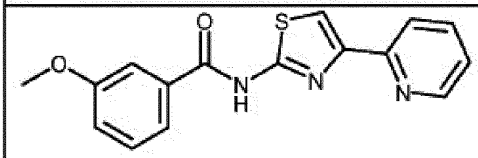
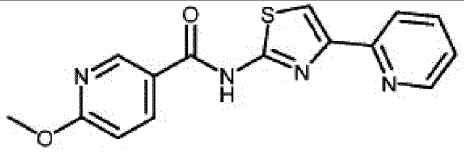
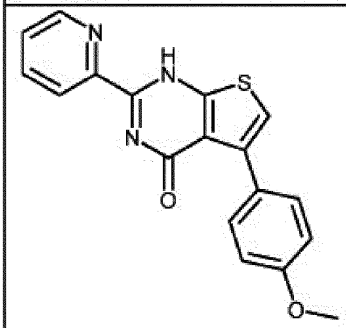
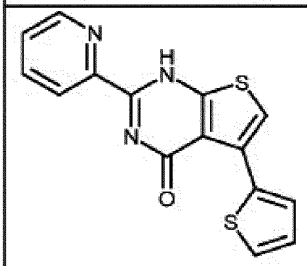
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
	C	A	B	C			
				C			

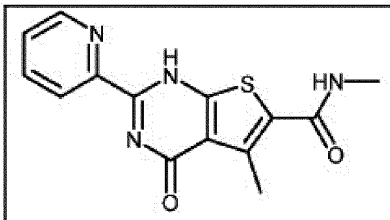
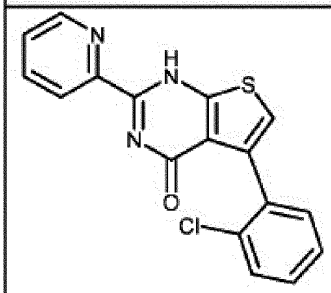
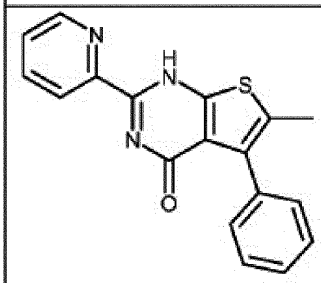
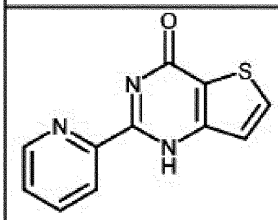
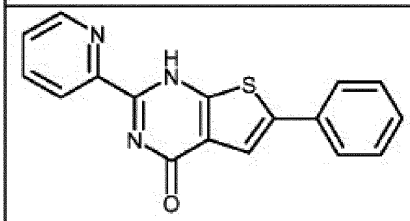
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			G
				C			

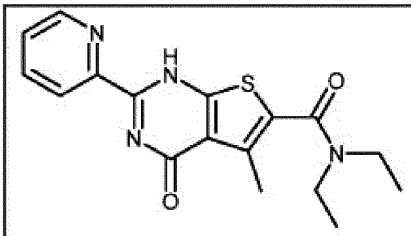
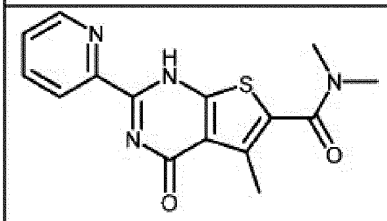
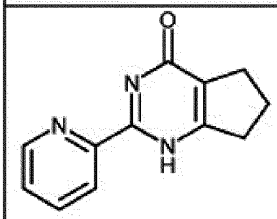
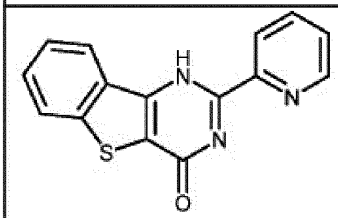
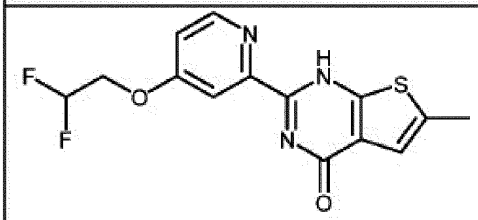
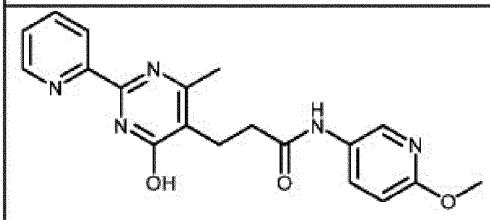
				D			
				D			
	D	A	B	D			
				D			
	C	B	C	D			
				C			
				C			
				D			

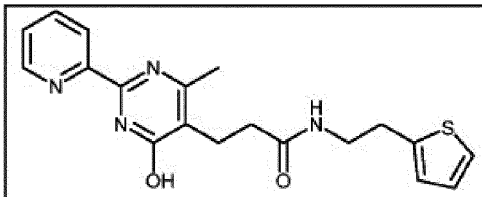
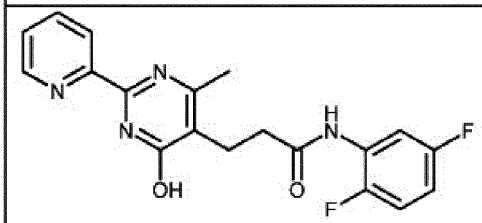
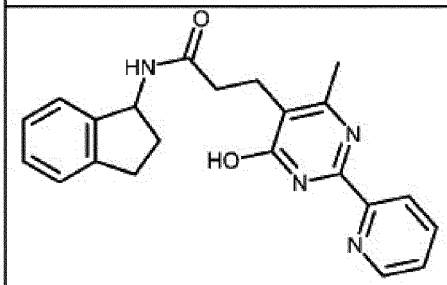
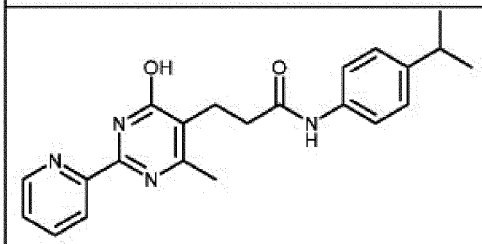
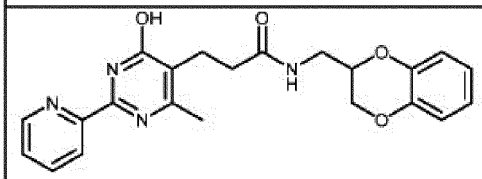
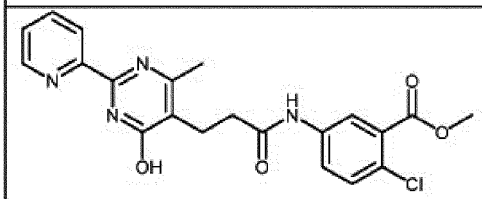
	C	B	A	C			
				C			
	C	B	C	C			
	B	B	B	D			
				C			
				C			

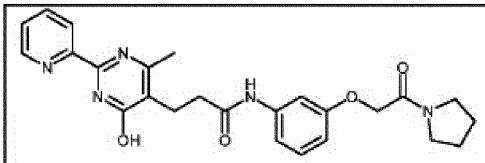
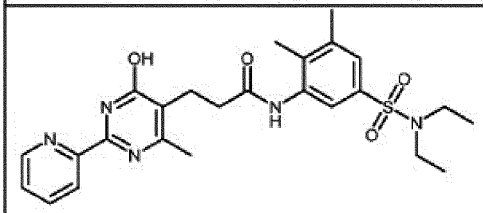
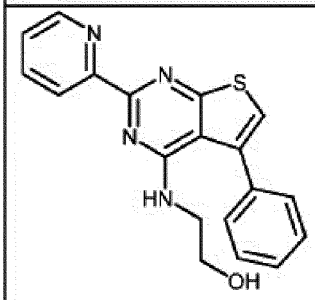
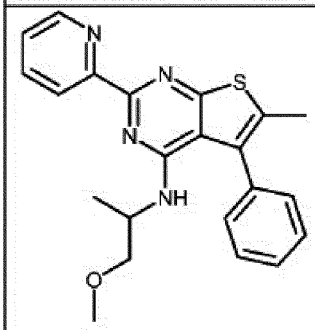
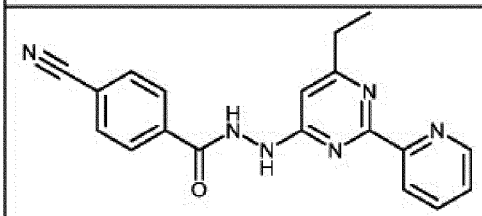
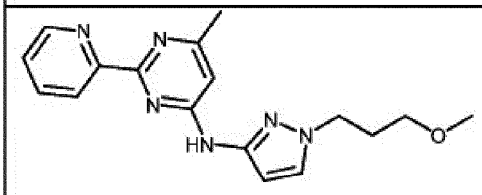
				C			
	A	B	A	C			
	C	C	C	D			
				B			
				C			
	C	C	B	C			
				B			

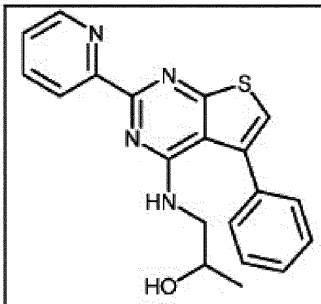
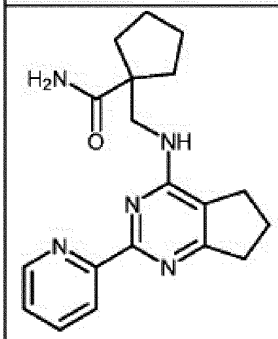
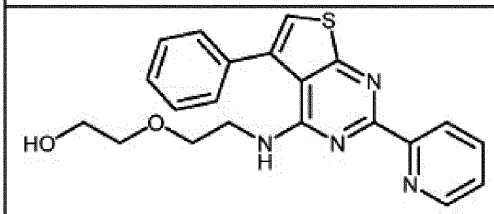
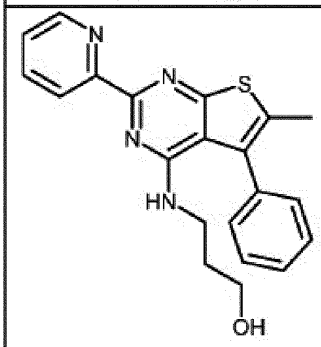
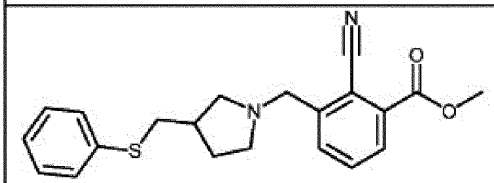
	C	C	C	C			
				C			
	C	C	B	C			
	D	C	C	C			
				C			
				C			

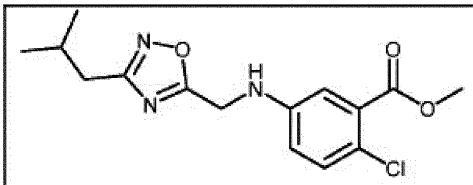
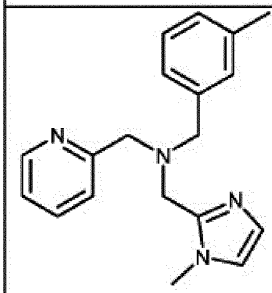
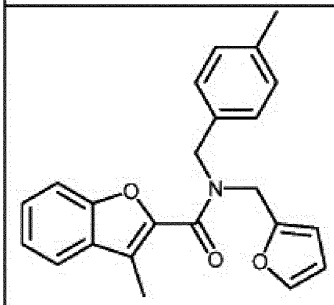
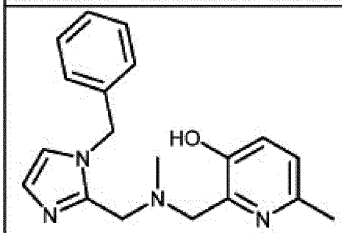
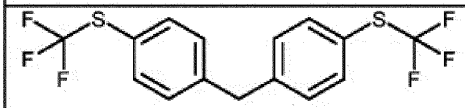
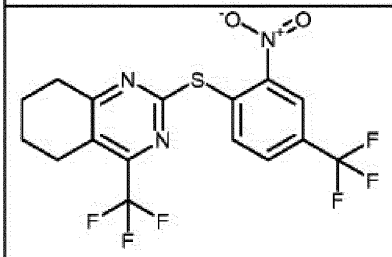
				B			
	C	B	B	C			
				C			
				C			
				C			

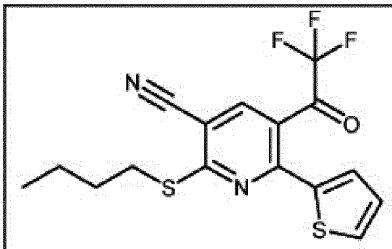
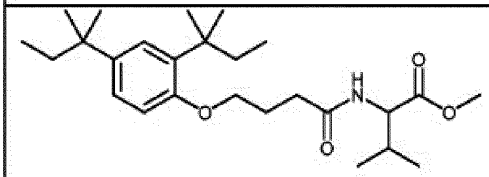
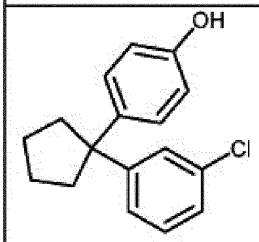
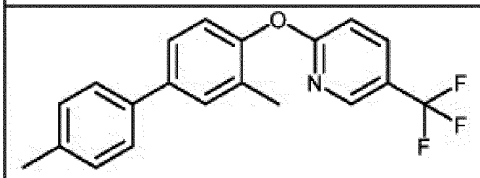
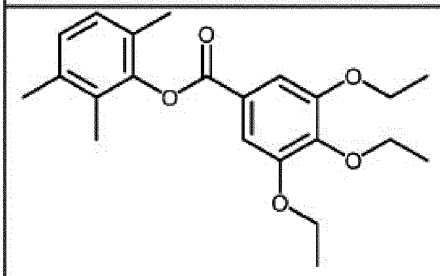
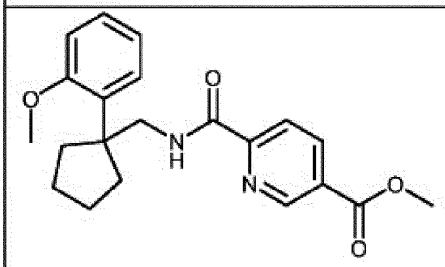
				C			
				B			
	C	B	B	C			
				C			F
	C	B	B	D			
				C			

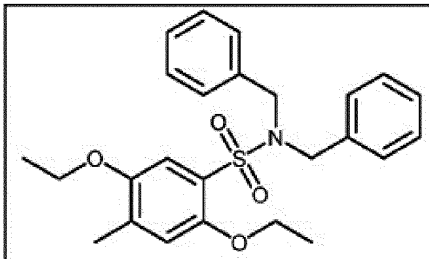
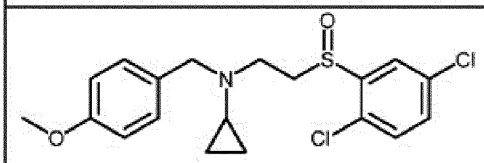
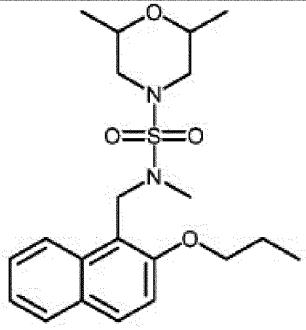
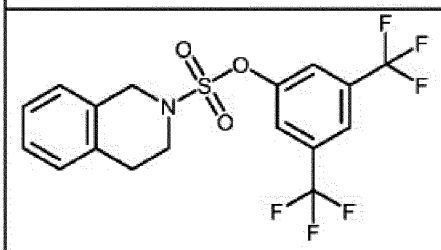
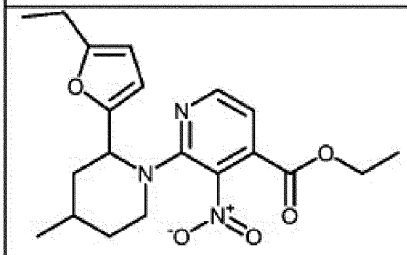
				B			
				C			
				B			
				C			
				B			
				C			

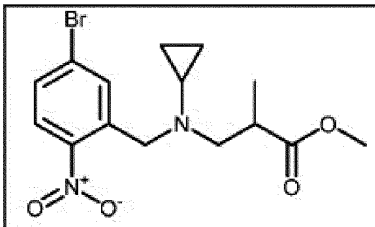
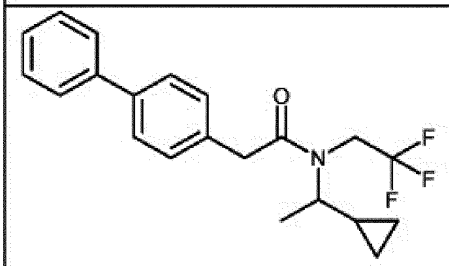
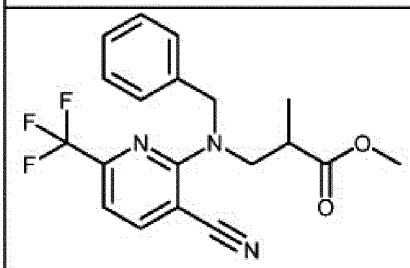
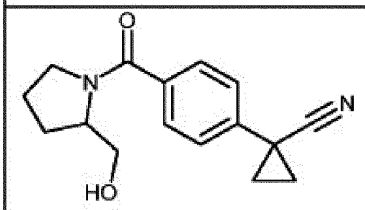
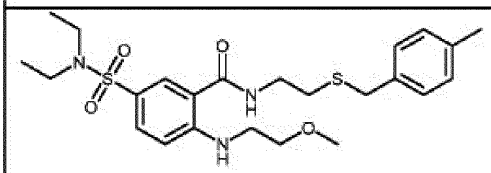
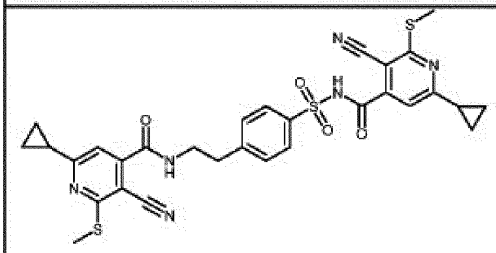
				B			
				C			
	C	A	A	B			
	C	B	B	C			
				C			
				C			

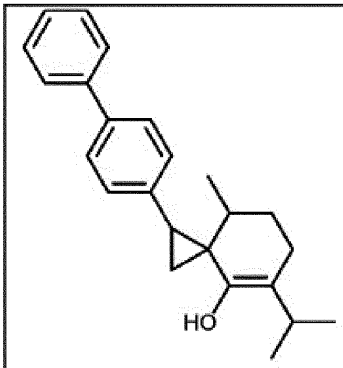
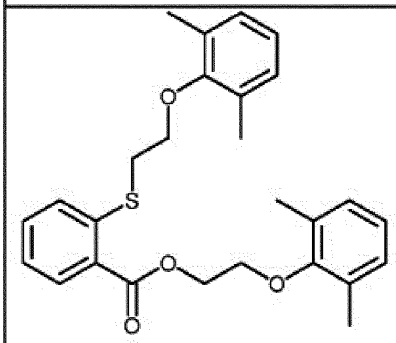
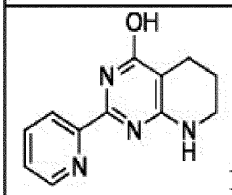
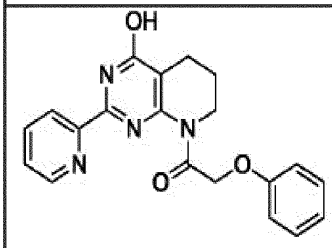
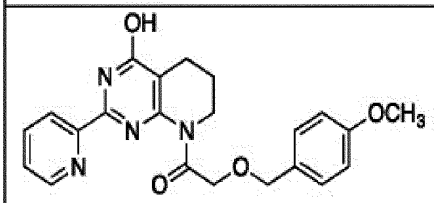
	C	A	B	C			
	C	B	B	C			
	B	B	B	C			
	C	C	B	C			
	A	B	A	B			

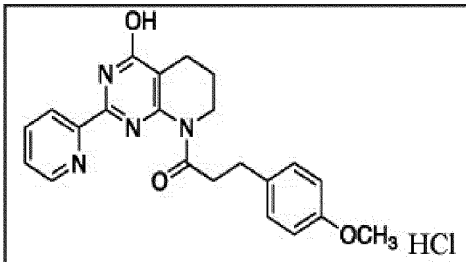
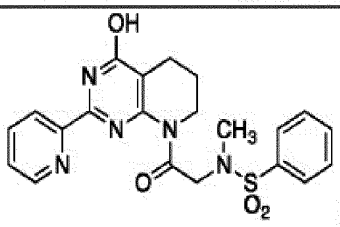
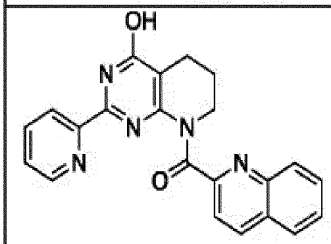
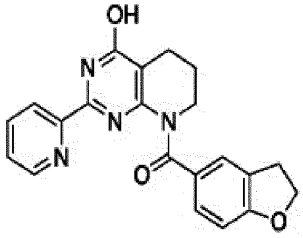
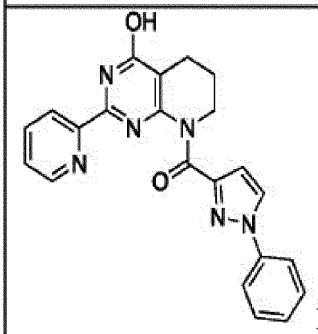
	C	B	A	C			
	C	B	B	C			
				C			
				C			
				C			
				C			

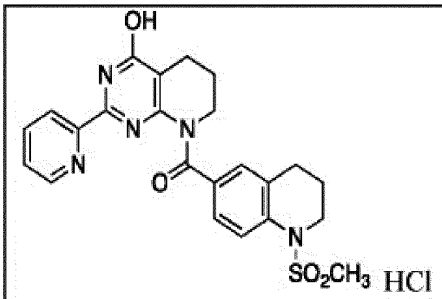
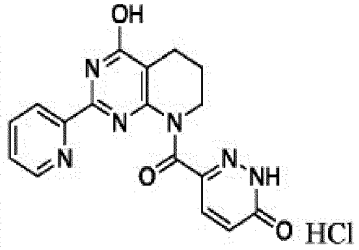
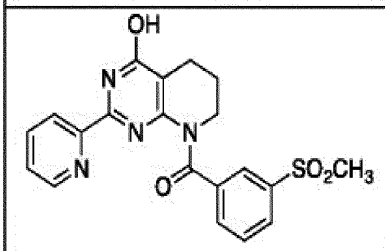
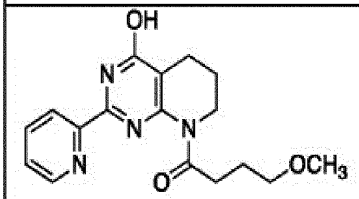
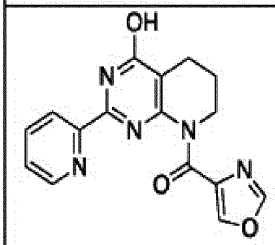
				C			
				B			
				B			
				C			
				C			
				B			

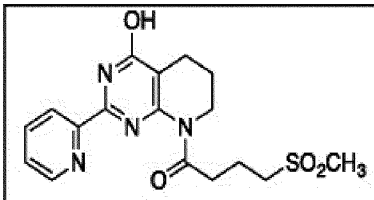
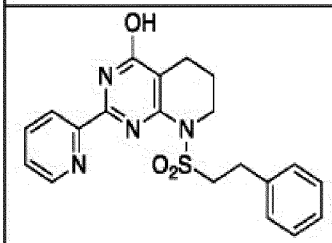
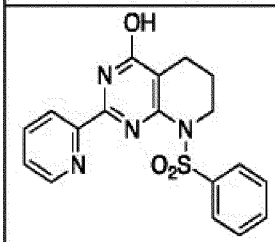
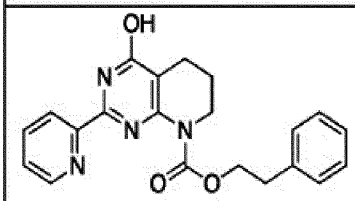
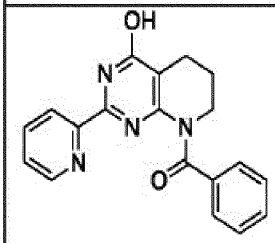
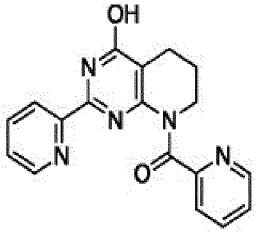
				B			
				B			
				B			
				C			
				C			

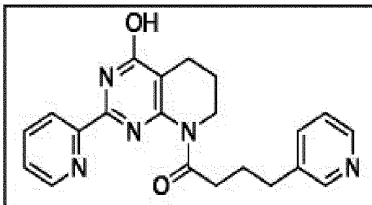
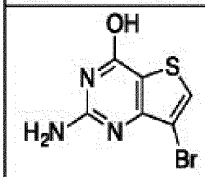
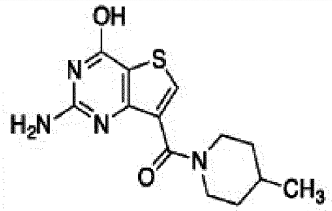
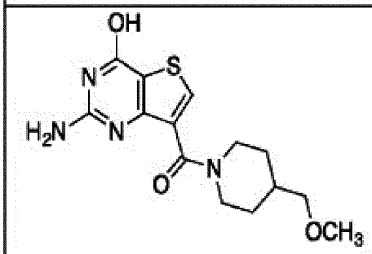
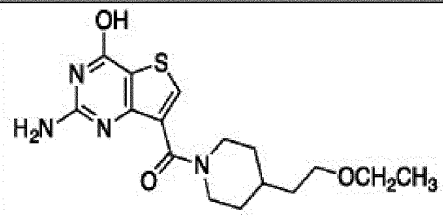
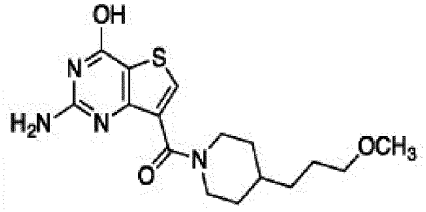
				B			
				C			
				B			
				D			
				B			
				C			

				B			
				C			
				B			
				D			
				D			H

	B	C	B	C			
				A			
	C	C	B	D			
				A			
	C	B	B	D			

				B			
	C	B	C	B			
				C			G
				C			
				B			

				C			
				0			
				A			
	C	B	C	D			
				B			
	B	B	B	C			

	C	C	B	C			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			

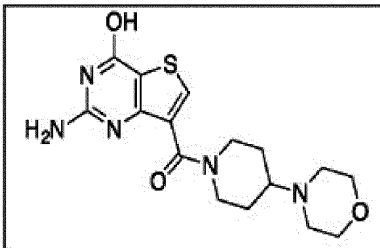
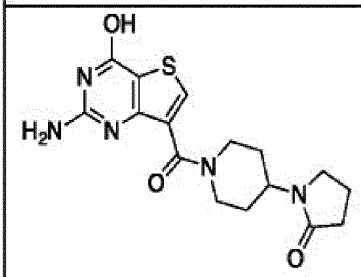
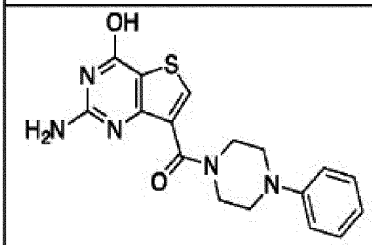
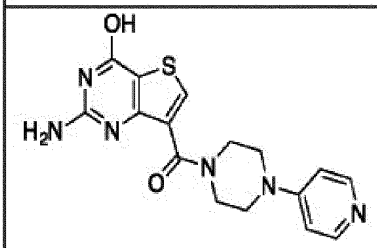
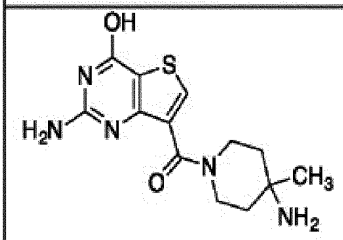
10

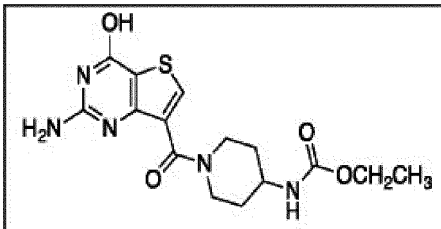
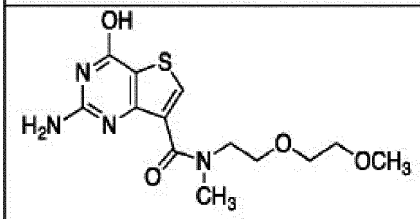
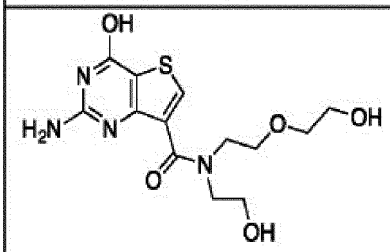
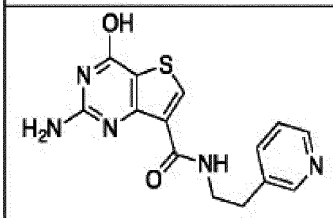
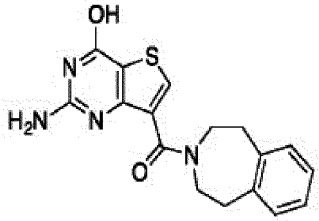
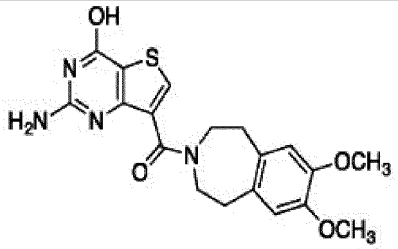
20

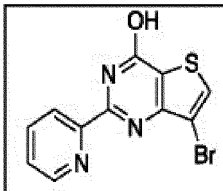
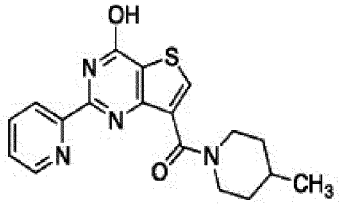
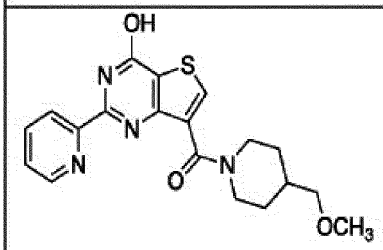
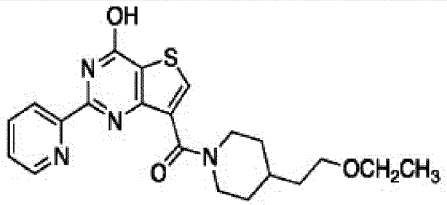
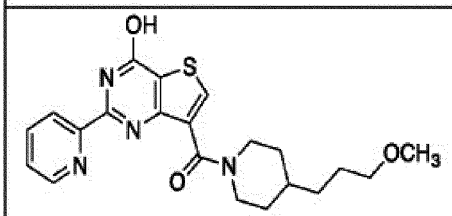
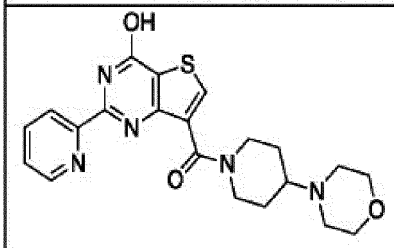
30

40

50

				A			
				B			
				B			
				B			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			

	B	B	B	C			
				C			
				B			
				C			
				C			
				B			

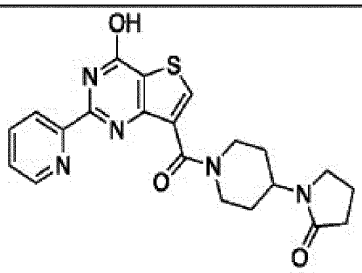
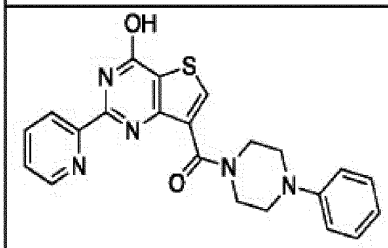
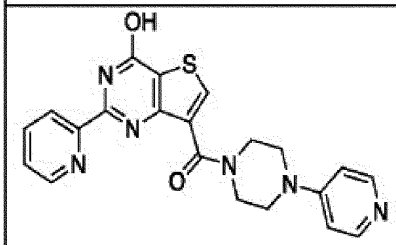
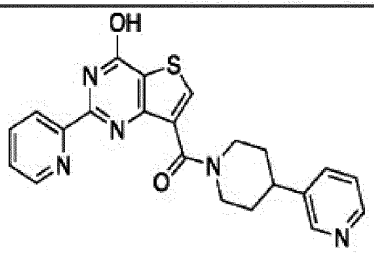
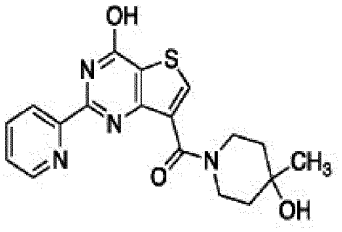
10

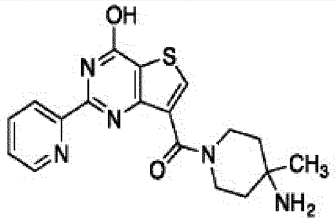
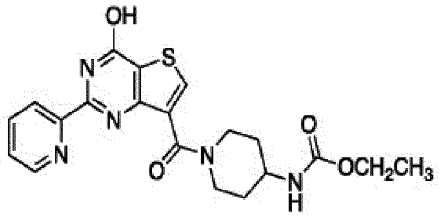
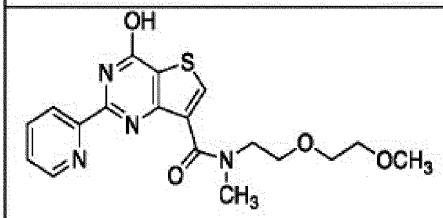
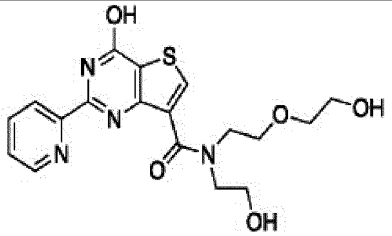
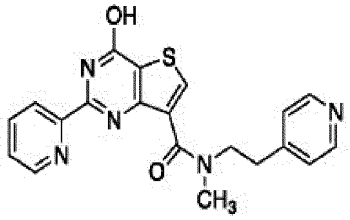
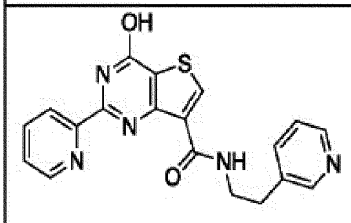
20

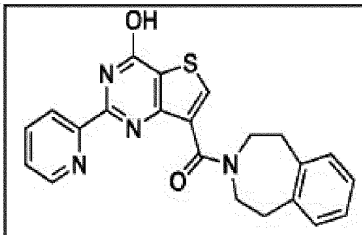
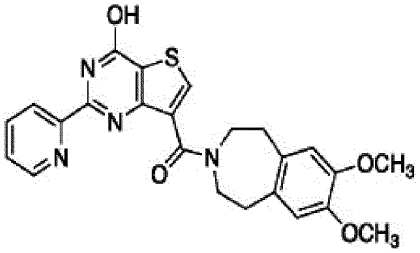
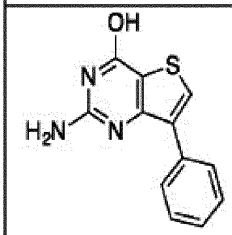
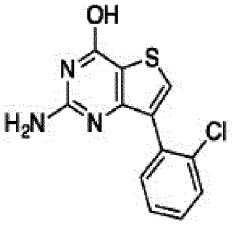
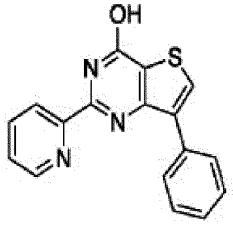
30

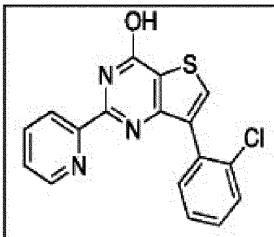
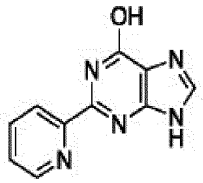
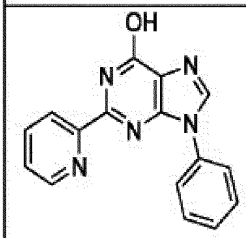
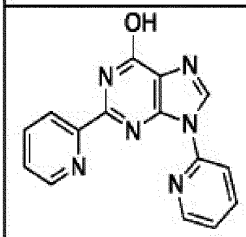
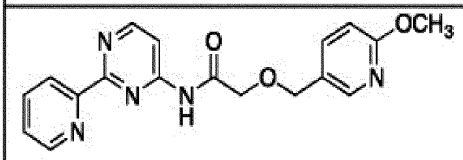
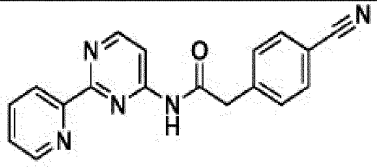
40

50

	C	C	C	C			
	C	B	C	D			G
	C	B	C	C			
	C	B	D	C			
	C	B	C	B			

	C	D	B	D			
				C			
				C			
	C	C	B	D			
				B			
	C	B	D	C			

				B			
				C			
				A			
				A			
				B	B	C	

	B	B	A	C	C	C	
				B			
	C	B	C	C			
				B			
				B			
				B			

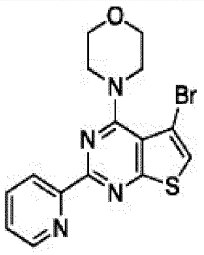
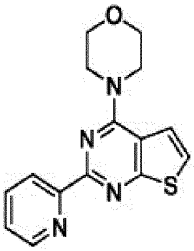
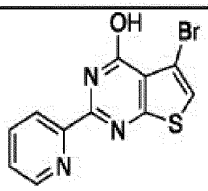
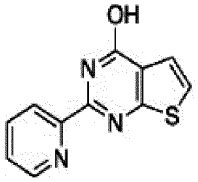
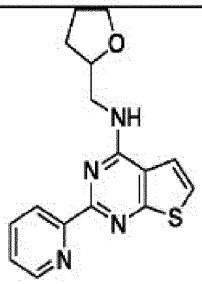
10

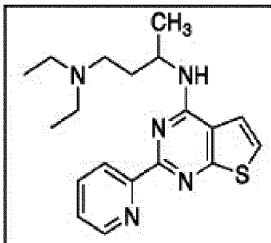
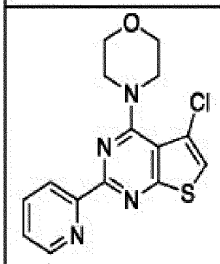
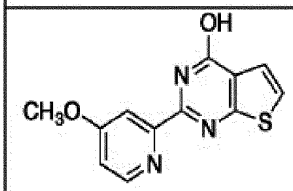
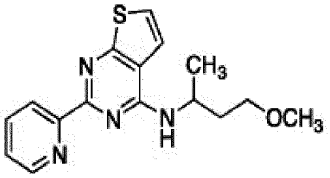
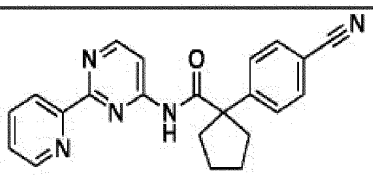
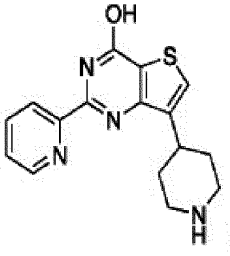
20

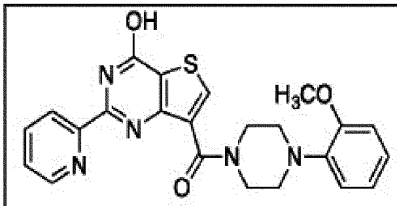
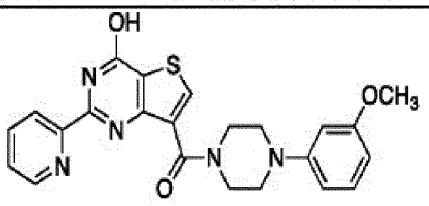
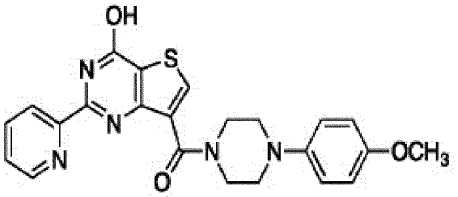
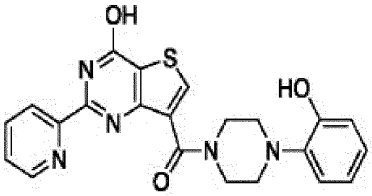
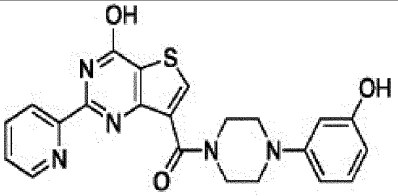
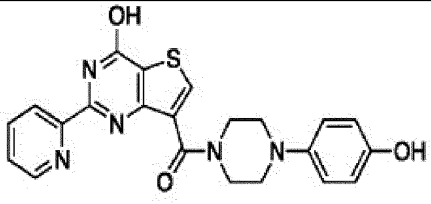
30

40

50

				A			
				C			
	C	B	C	C	C	D	
	B	B	B	C	C	C	F
	C	C	B	B			

				B			
				A			
	C	C	B	C	C	C	G
	C	B	A	B			
				B			
 2 HCl				C			

				B			
				A	C	C	
				B			
	B	B	A	B			
				B			
				B			

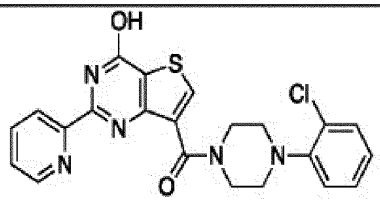
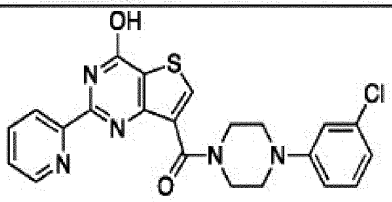
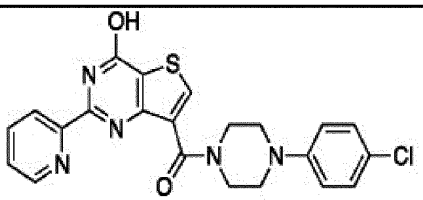
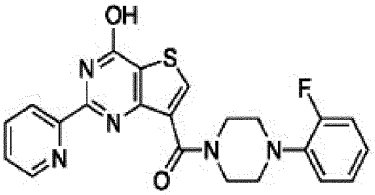
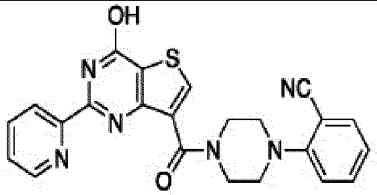
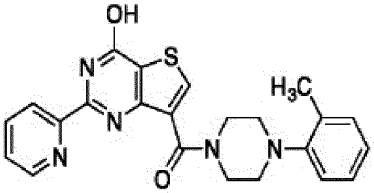
10

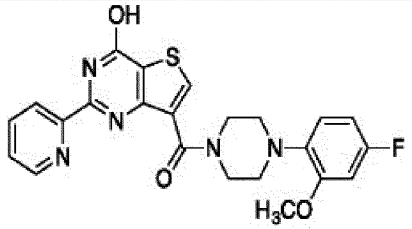
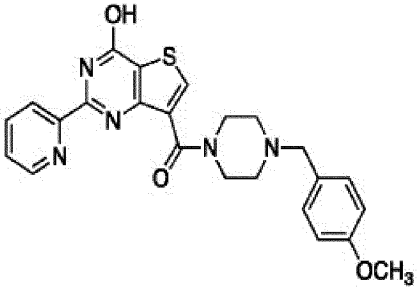
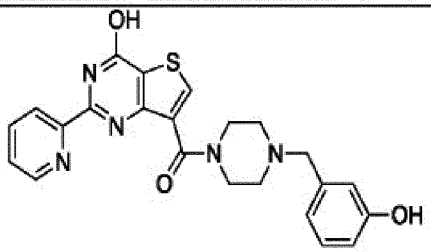
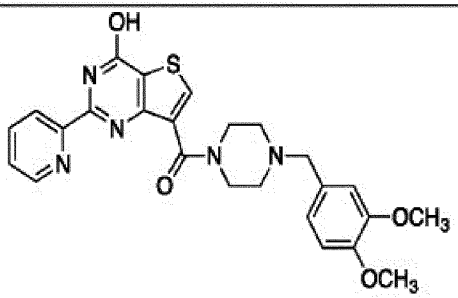
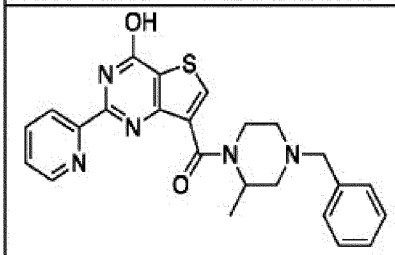
20

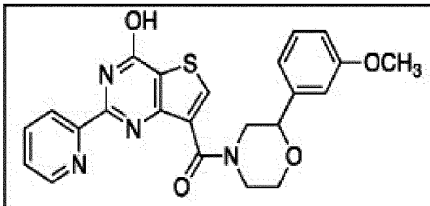
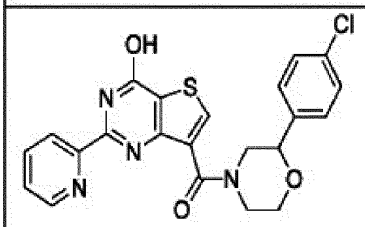
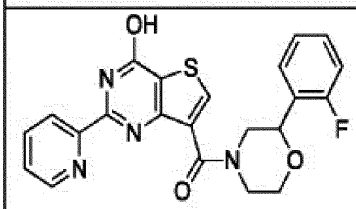
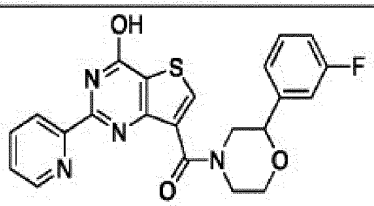
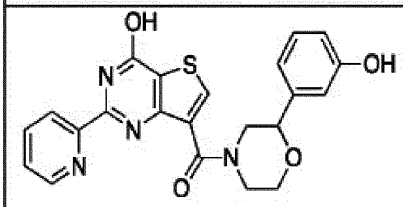
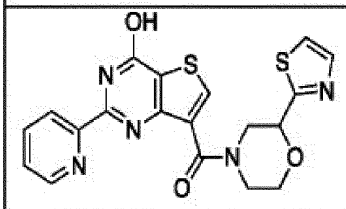
30

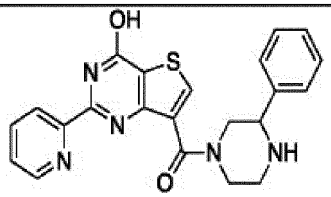
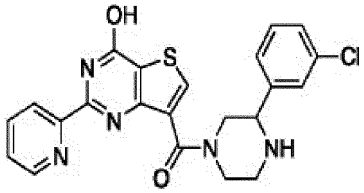
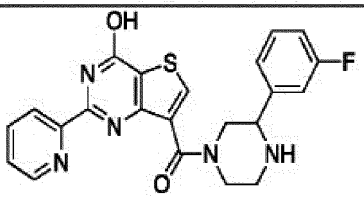
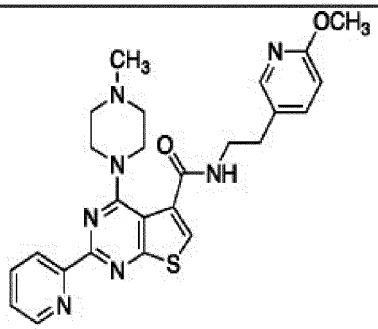
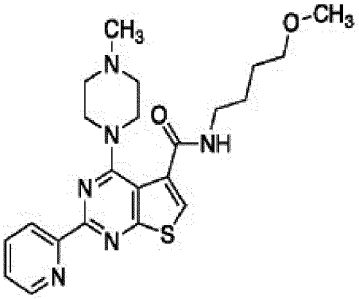
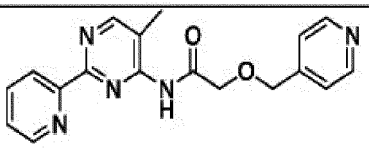
40

50

				C			
				B			
				B			
				B			
				A			
				B	C	C	

				B			
				B			
				D	D	D	F
				B			
				B			

				B			
				B			
	C	B	D	B			
				B	A	A	
				C			
				B	C	C	G

				B			
				B			
				B			
	B	B	B	B			
	B	B	A	B			
	C	C	C	C			

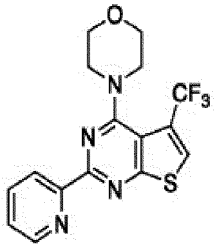
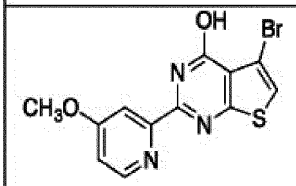
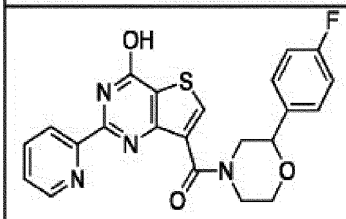
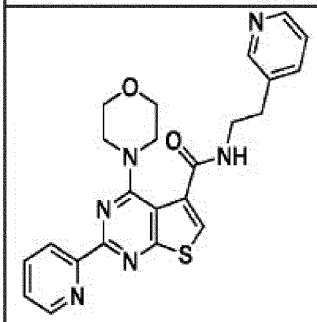
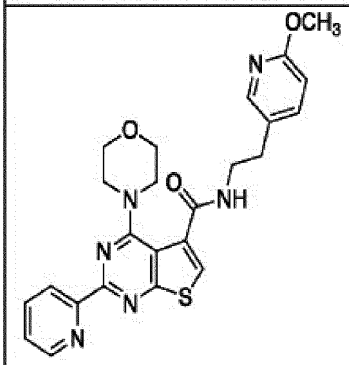
10

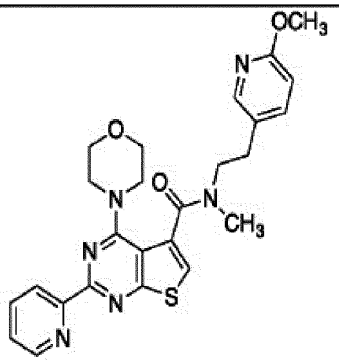
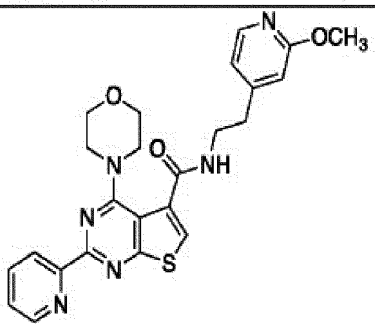
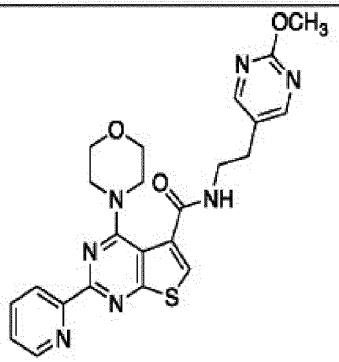
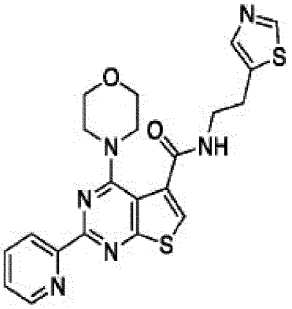
20

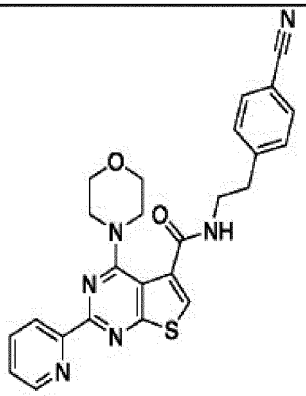
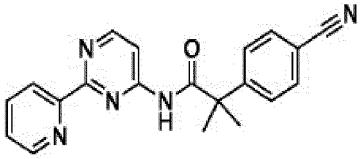
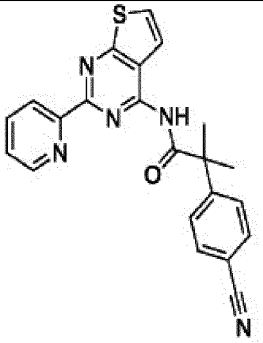
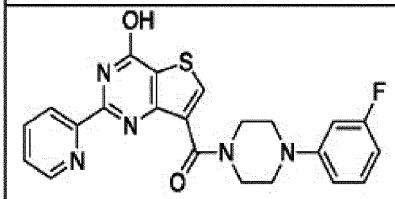
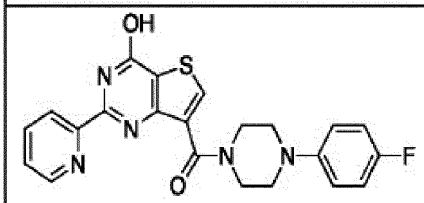
30

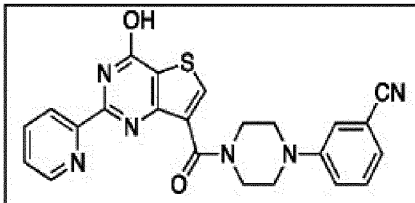
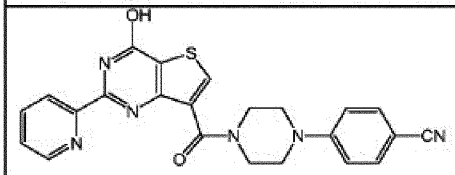
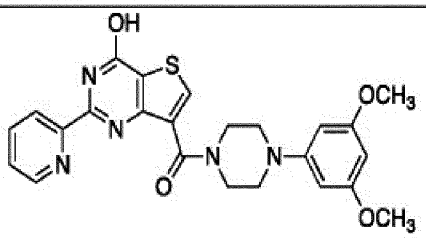
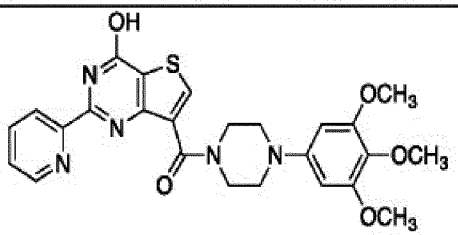
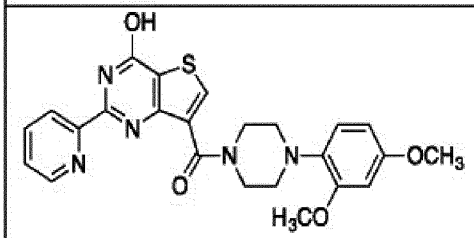
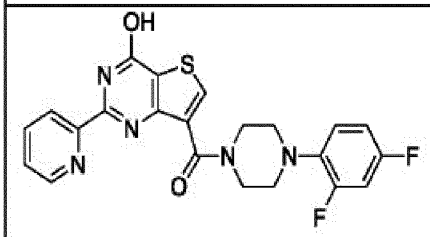
40

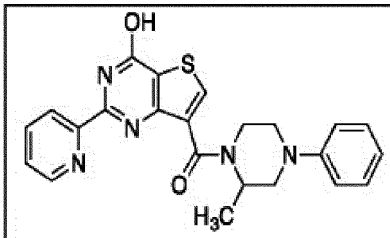
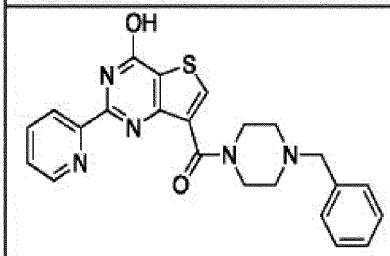
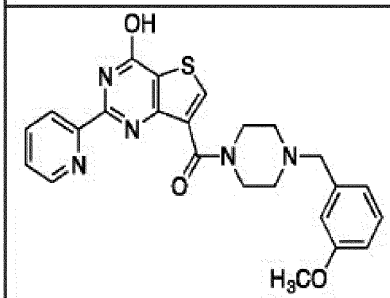
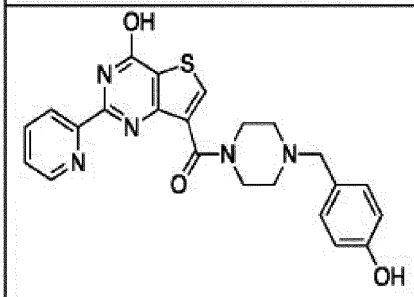
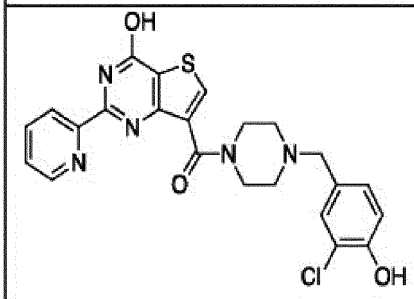
50

				A			
				B	A	B	
	C	C	C	C			
				A	B	C	
				B	B	C	

				0	B	B	
				A	B	B	
				A	B	B	
				A	A	B	

				A	A	A	
				A	C	C	
				0	A	A	
				B	C	D	
				0	B	B	

				A	B	B	
				0	C	C	
				0	A	A	
				0	A	B	
				B	C	C	
				C	B	B	

	D	C	B	C	D	D	G
				B	C	D	
	D	B	B	B	D	D	
				A	B	B	
				B	D	D	

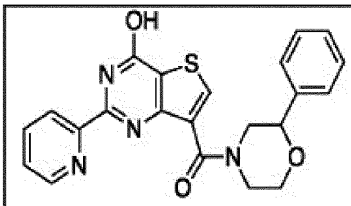
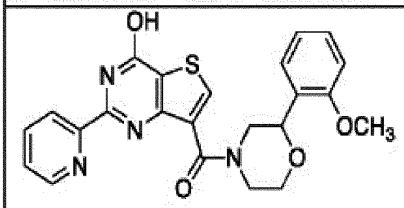
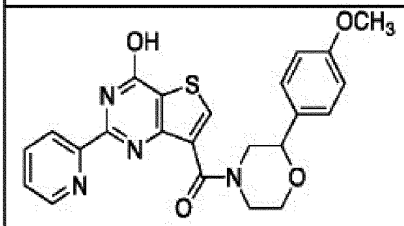
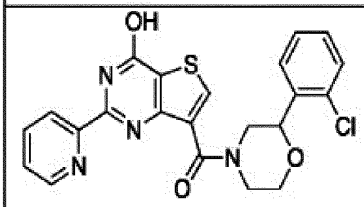
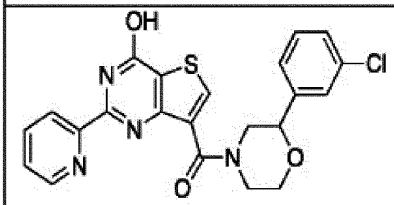
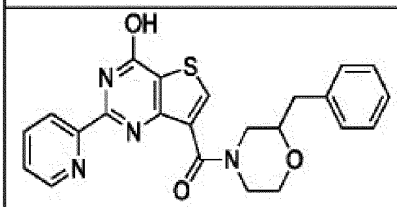
10

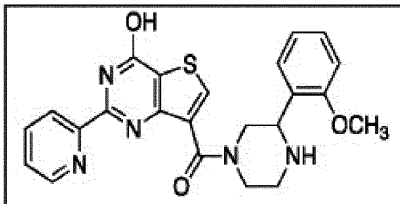
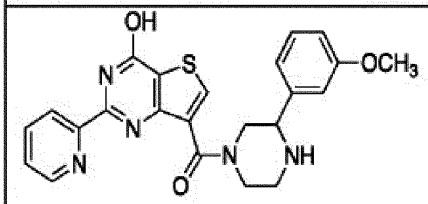
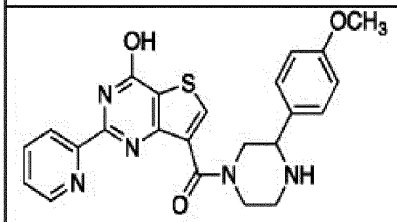
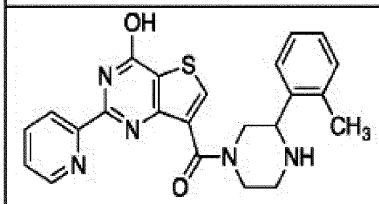
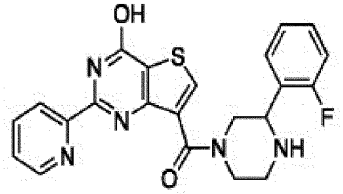
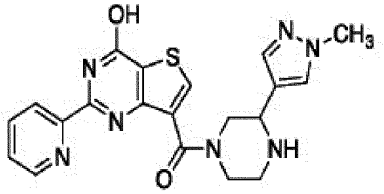
20

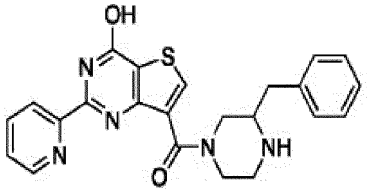
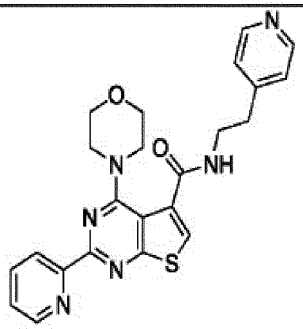
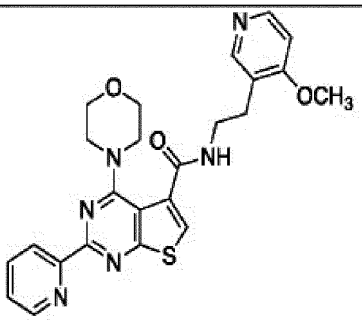
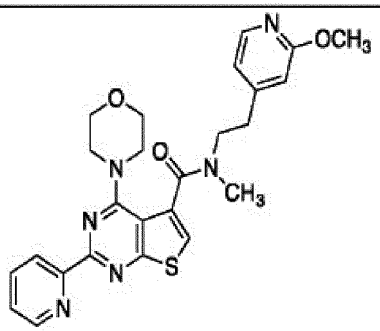
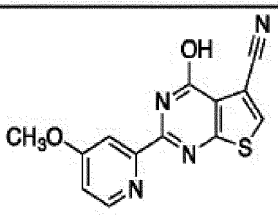
30

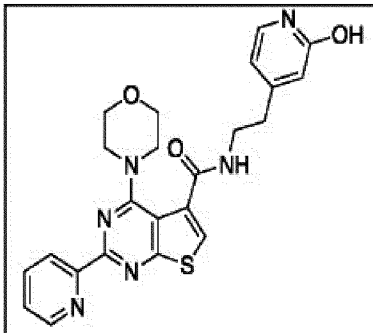
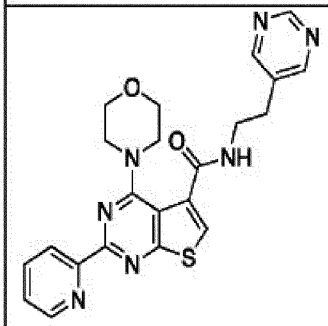
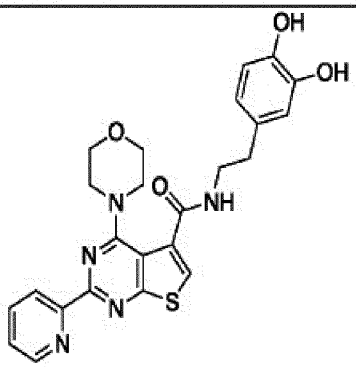
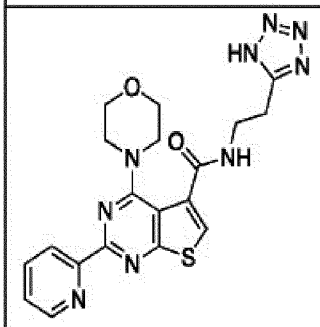
40

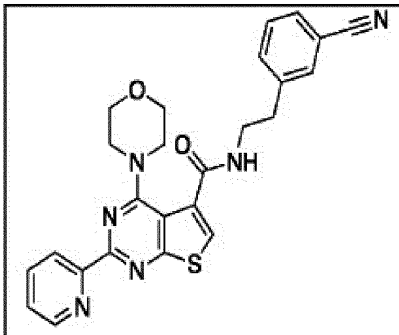
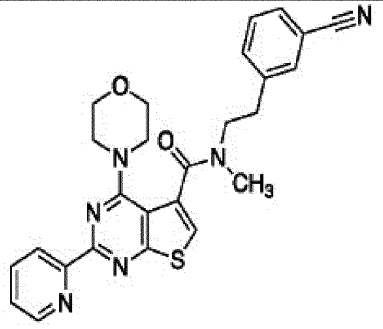
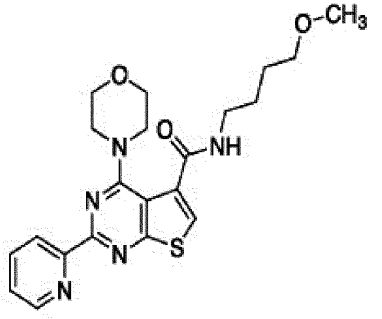
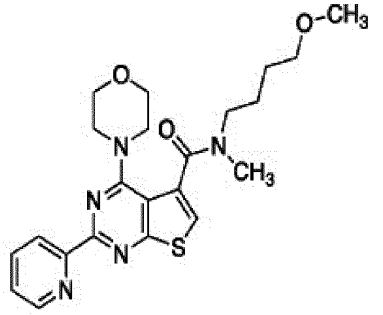
50

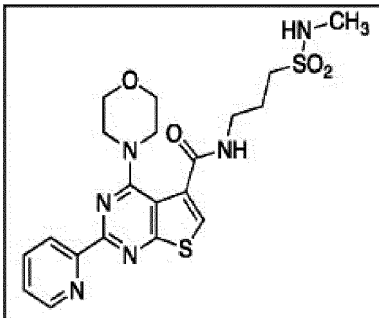
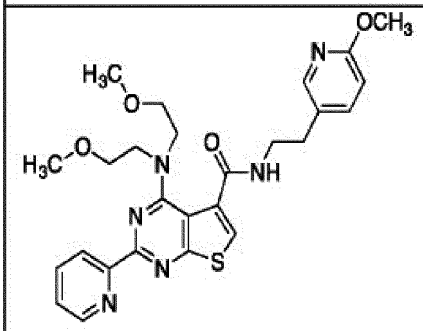
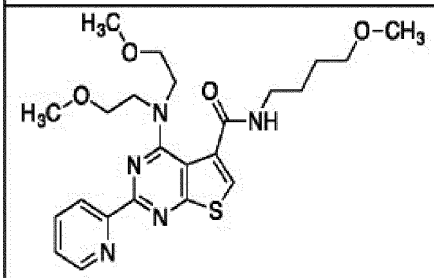
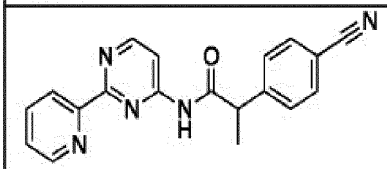
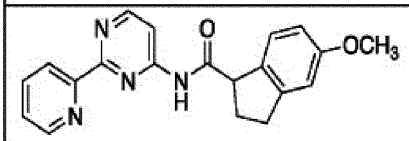
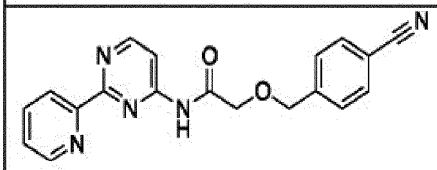
				A	B	C	
				C	C	D	F
				B	B	B	
	B	B	C	C	D	D	G
				A	B	C	
				B	C	C	

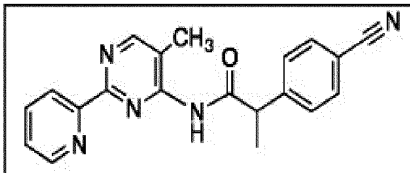
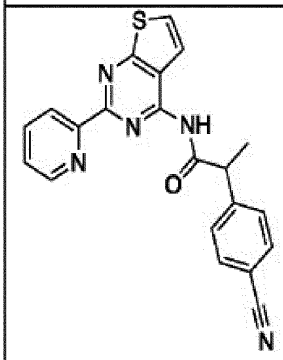
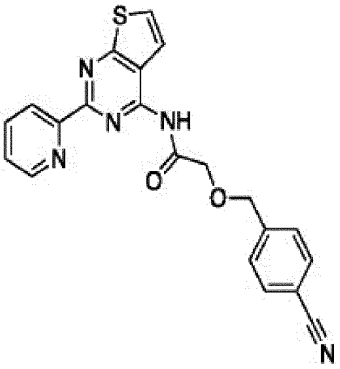
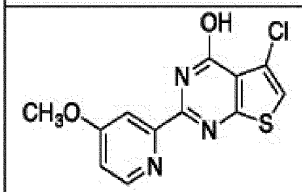
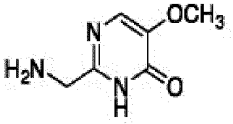
				B	C	D	
	C	B	B	B	C	D	F
				A	D	D	
				B	C	D	
				B	C	D	
				A	C	C	

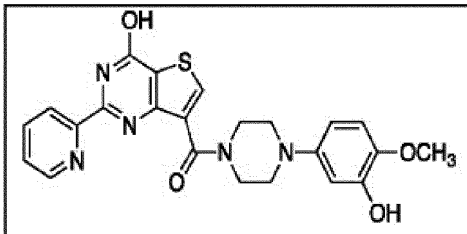
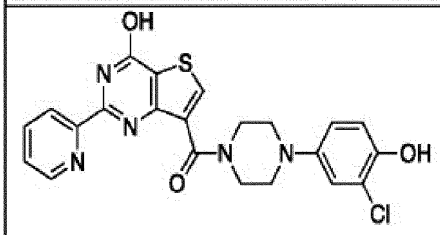
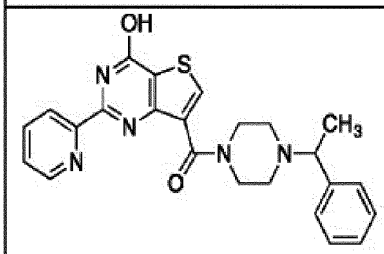
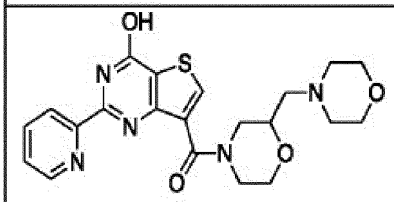
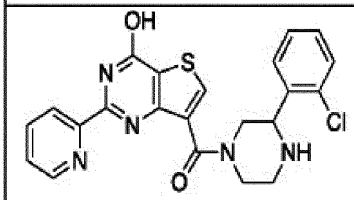
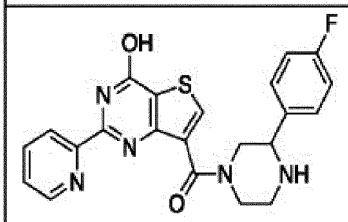
				B	C	C	
				0	C	C	
				A	A	B	
				0	B	B	
				0	B	C	

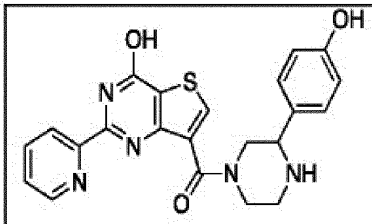
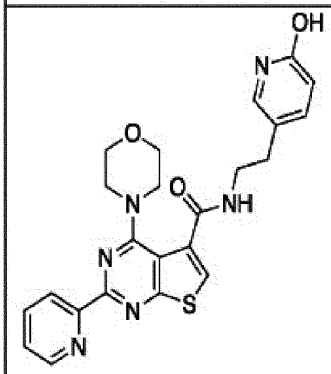
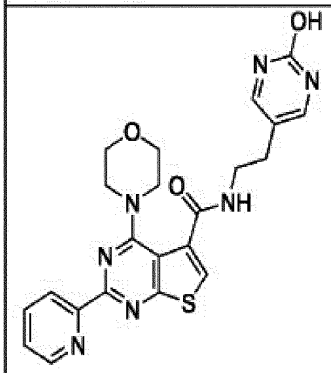
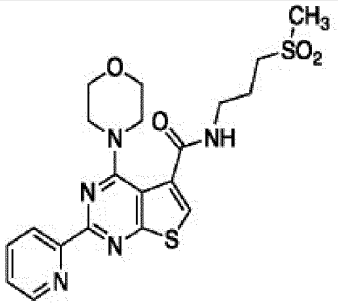
				A	A	A	
				A	B	B	
				0	B	A	
				A	B	C	

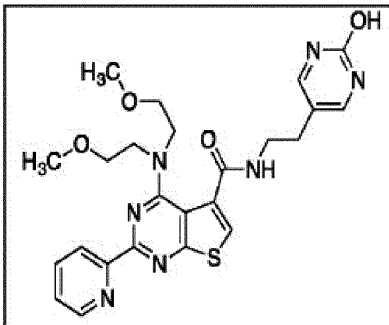
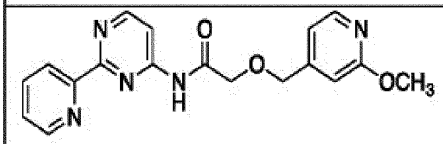
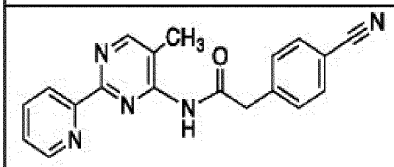
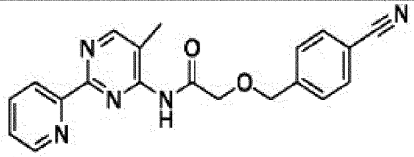
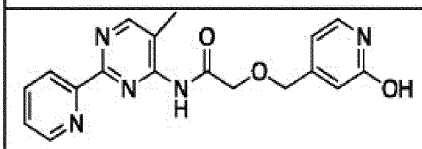
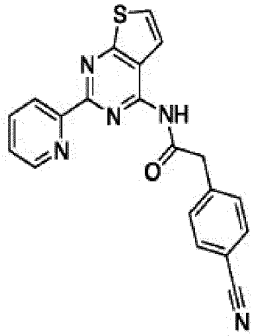
				A	B	B	
				A	C	C	
				A	A	B	
				A	B	C	

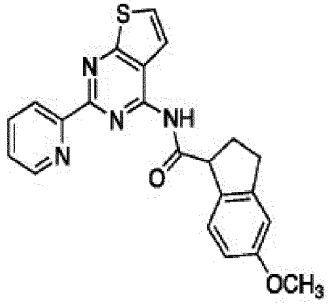
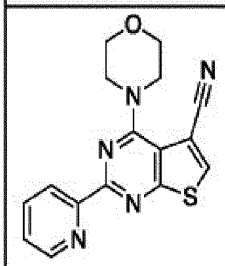
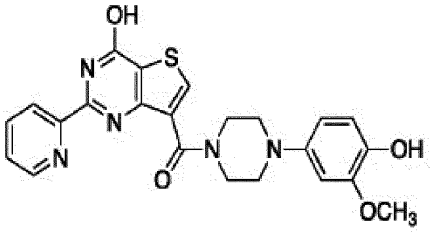
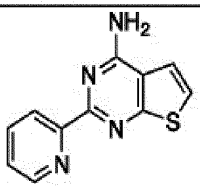
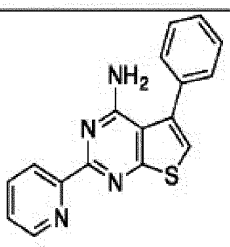
				A	B	B	
				A	A	B	
				0	B	C	
				A	C	C	
				A	A	B	
				0	B	C	

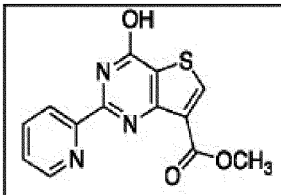
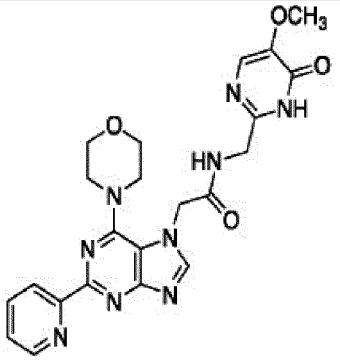
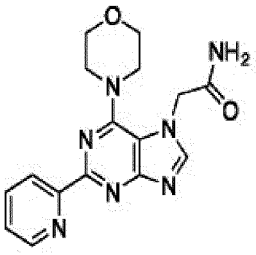
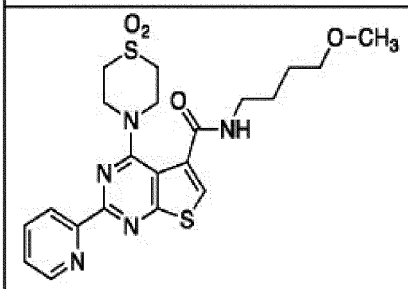
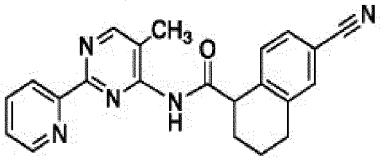
				A	C	C	
				A	D	D	
	D	B	B	B	D	D	F
	C	B	C	C	D	D	F
 HCl				B	A	B	

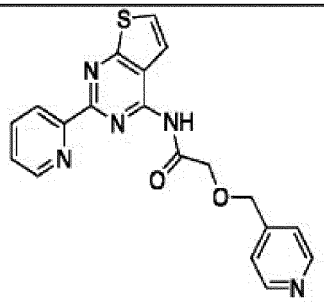
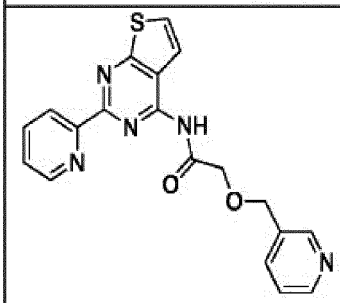
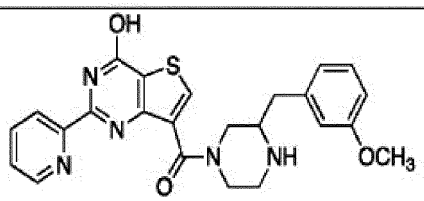
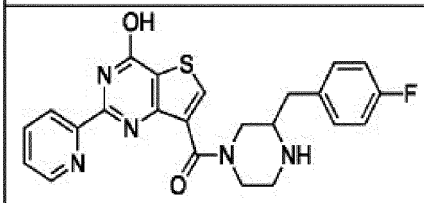
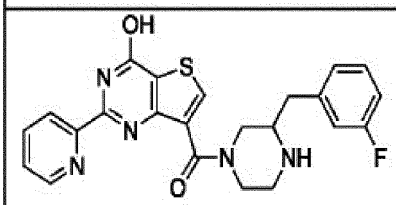
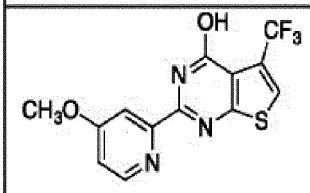
				A	C	C	
				C	C	C	F
				C	C	D	F
				A	B	C	
				B	C	D	
				A	D	D	

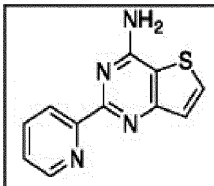
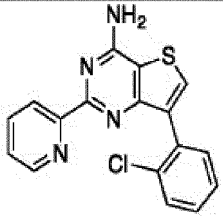
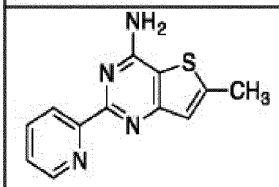
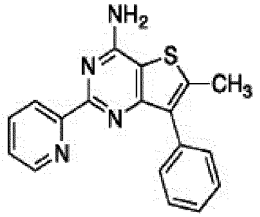
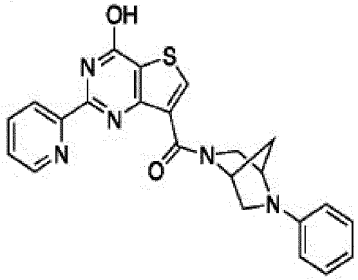
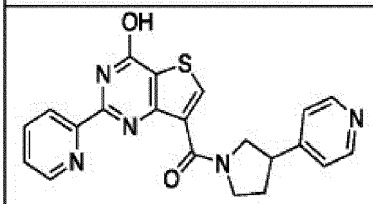
	C	C	D	D	D	D	G
				A			
				A			
				A			

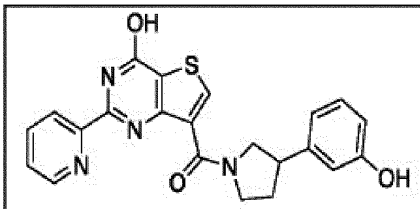
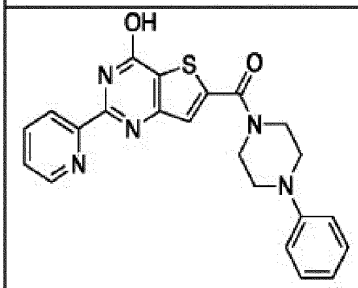
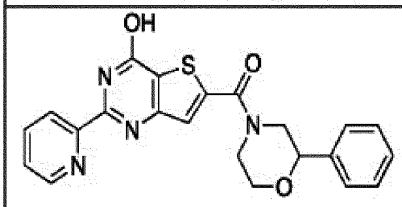
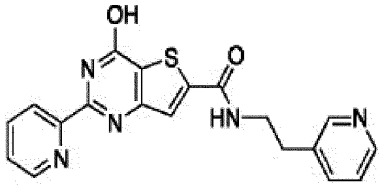
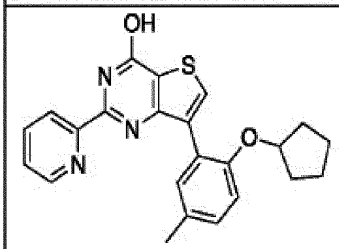
				A			
				B			
				A			
				B			
				B			
				A			

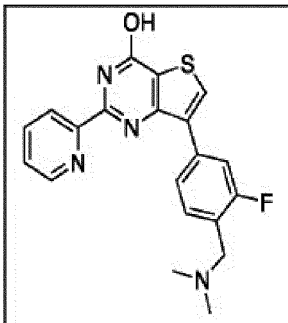
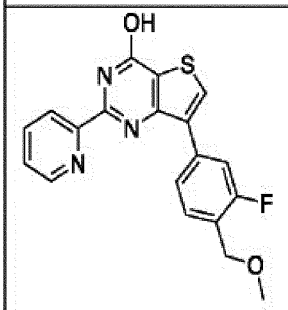
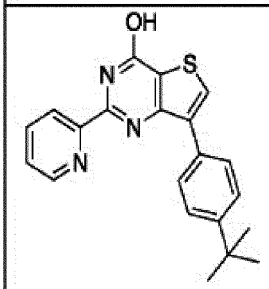
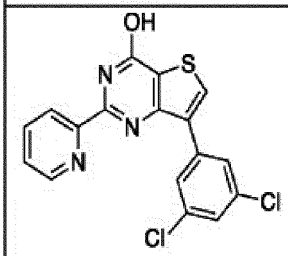
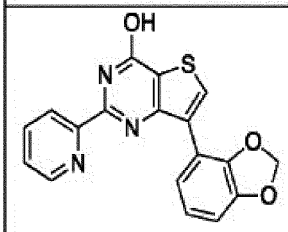
				A			
				B			
				A			
				B			
				A			

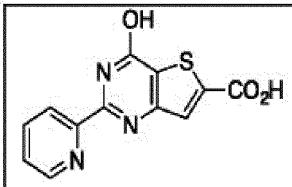
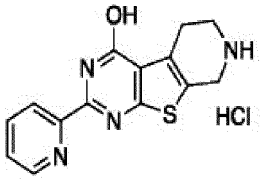
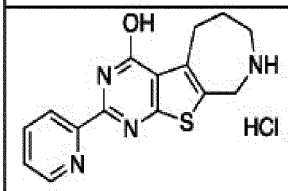
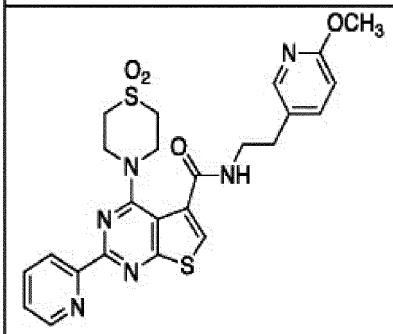
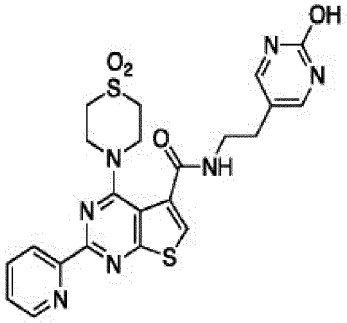
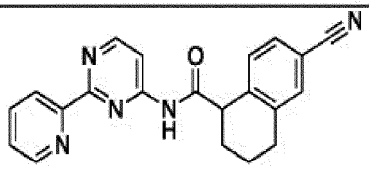
				A			
				A			
	B	B	B	A			
				A	A	A	
	B	B	C	C	C	C	

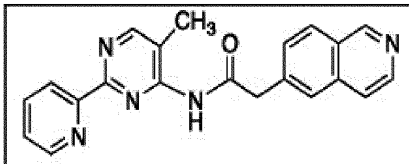
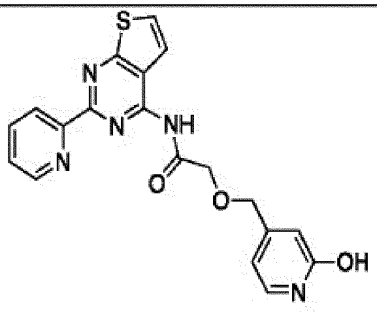
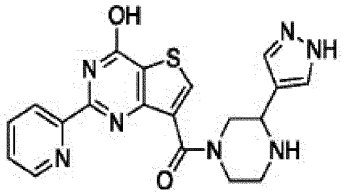
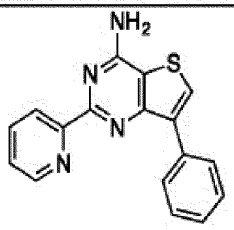
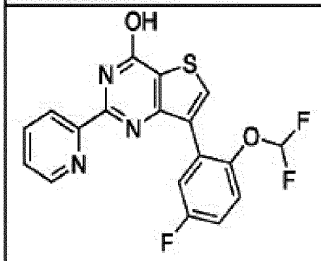
	C	C	B	C	C	C	
	C	C	C	C	D	D	
				C	C	C	
				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	B	

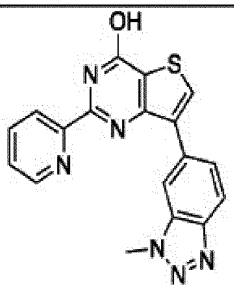
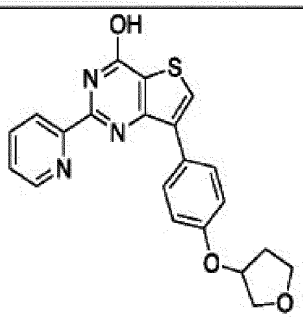
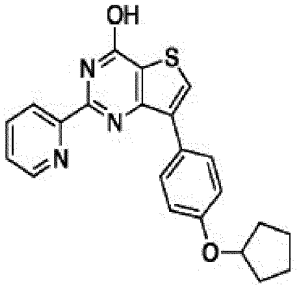
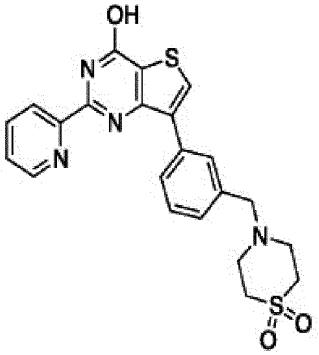
	A	B	A	B	B	C	
				A	A	A	
	C	A	B	C	C	C	
				B	A	A	
	C	B	B	D	D	D	
	C	C	C	C	C	C	

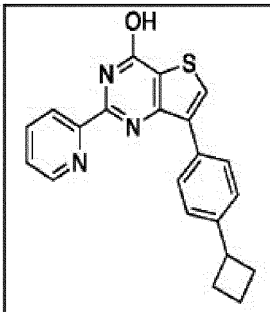
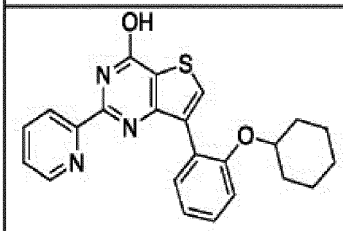
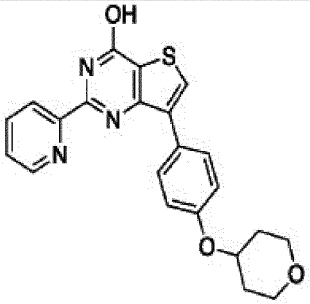
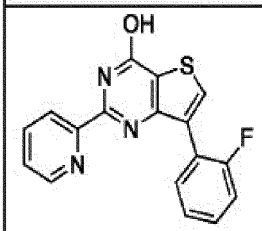
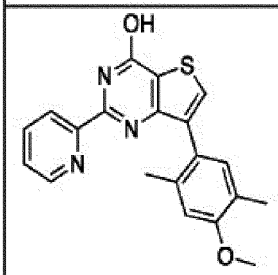
	D	C	C	D	D	D	
	C	C	C	C	C	C	
				C	C	D	
				B	C	C	
				C	C	C	

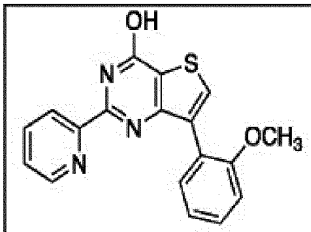
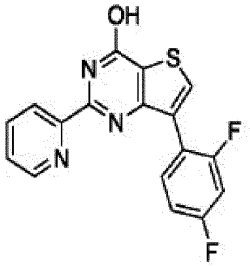
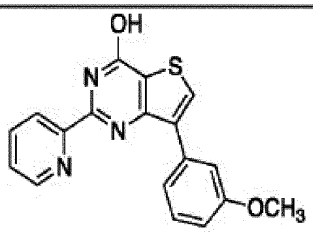
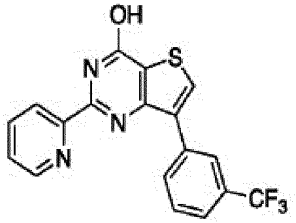
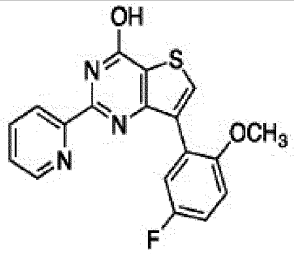
	D	B	C	D	D	D	
	C	C	B	C	C	C	
				C	C	C	
	B	B	A	B	A	B	
	B	B	B	C	B	C	

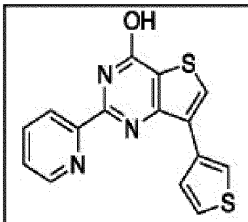
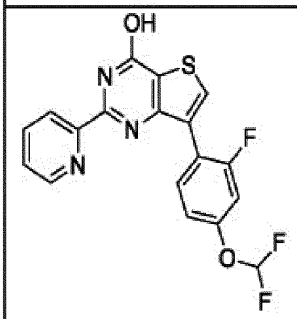
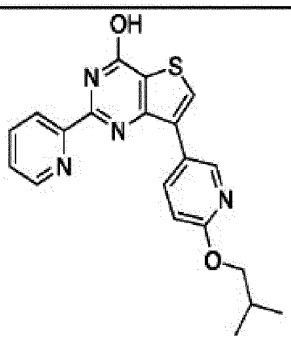
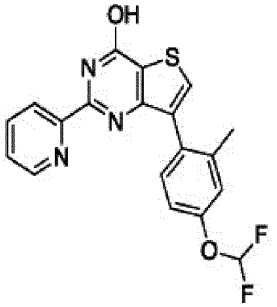
	C	C	C	C	C	C	
	D	B	C	C	C	C	
	C	C	B	B	B	B	
				B	B	B	
				B	A	B	
				C	C	C	

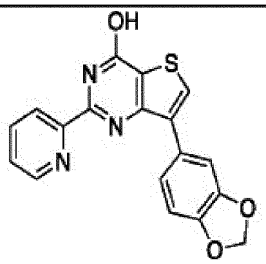
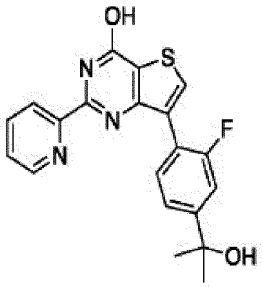
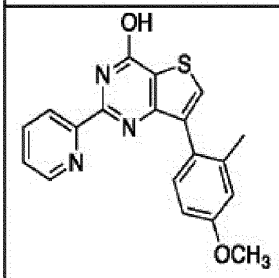
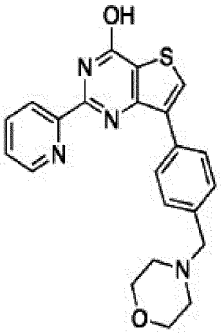
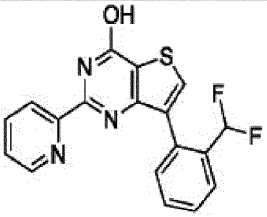
	C	B	C	C	C	C	
	B	B	B	C	C	C	
	B	B	B	C	C	D	
	B	A	B	B	C	B	
	C	B	A	B	B	C	

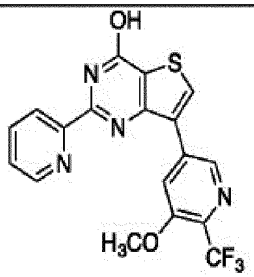
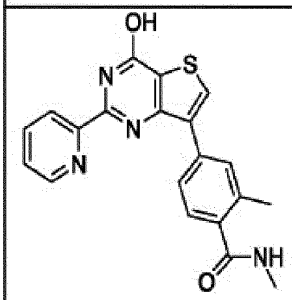
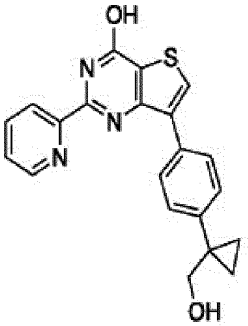
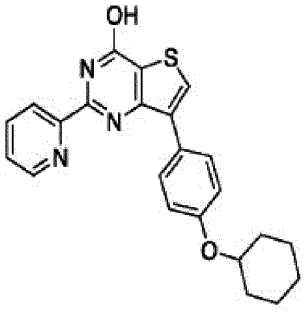
	C	A	D	C	C	C	
				B	A	B	
				B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	

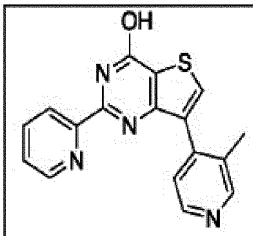
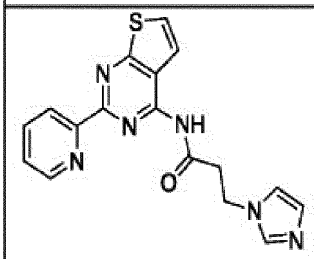
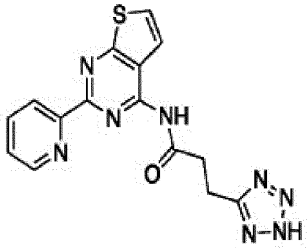
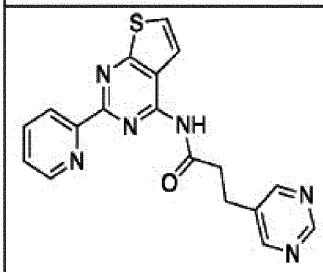
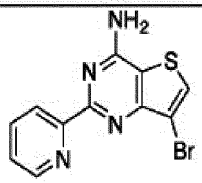
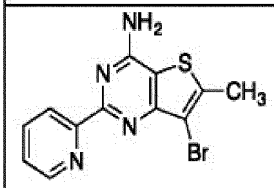
				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	
				B	A	A	

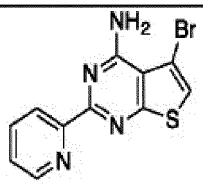
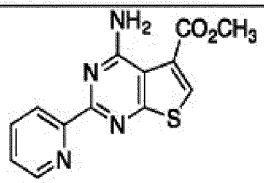
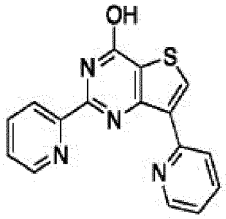
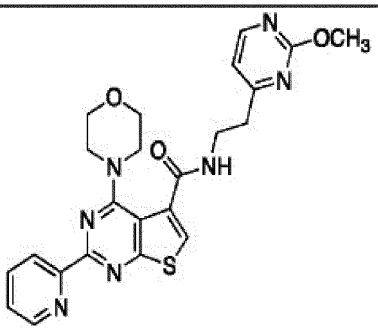
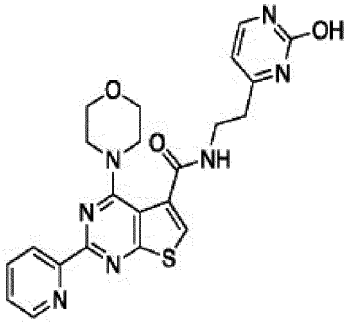
	C	B	B	B	B	B	
	C	B	B	C	C	C	
	D	B	C	B	A	A	
	C	B	B	B	B	C	
	C	B	B	C	B	B	

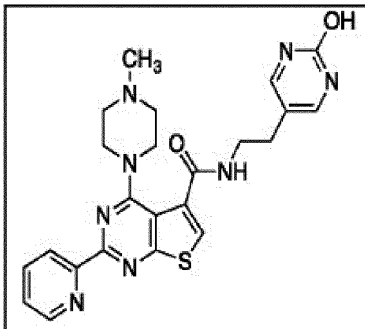
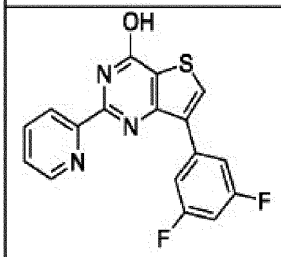
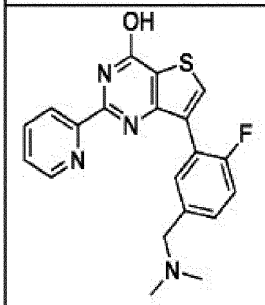
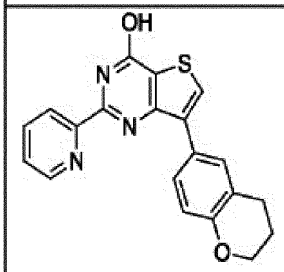
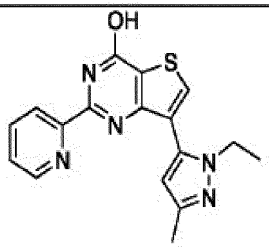
	C	C	A	B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	
				B	B	B	

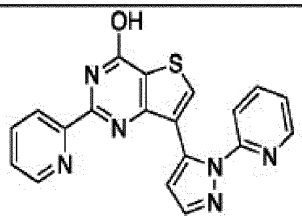
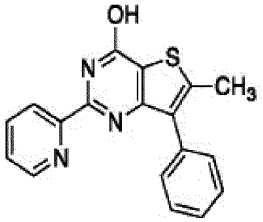
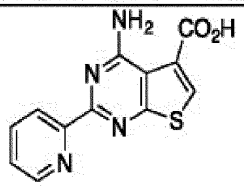
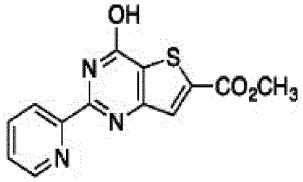
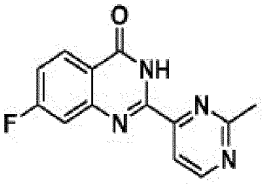
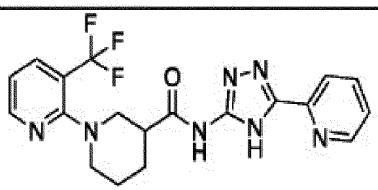
	C	B	C	C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	
	C	C	B	C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	B	C	C	C	

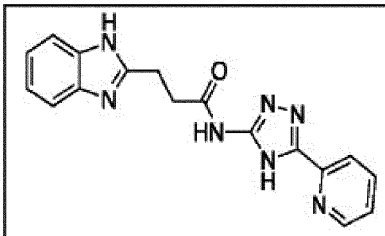
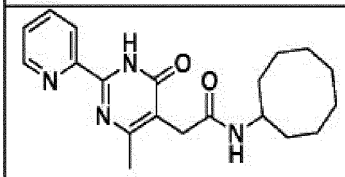
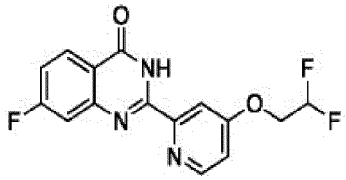
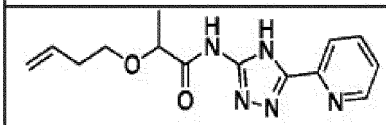
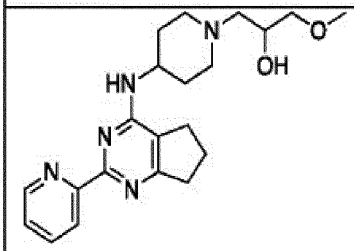
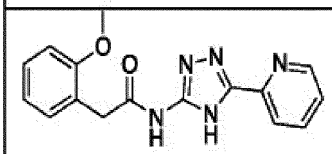
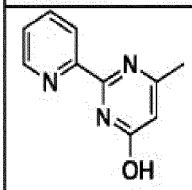
	C	C	C	C	C	C	
	B	B	B	B	B	B	
	D	B	D	C	C	C	
				B	B	B	

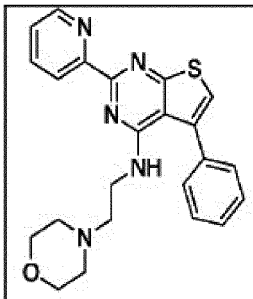
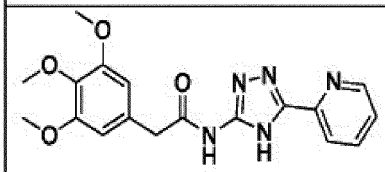
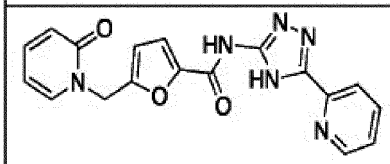
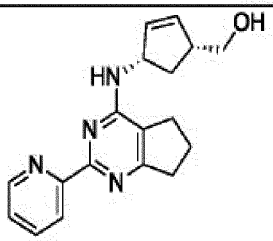
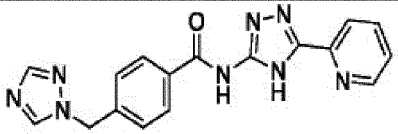
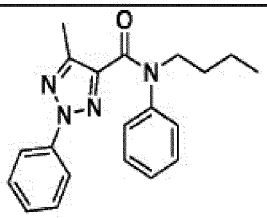
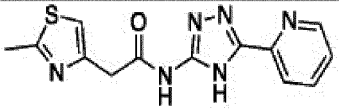
	C	B	D	C	C	C	
	D	B	C	C	C	D	
	C	B	C	C	C	C	
	C	B	C	C	D	C	
				B	A	B	
				B	B	A	

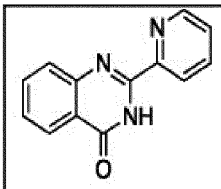
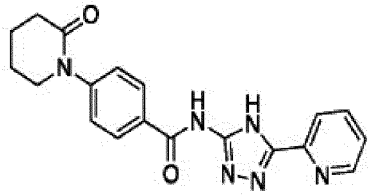
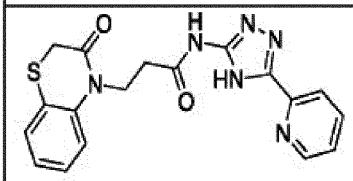
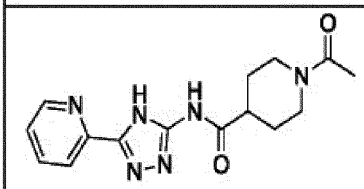
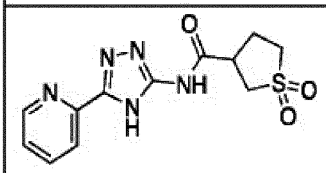
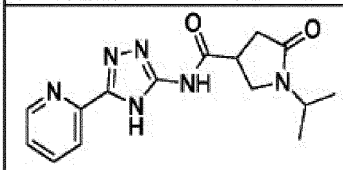
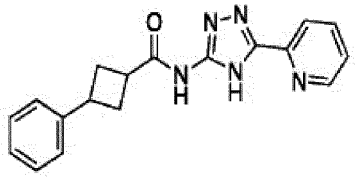
				B	B	C	
				B	B	B	
	B	B	C	A	C	B	
				A	B	B	
				A	C	C	

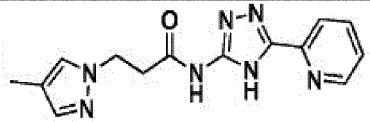
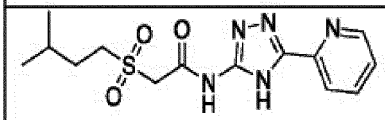
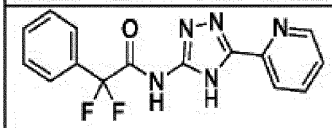
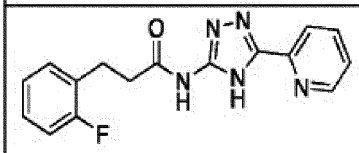
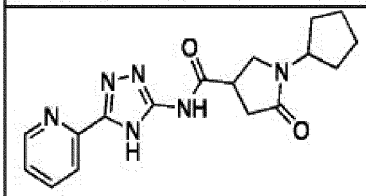
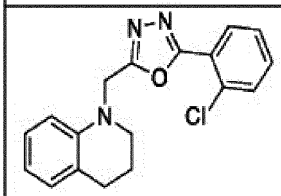
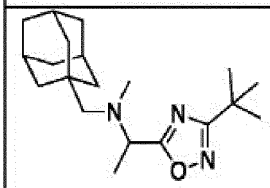
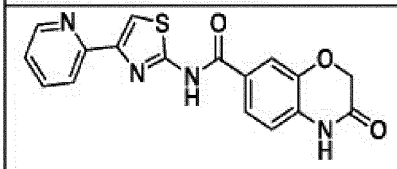
	C	A	A	B	C	C	E
	C	C	B	C	C	C	E
	C	B	C	B	C	C	F
	C	B	B	B	B	C	
				C	C	C	F

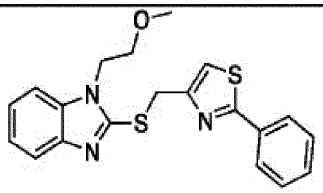
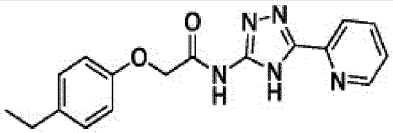
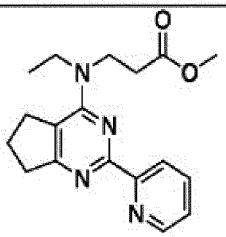
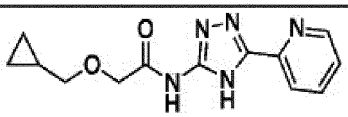
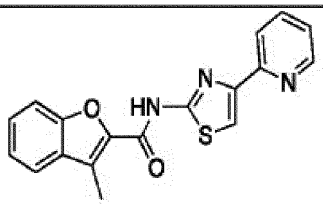
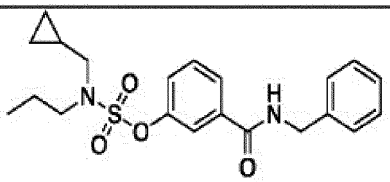
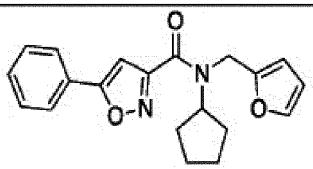
				A	B	B	
	C	B	A	C	B	B	
				B	C	C	
				C	C	C	E
				D			
				C			

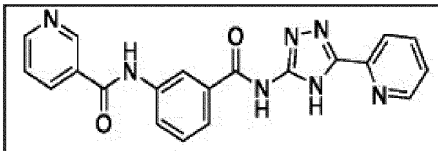
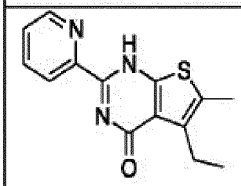
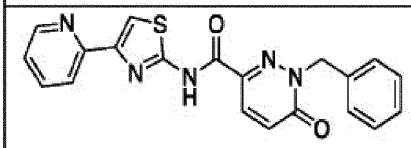
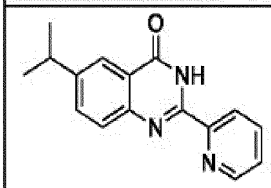
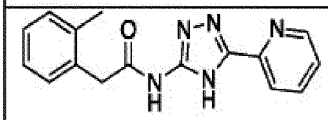
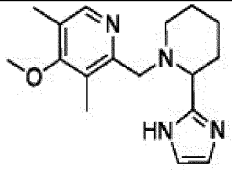
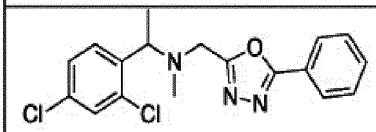
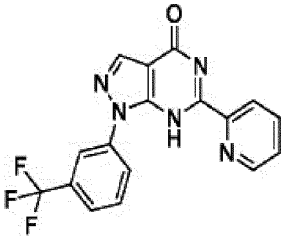
				C			
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			
				B			

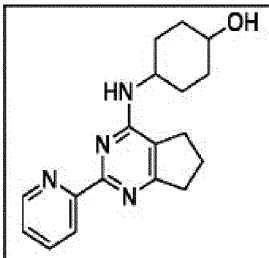
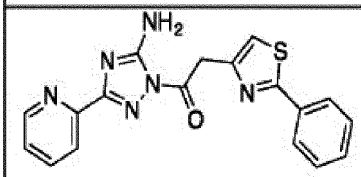
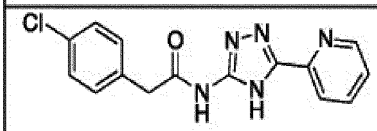
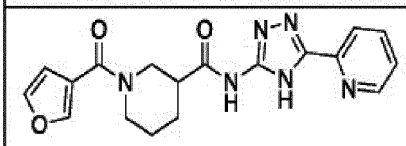
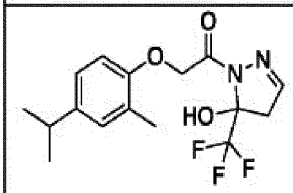
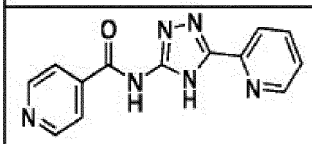
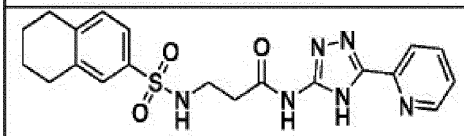
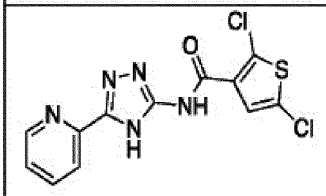
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

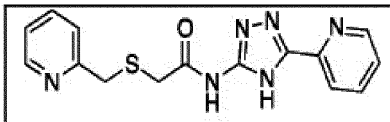
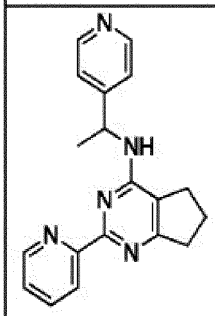
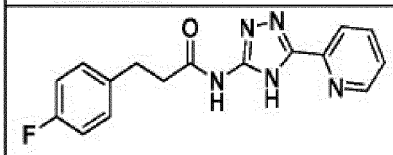
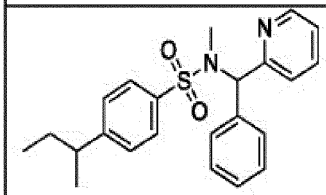
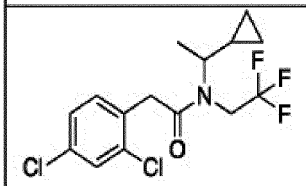
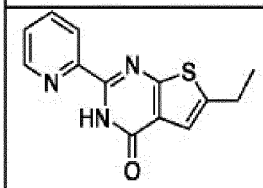
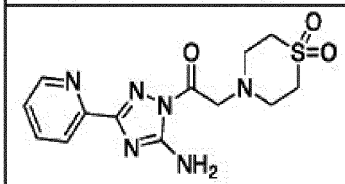
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

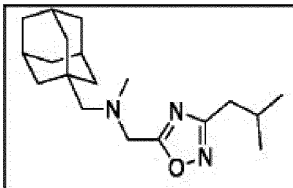
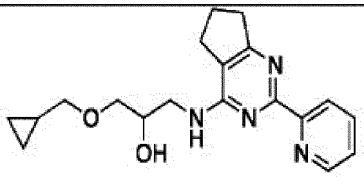
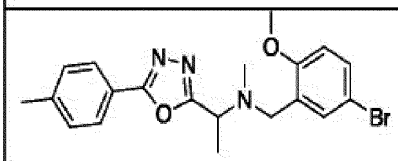
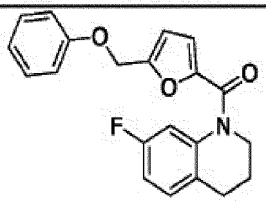
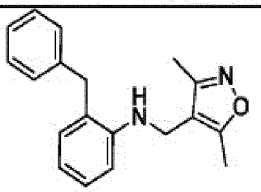
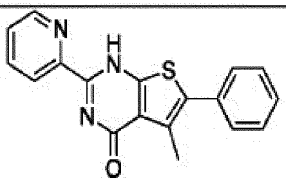
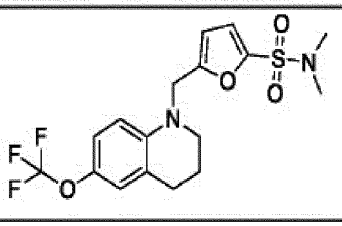
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

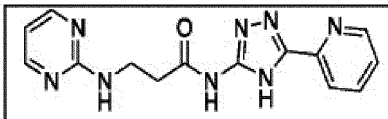
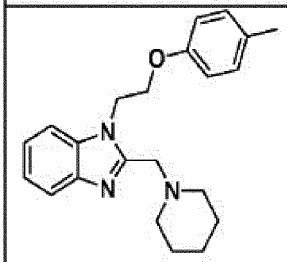
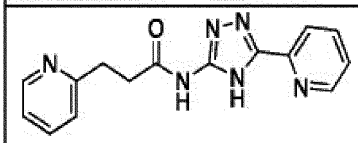
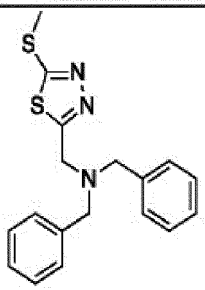
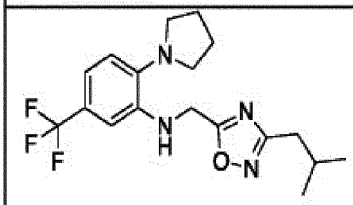
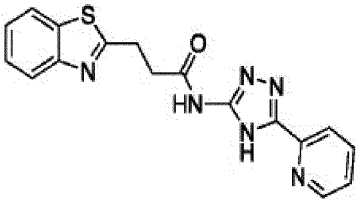
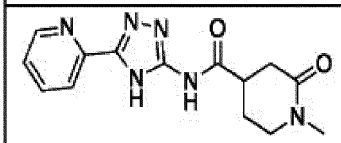
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

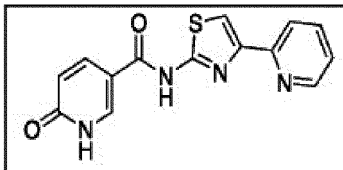
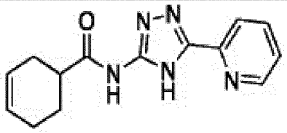
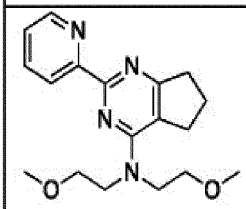
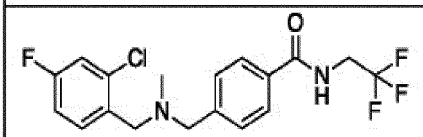
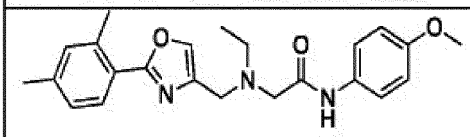
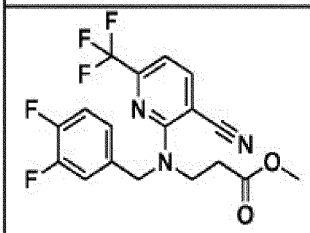
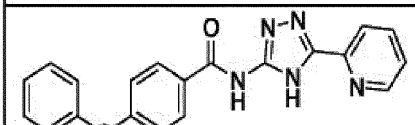
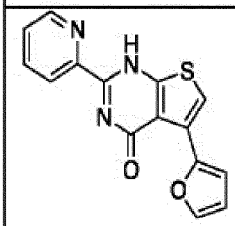
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

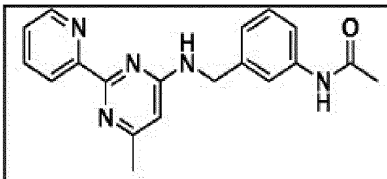
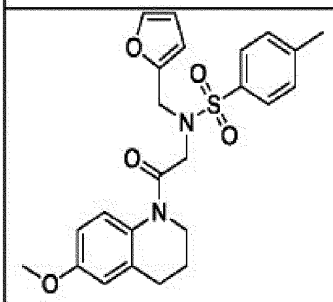
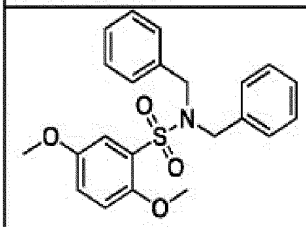
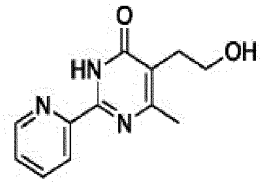
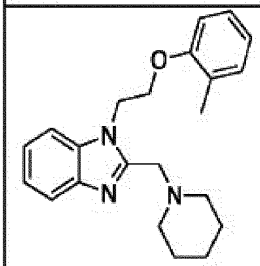
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

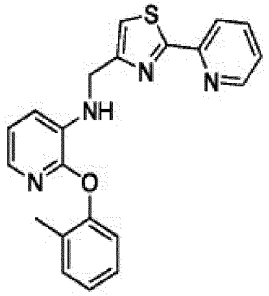
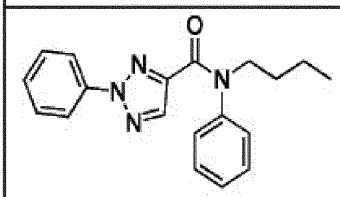
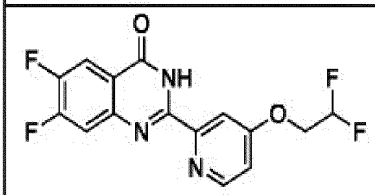
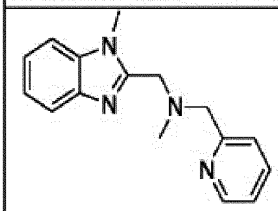
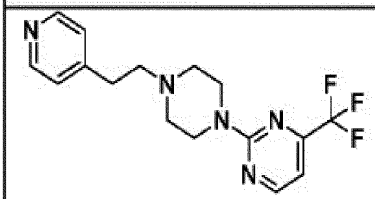
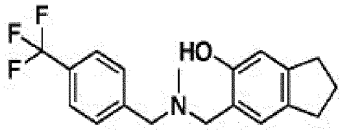
10

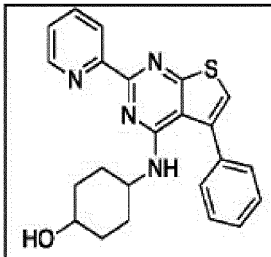
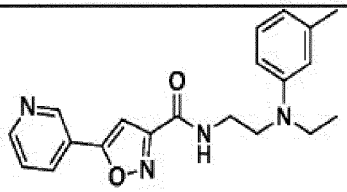
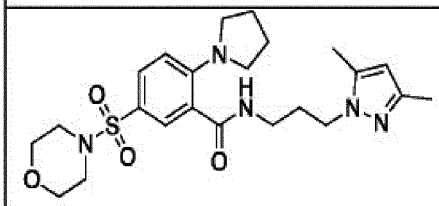
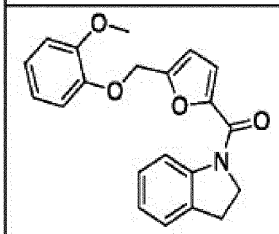
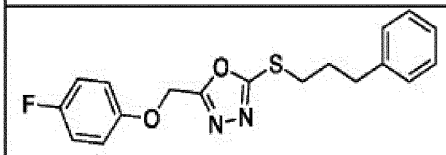
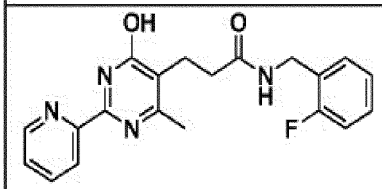
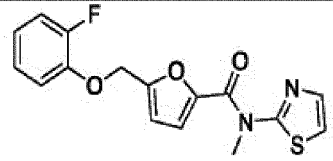
20

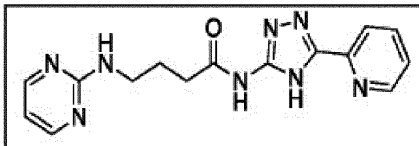
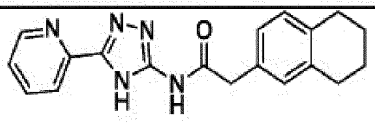
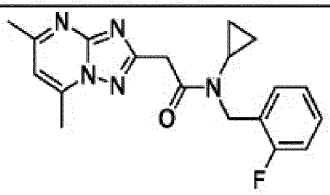
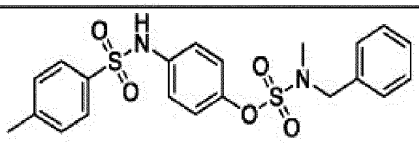
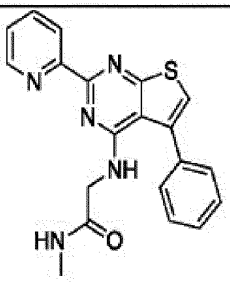
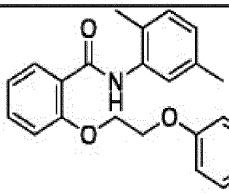
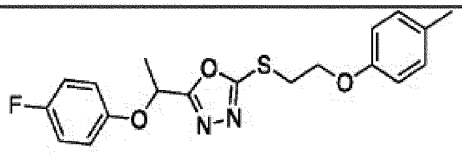
30

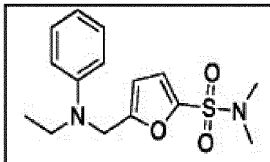
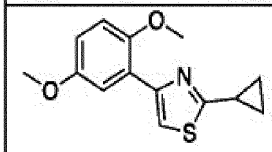
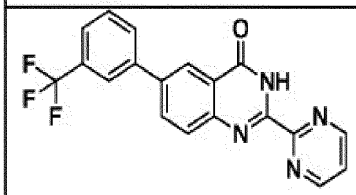
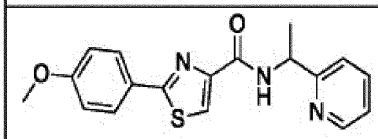
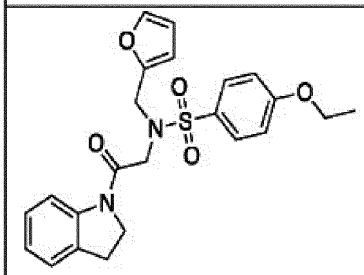
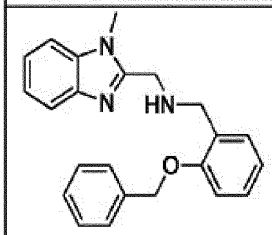
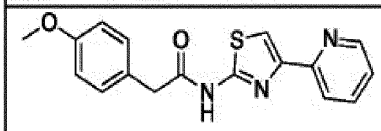
40

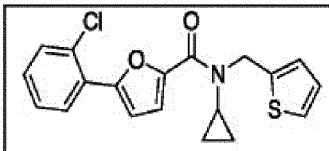
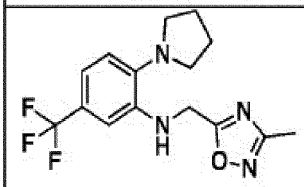
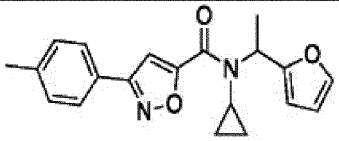
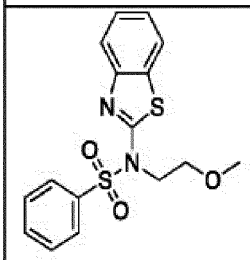
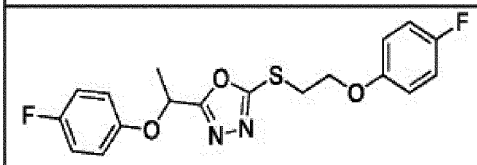
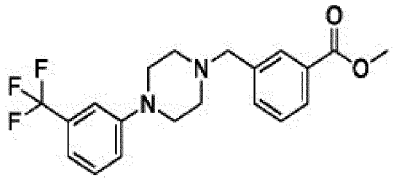
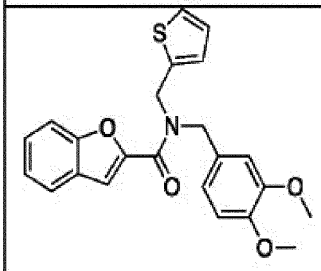
50

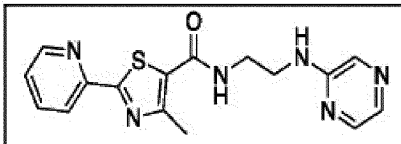
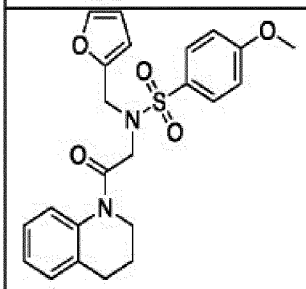
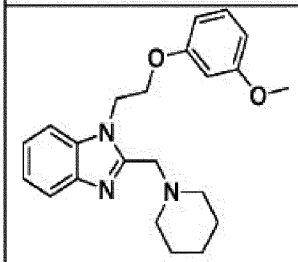
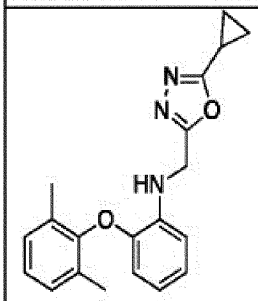
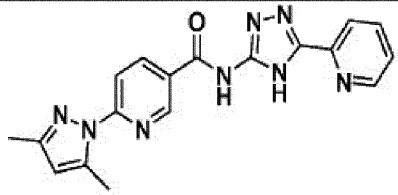
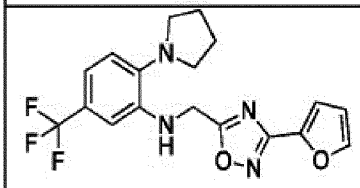
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

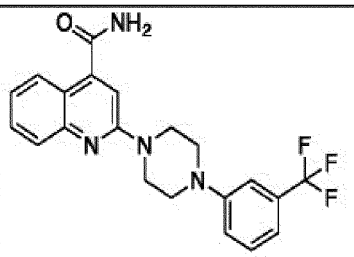
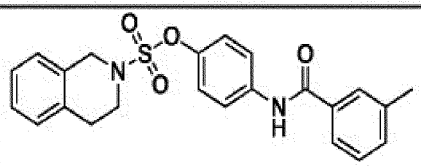
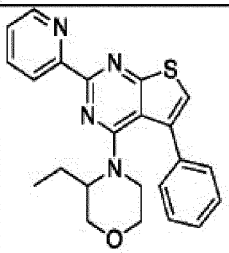
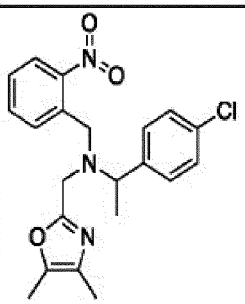
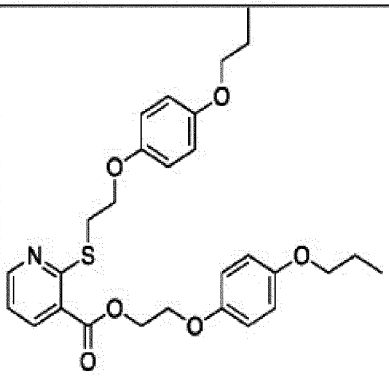
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

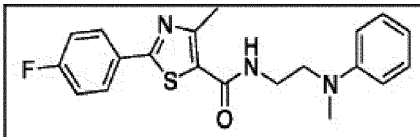
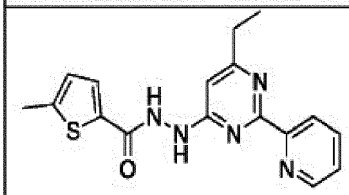
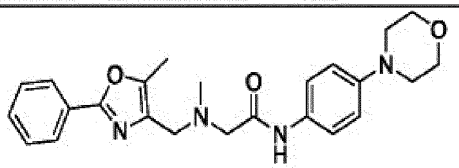
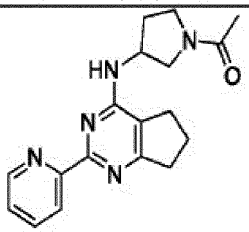
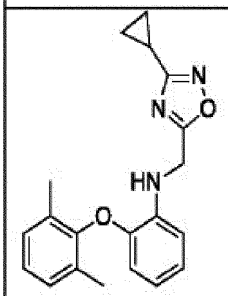
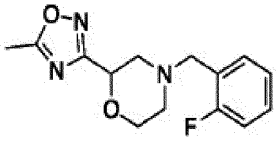
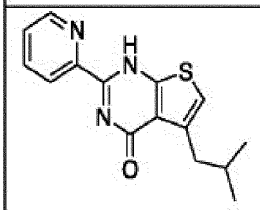
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

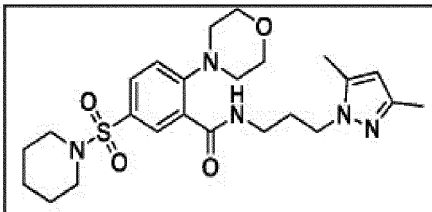
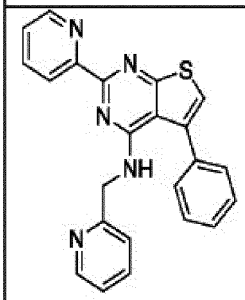
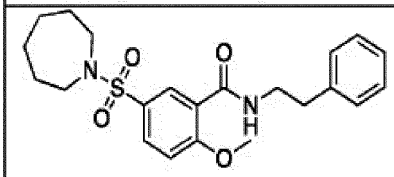
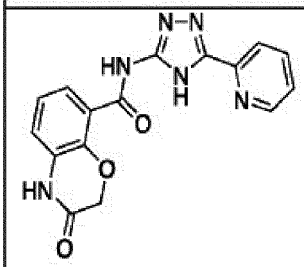
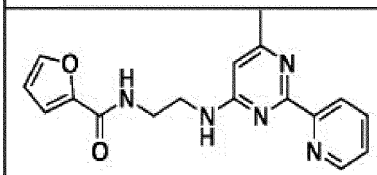
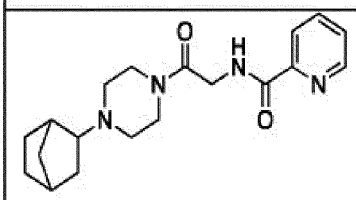
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

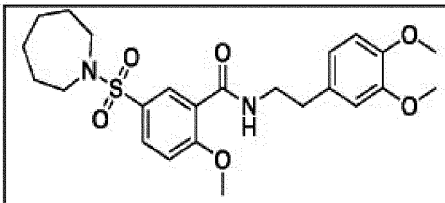
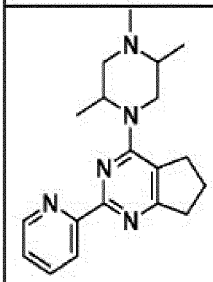
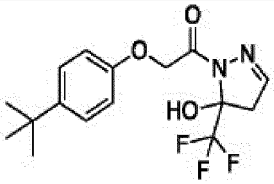
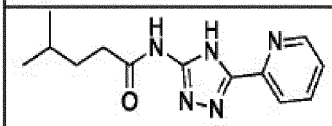
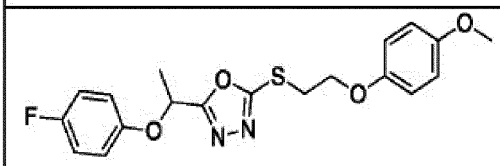
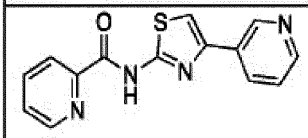
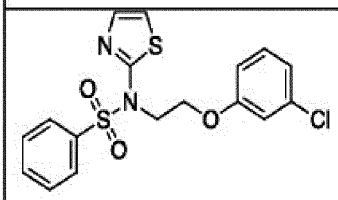
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

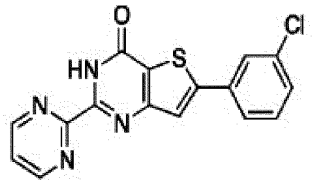
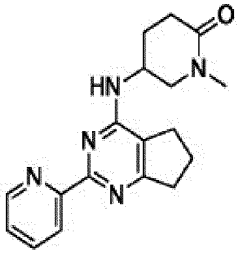
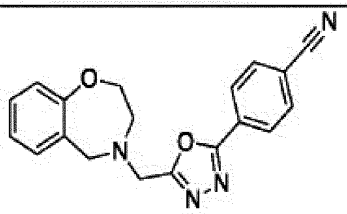
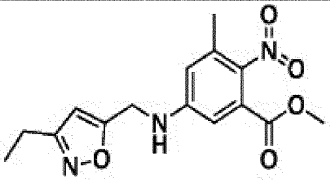
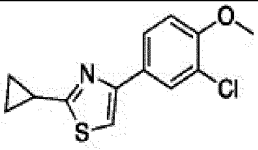
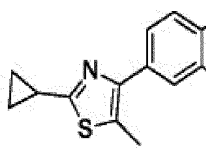
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

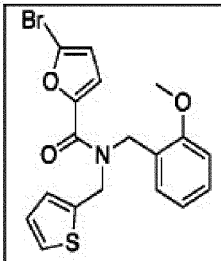
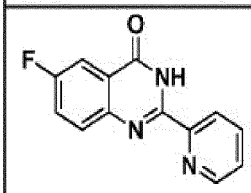
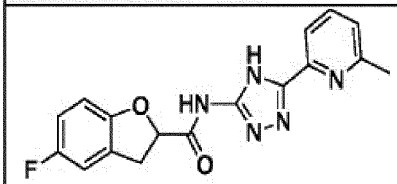
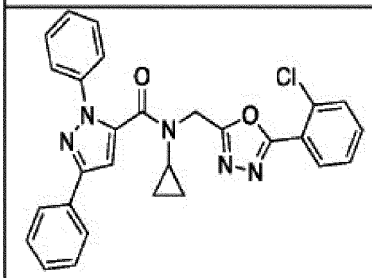
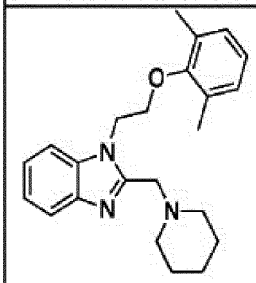
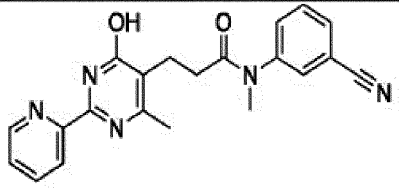
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

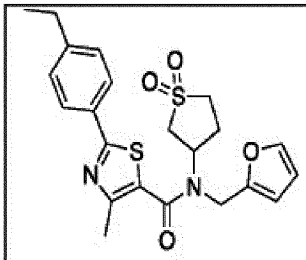
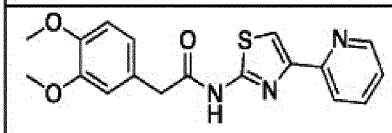
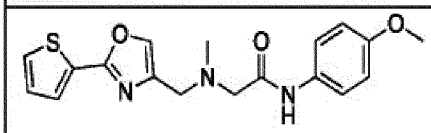
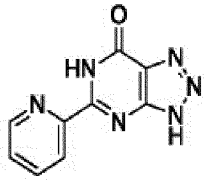
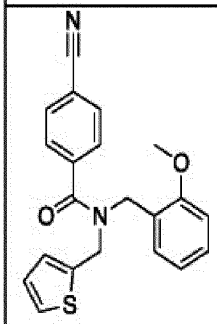
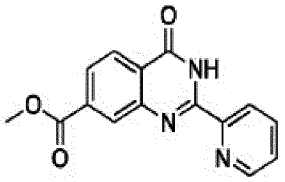
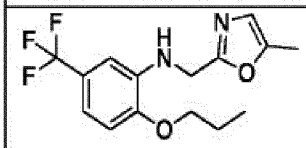
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

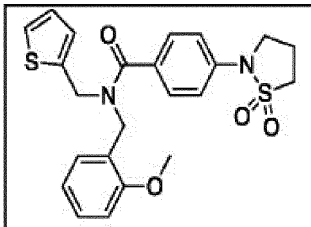
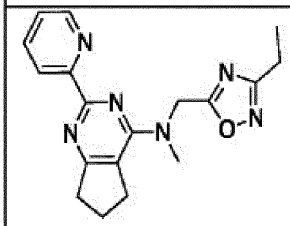
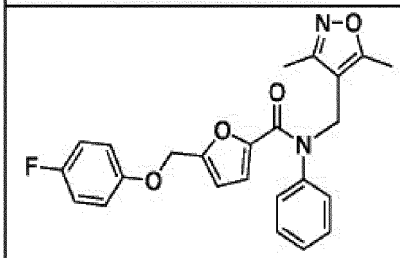
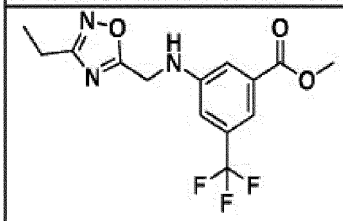
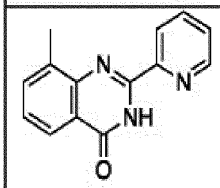
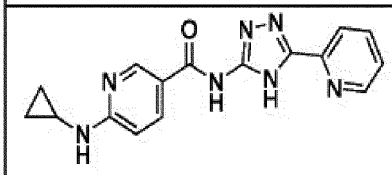
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

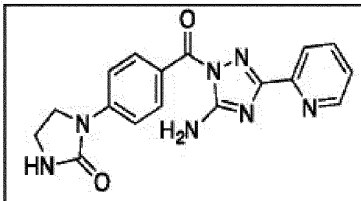
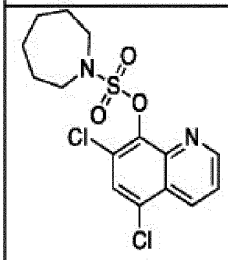
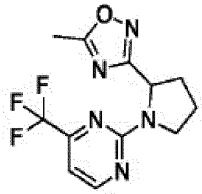
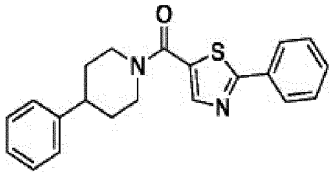
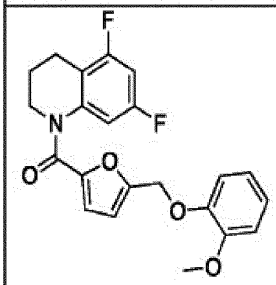
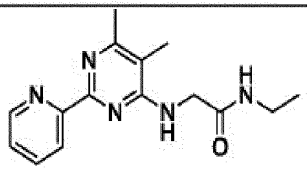
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

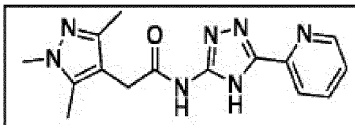
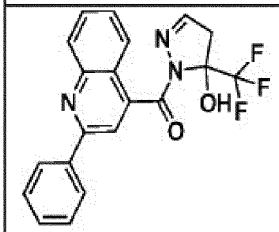
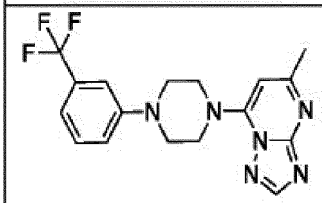
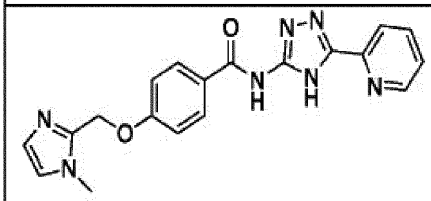
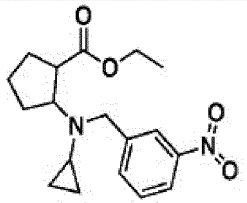
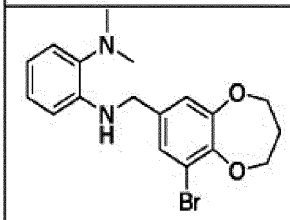
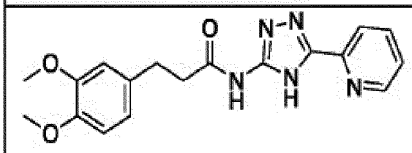
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

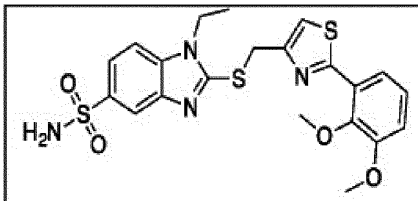
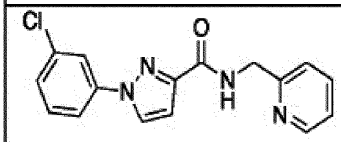
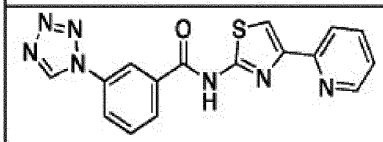
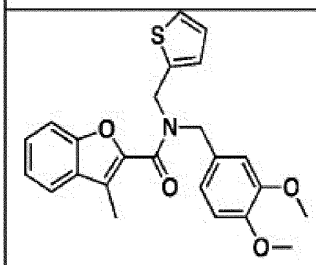
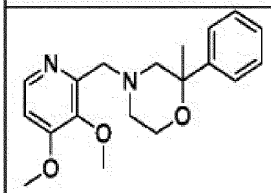
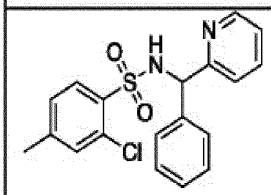
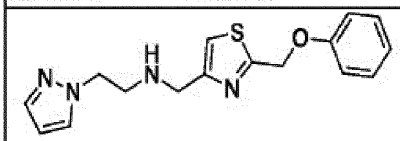
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

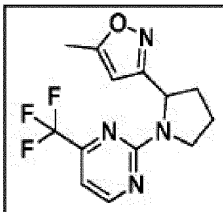
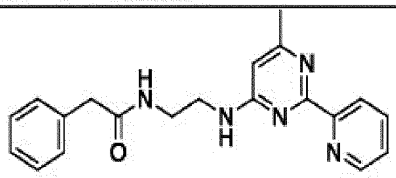
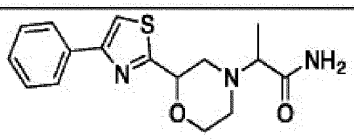
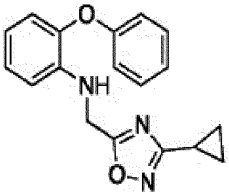
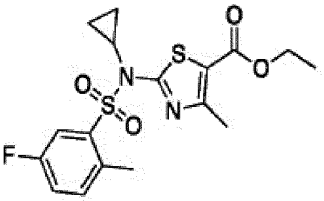
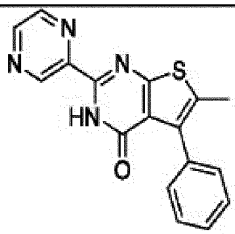
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

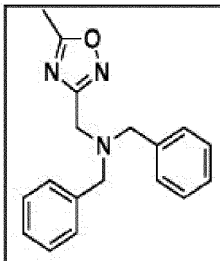
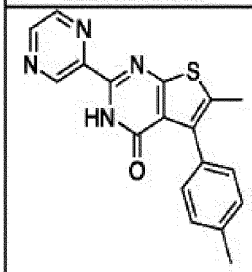
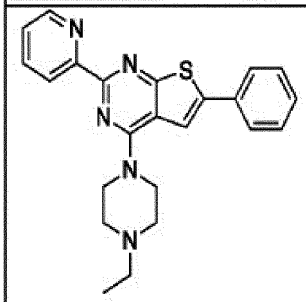
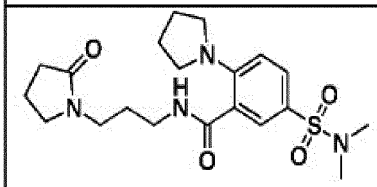
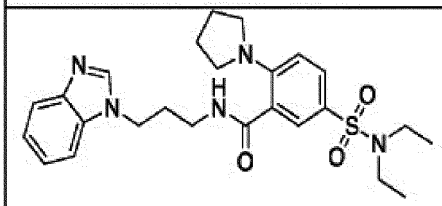
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

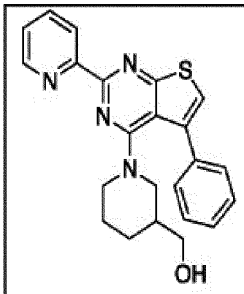
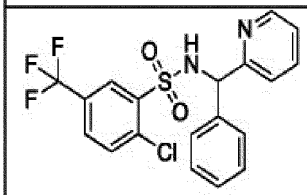
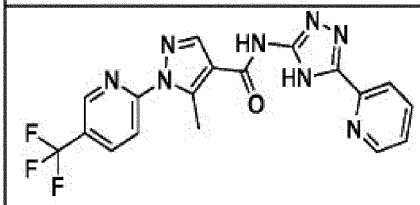
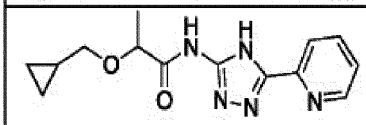
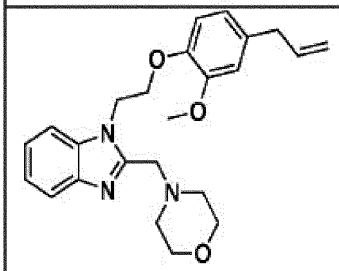
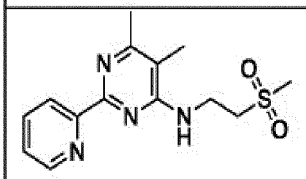
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

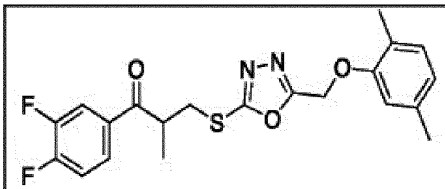
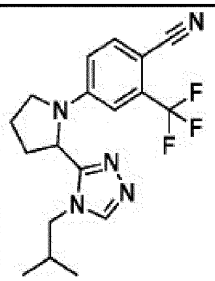
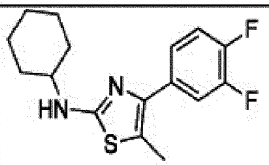
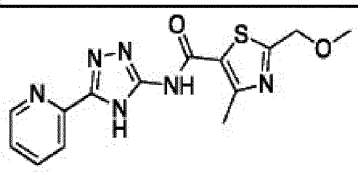
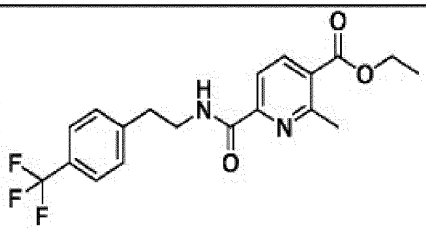
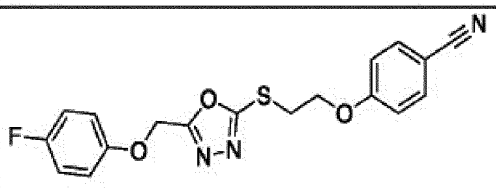
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

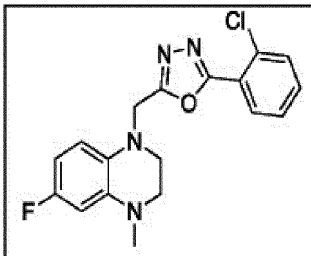
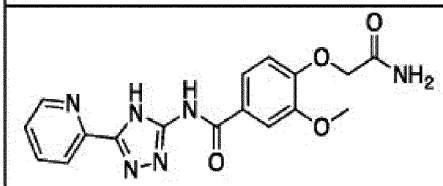
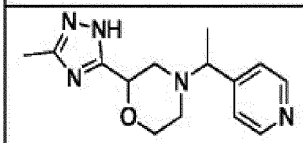
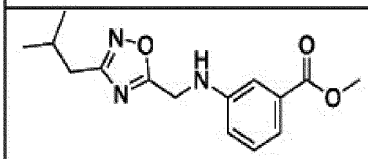
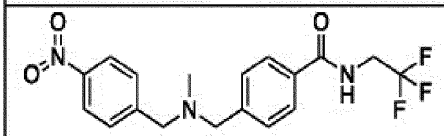
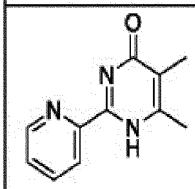
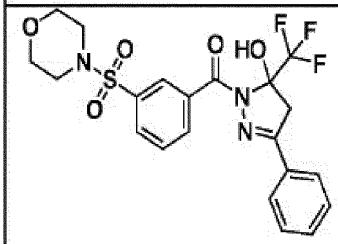
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

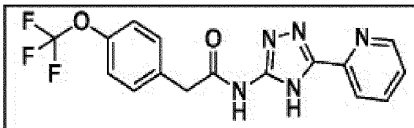
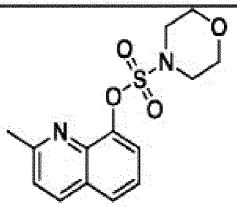
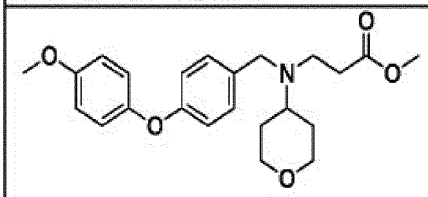
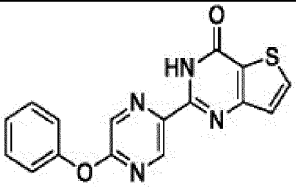
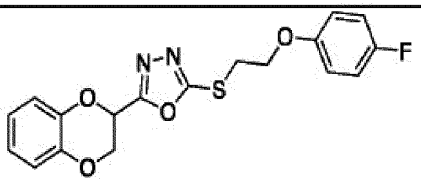
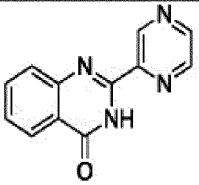
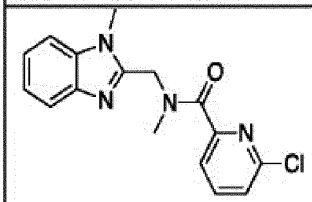
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

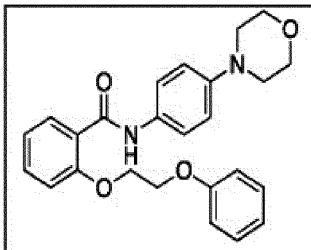
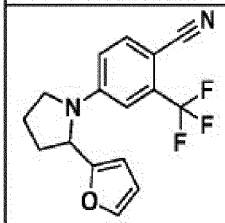
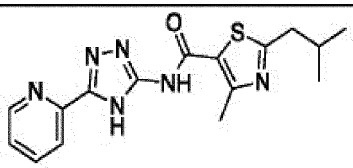
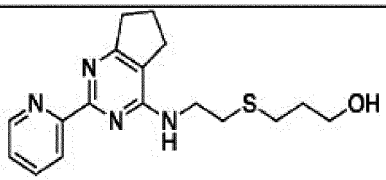
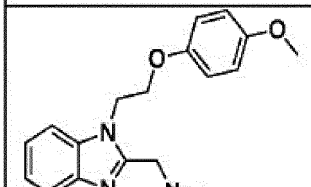
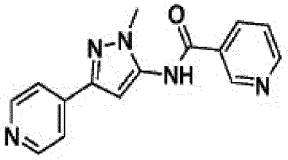
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

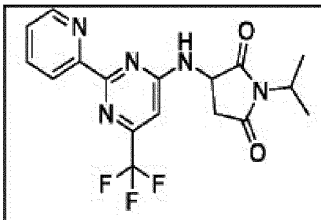
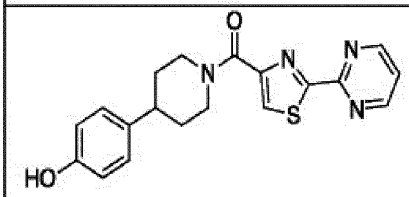
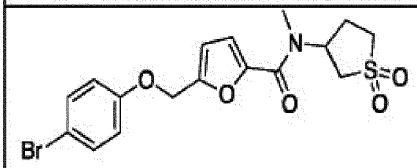
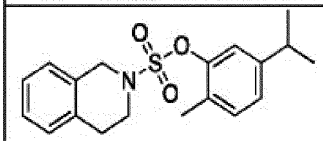
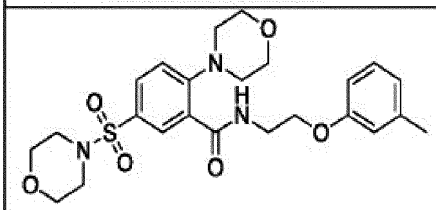
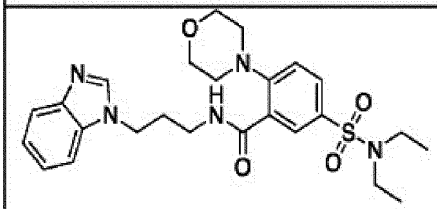
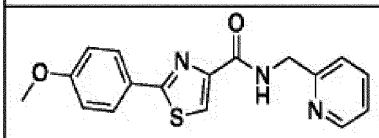
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

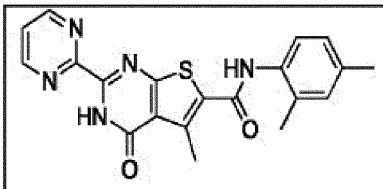
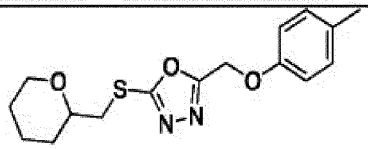
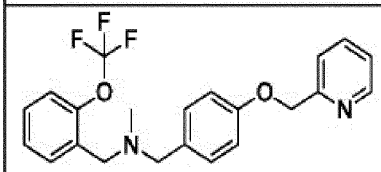
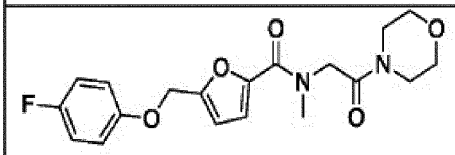
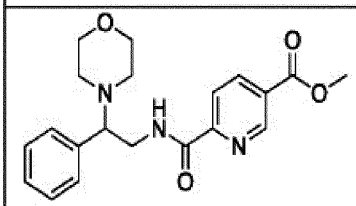
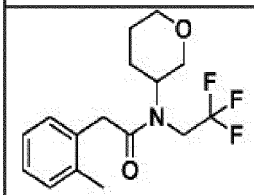
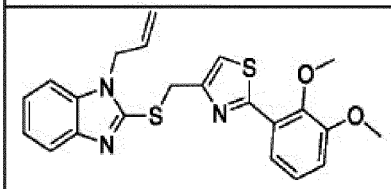
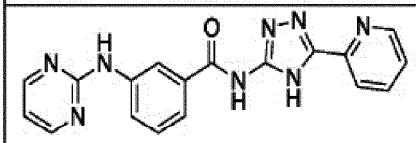
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

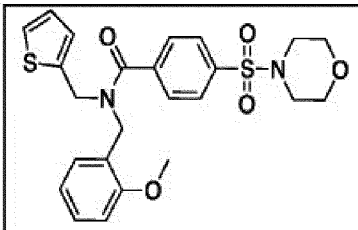
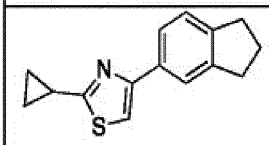
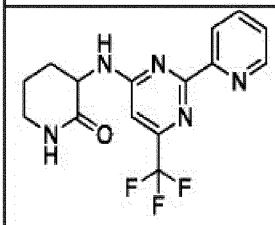
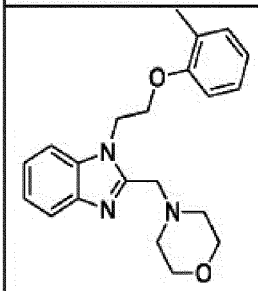
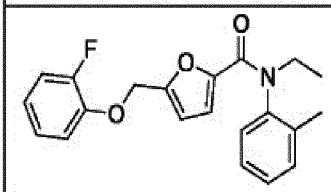
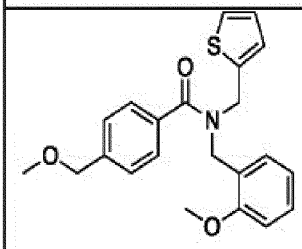
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

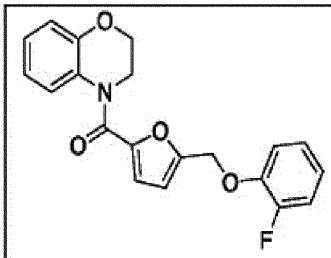
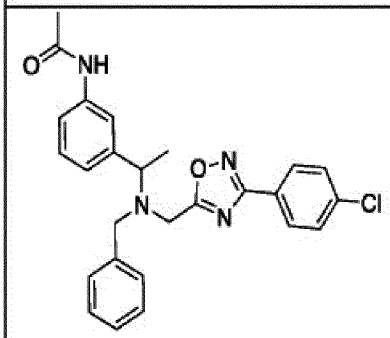
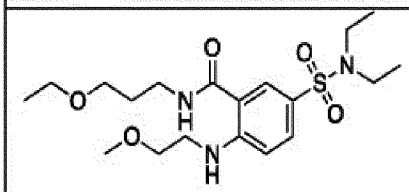
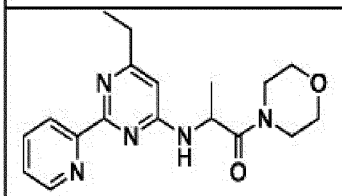
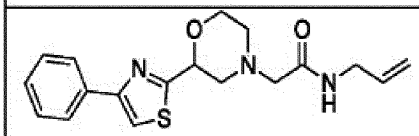
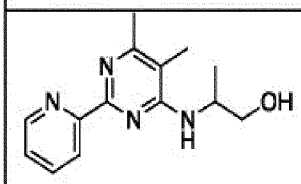
10

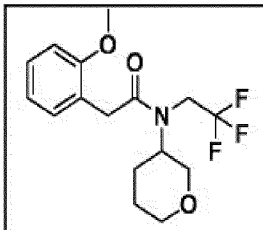
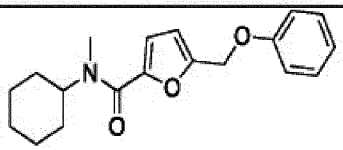
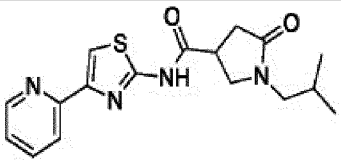
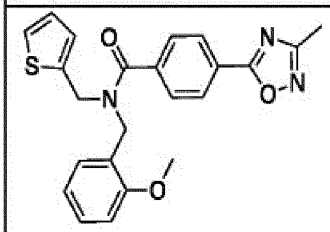
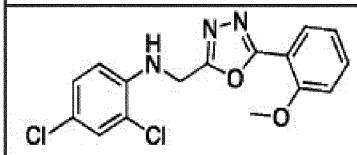
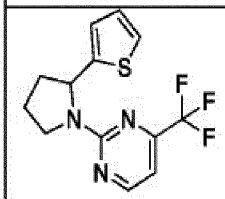
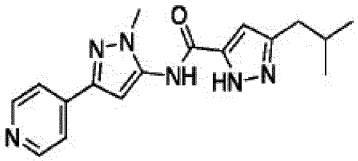
20

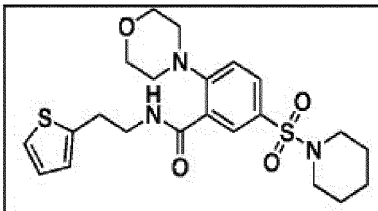
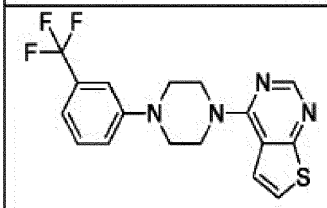
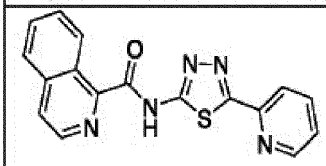
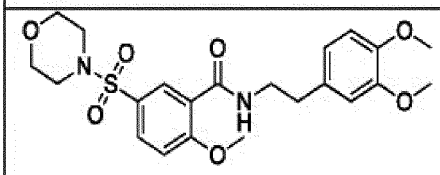
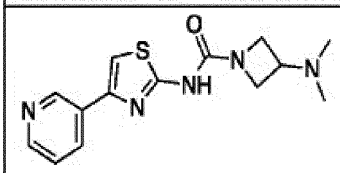
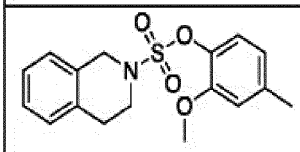
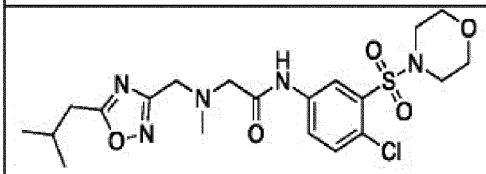
30

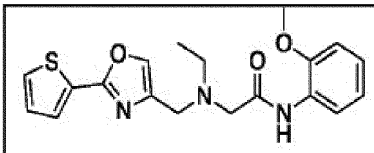
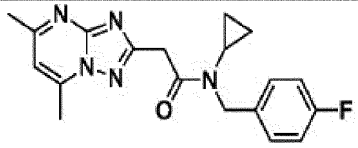
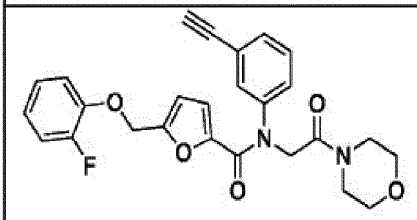
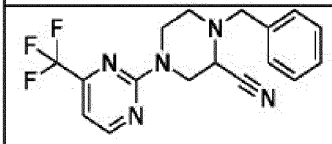
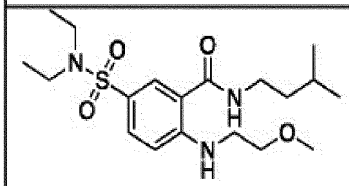
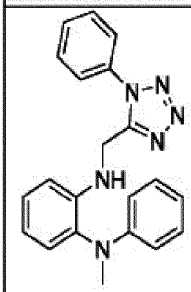
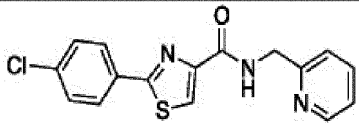
40

50

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

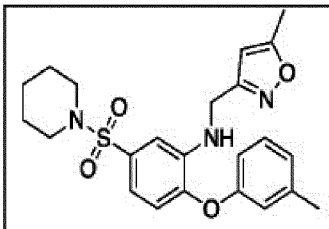
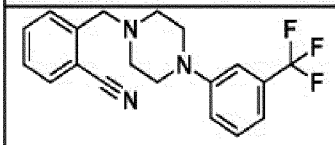
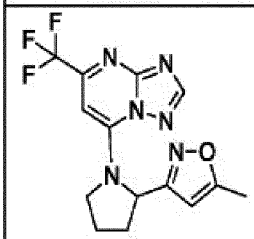
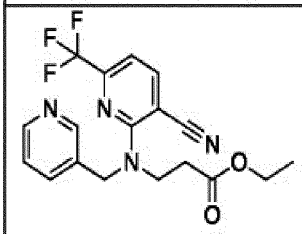
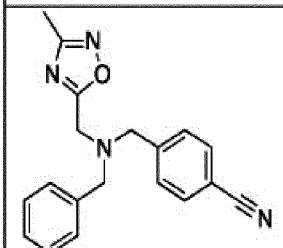
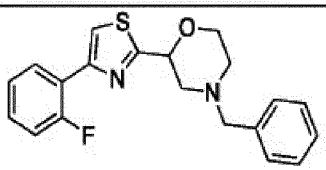
10

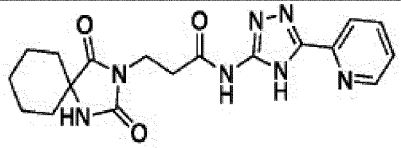
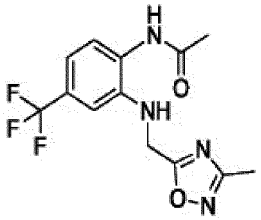
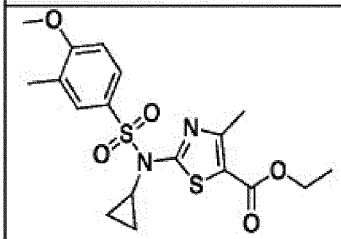
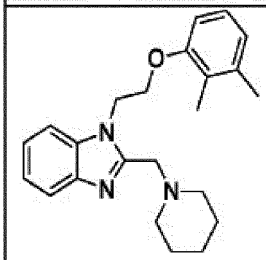
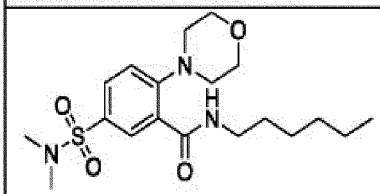
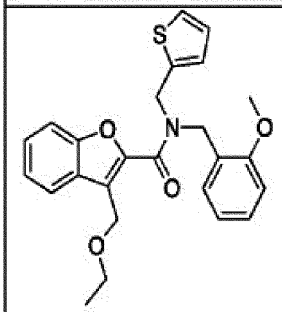
20

30

40

50

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

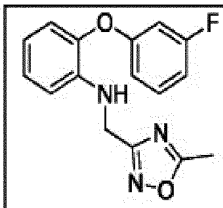
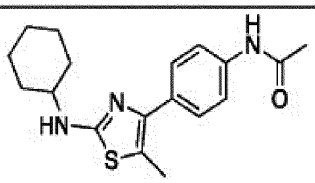
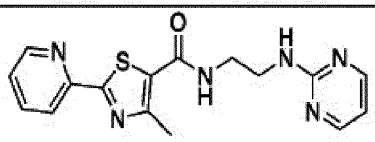
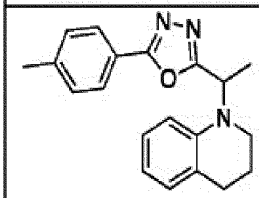
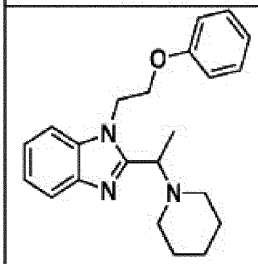
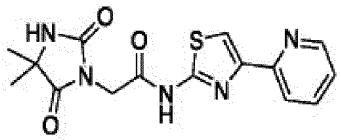
10

20

30

40

50

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

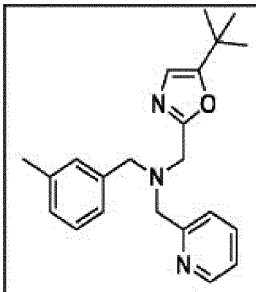
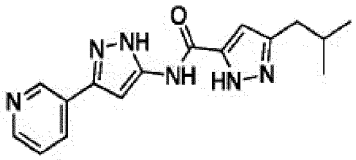
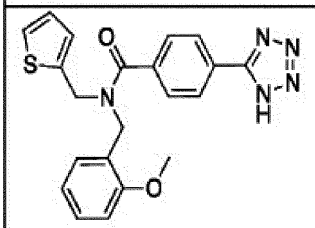
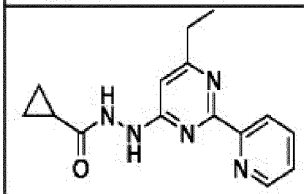
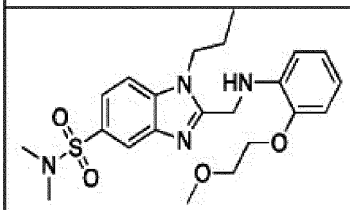
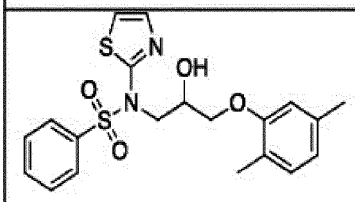
10

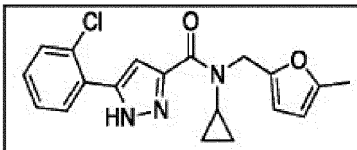
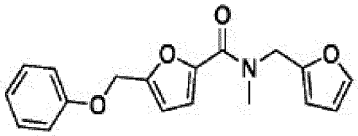
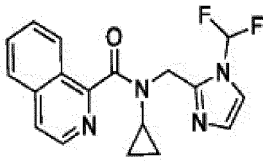
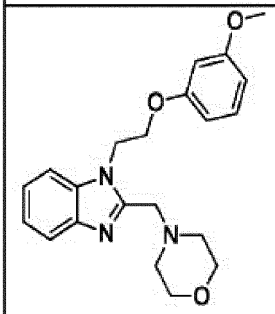
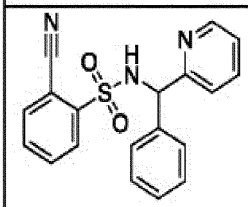
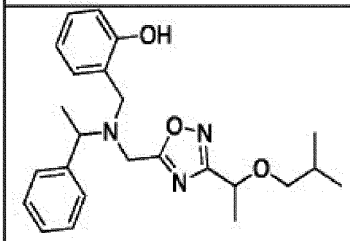
20

30

40

50

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

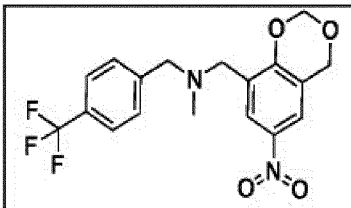
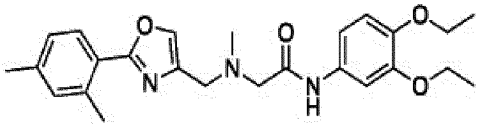
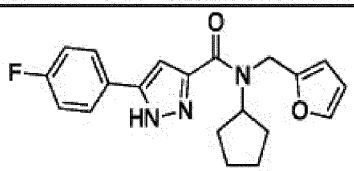
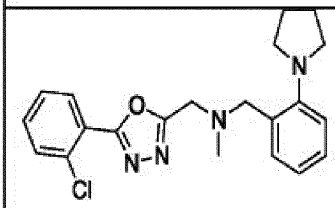
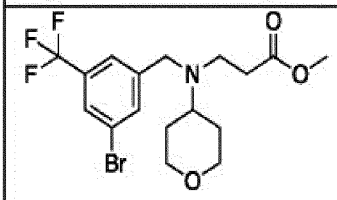
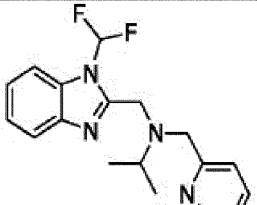
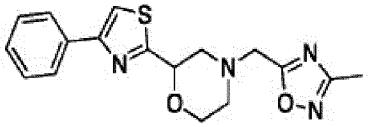
10

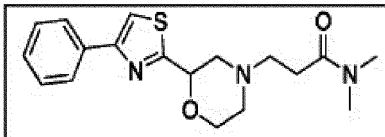
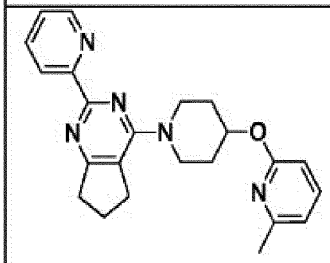
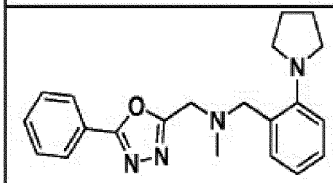
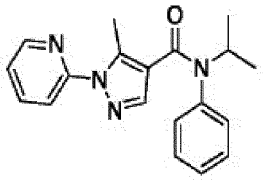
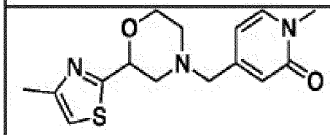
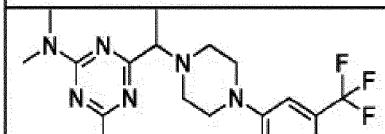
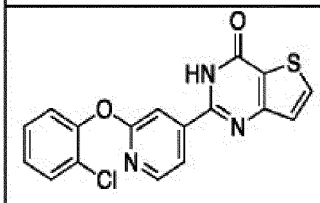
20

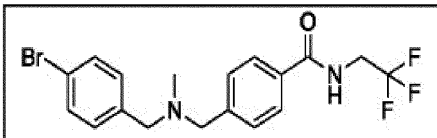
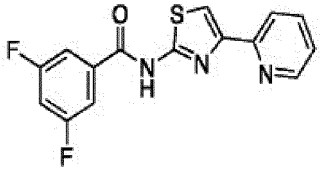
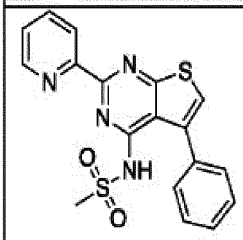
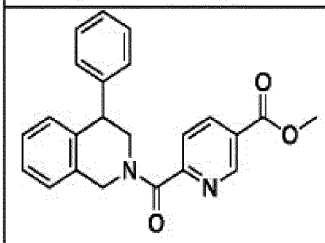
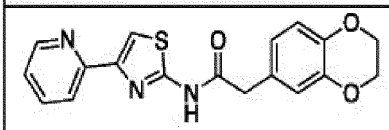
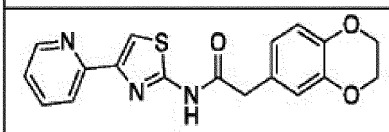
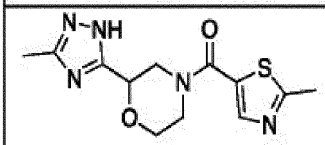
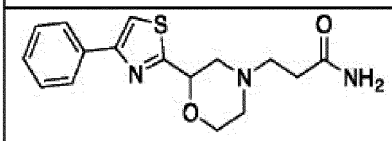
30

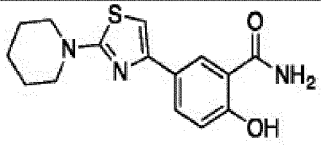
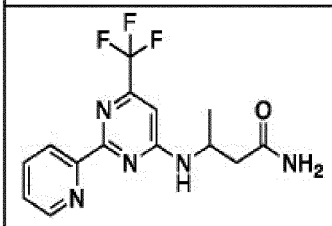
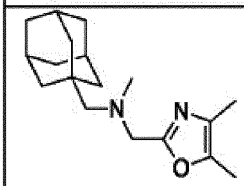
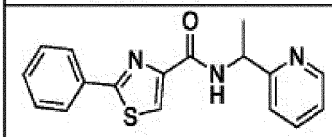
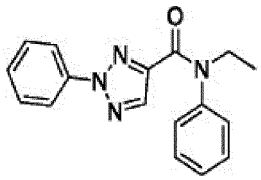
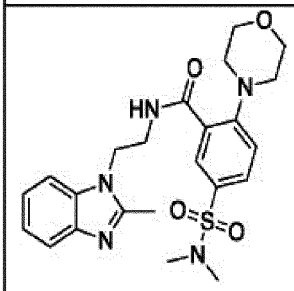
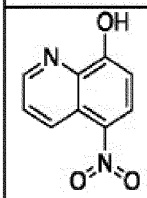
40

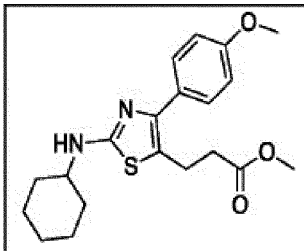
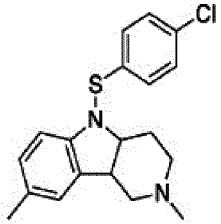
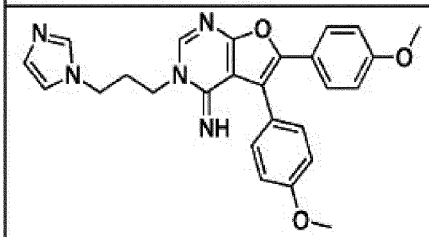
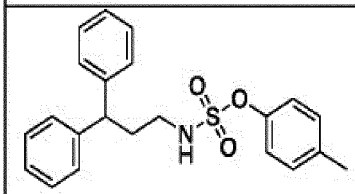
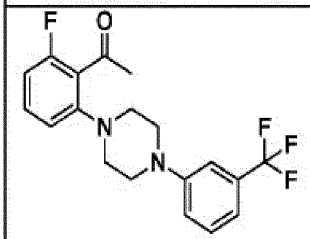
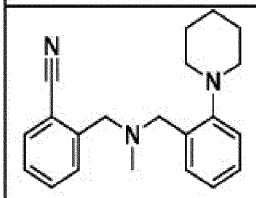
50

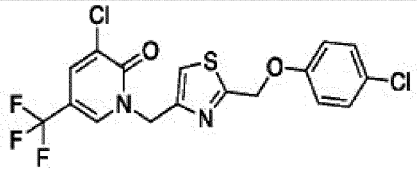
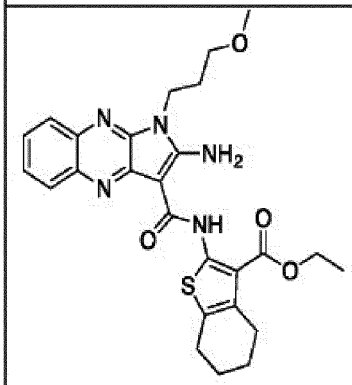
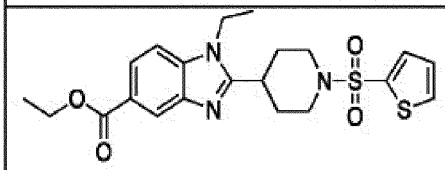
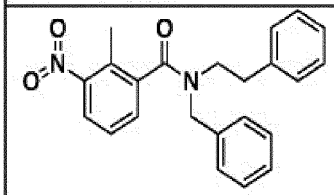
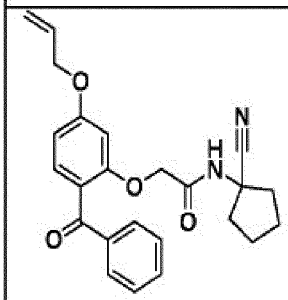
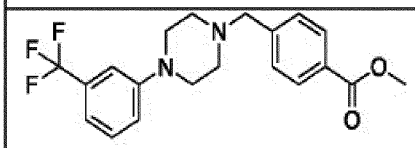
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

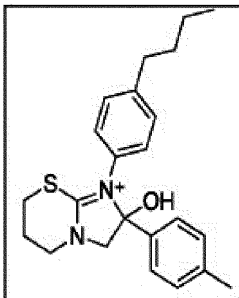
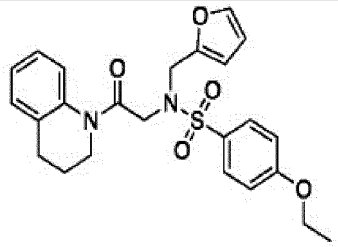
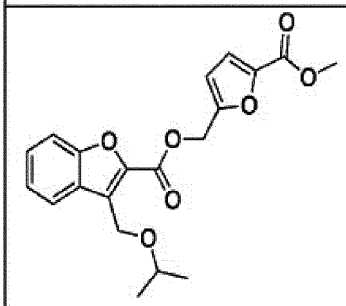
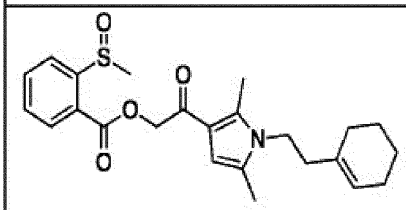
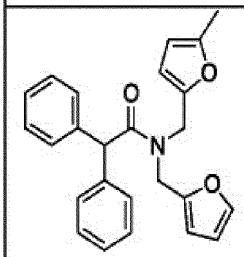
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

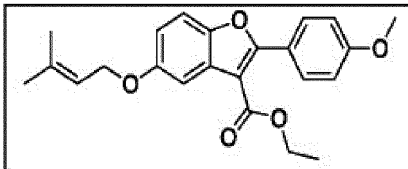
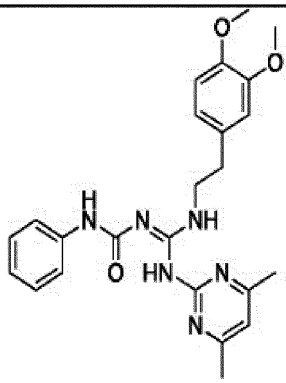
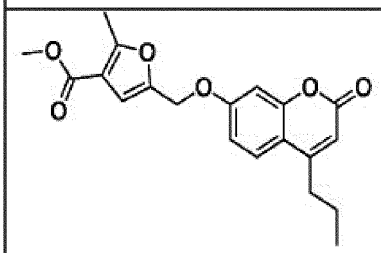
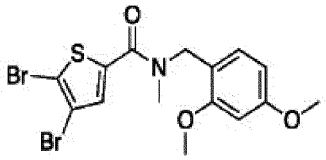
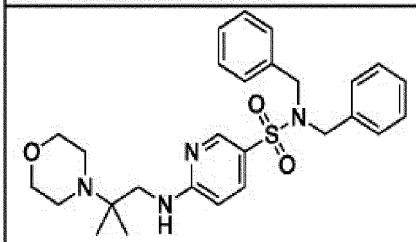
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			

				B			
				B			
				B			
				A			
				B			
				B			

				A			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				B			
				A			
				B			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

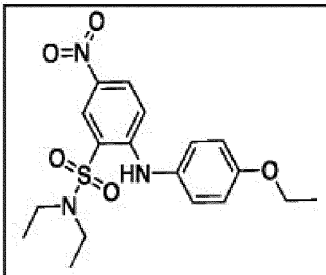
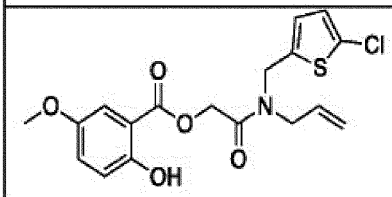
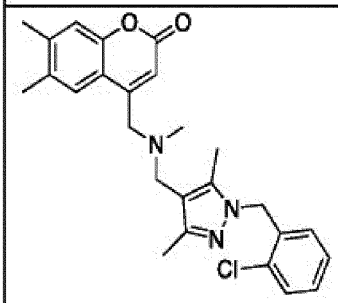
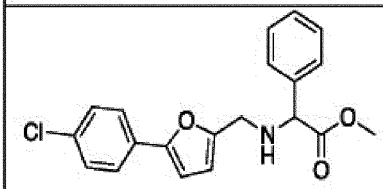
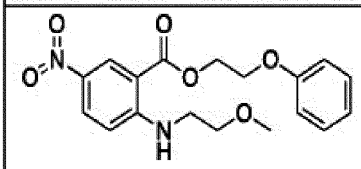
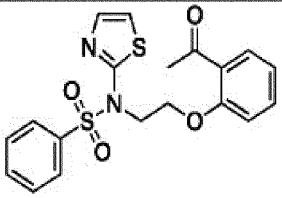
10

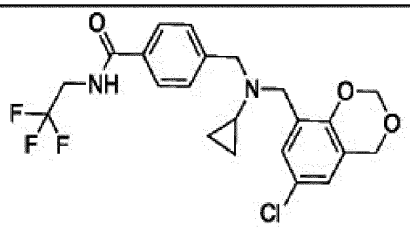
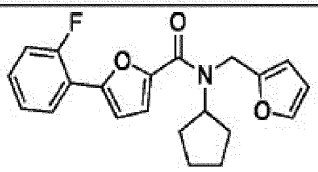
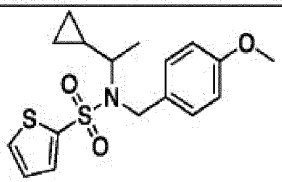
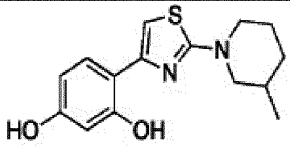
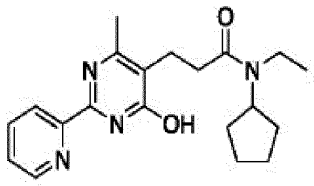
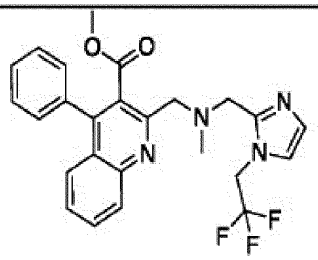
20

30

40

50

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				C			
				B			
				B			
				C			
				B			

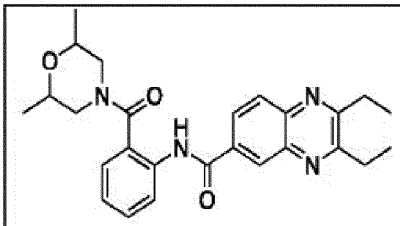
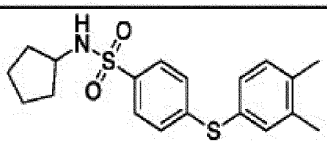
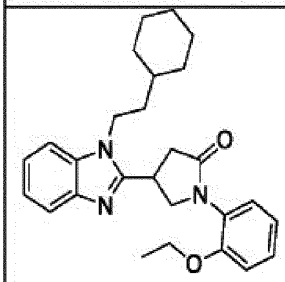
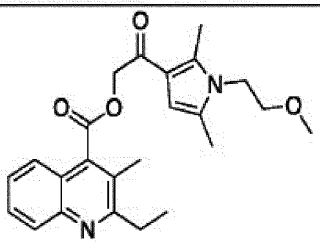
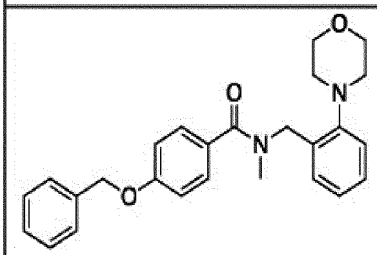
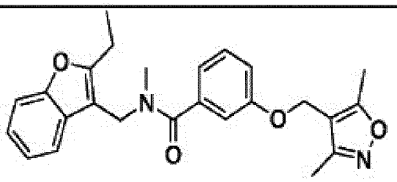
10

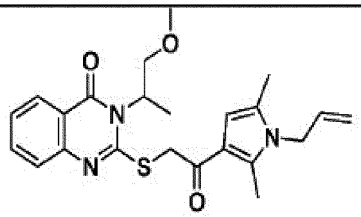
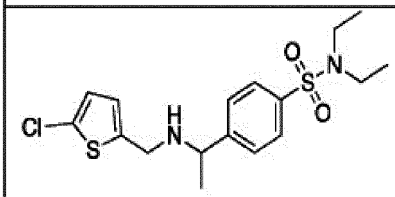
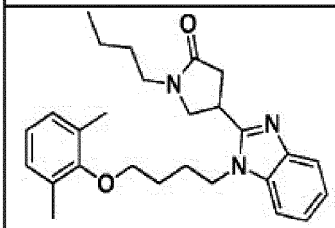
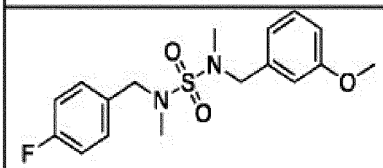
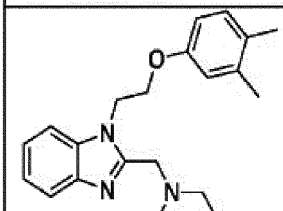
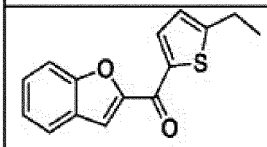
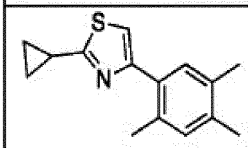
20

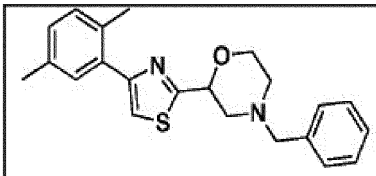
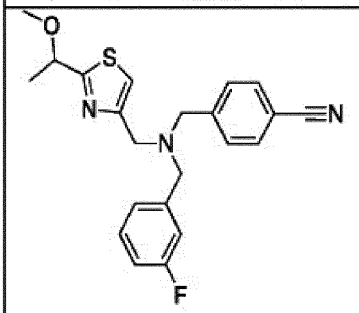
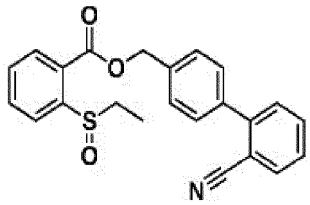
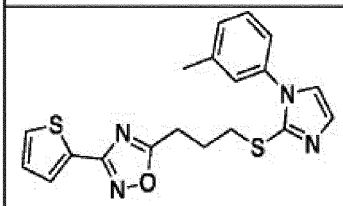
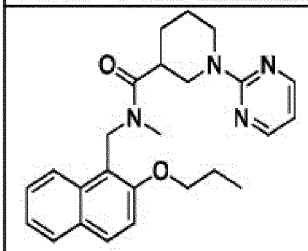
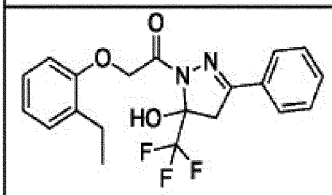
30

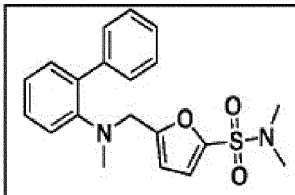
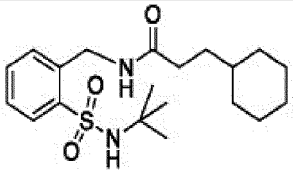
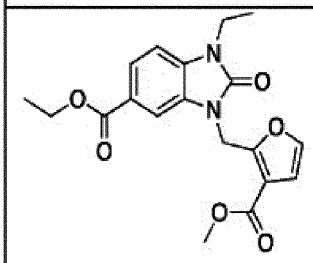
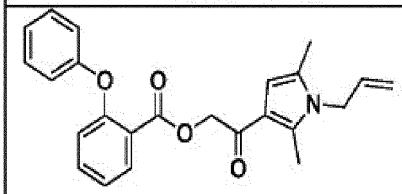
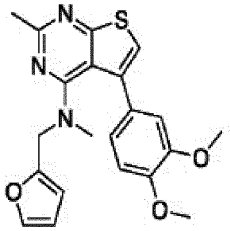
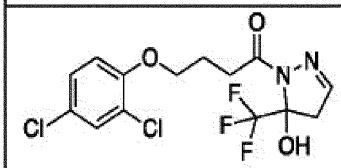
40

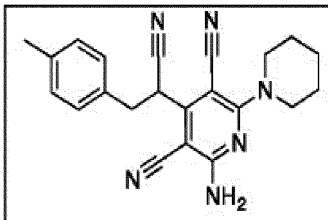
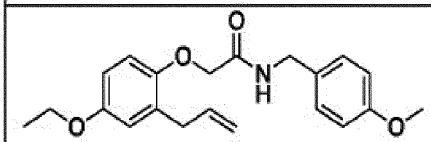
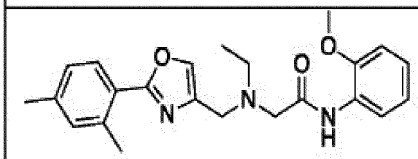
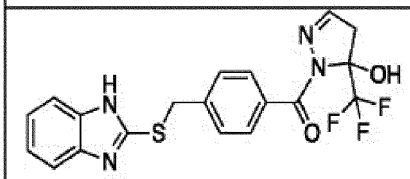
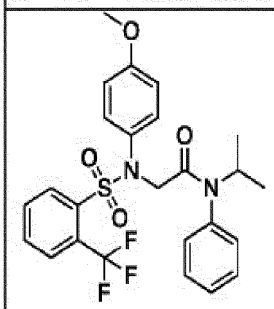
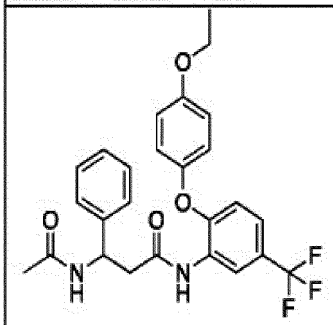
50

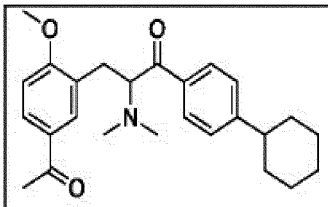
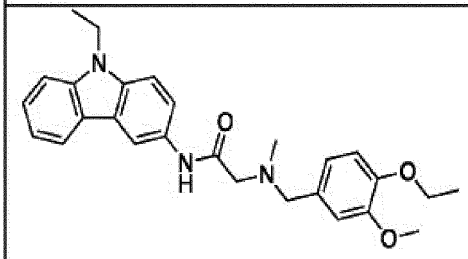
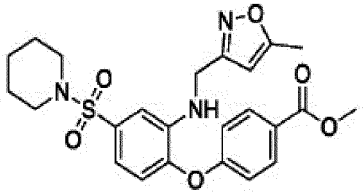
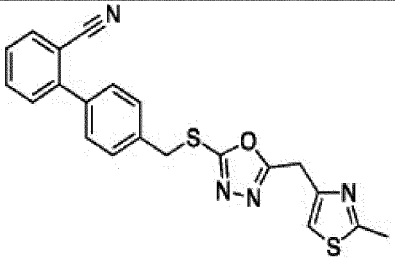
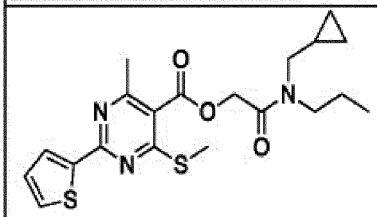
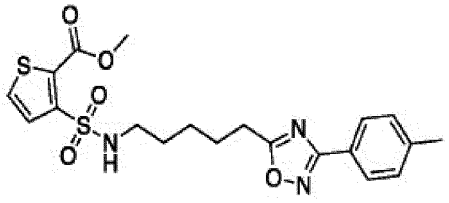
				B			
				A			
				B			
				A			
				A			
				B			

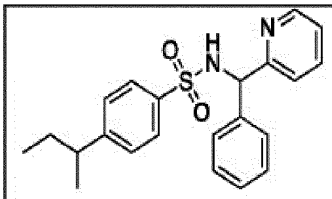
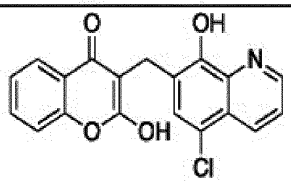
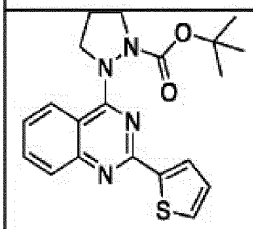
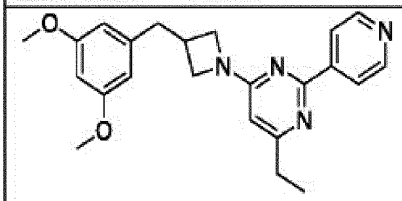
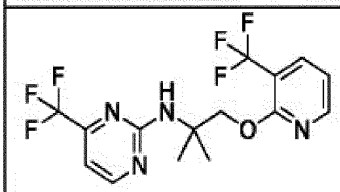
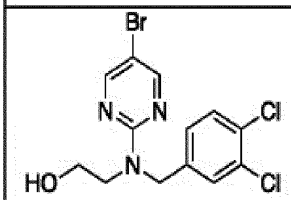
				B			
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

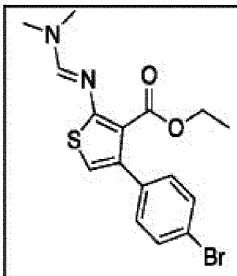
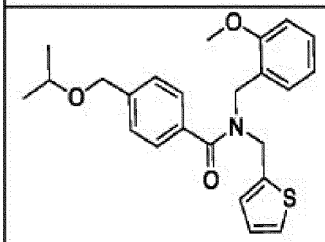
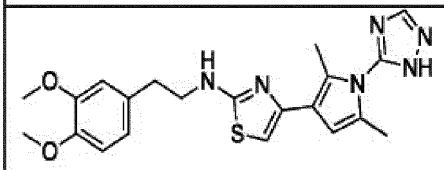
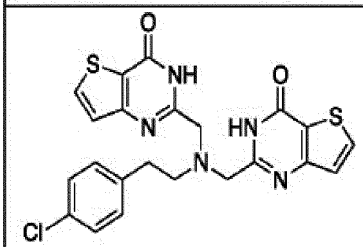
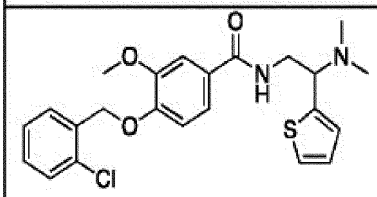
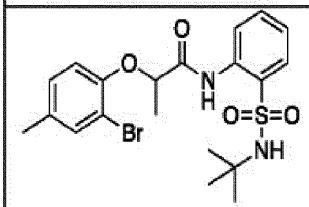
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				A			
				B			
				A			
				C			
				B			
				B			

				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				A			

				B			
				B			
				B			
				A			
				A			
				B			

				B			
				B			
				B			
				A			
				B			
				A			

				B			
				B			
				B			
				B			
				A			
				A			

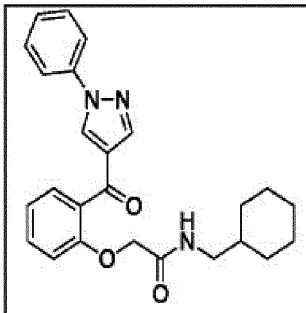
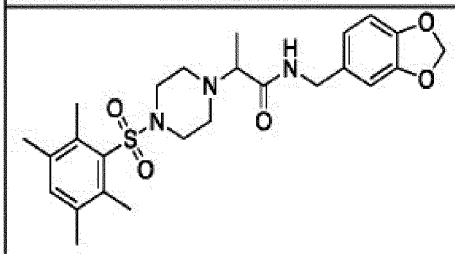
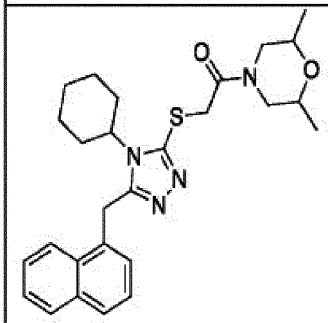
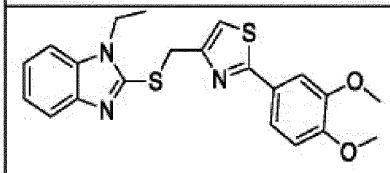
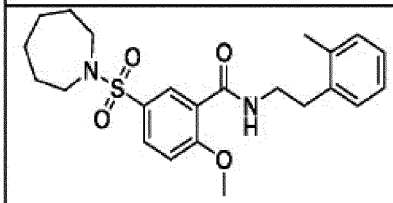
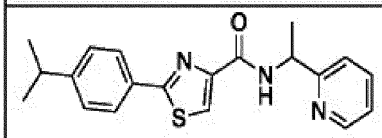
10

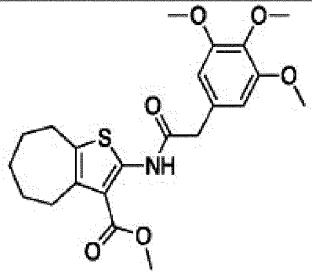
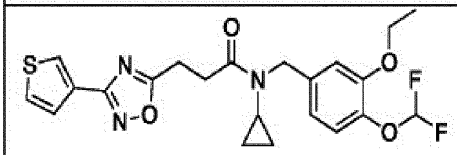
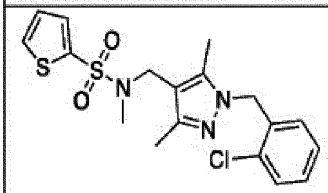
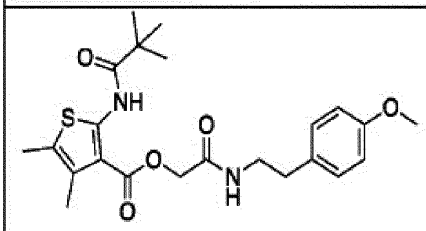
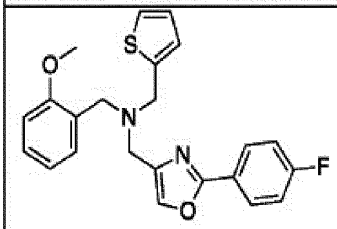
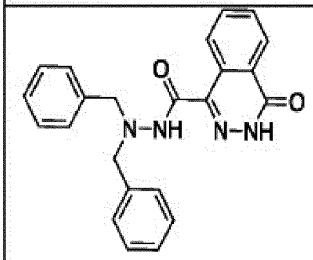
20

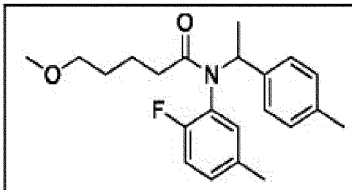
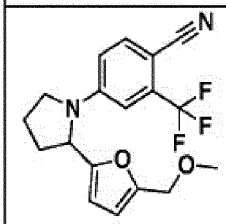
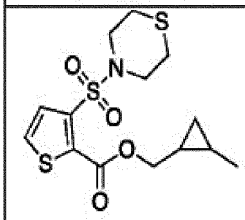
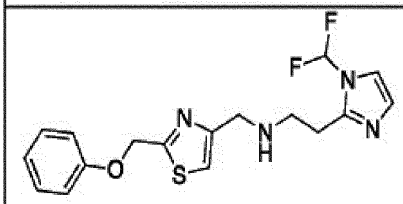
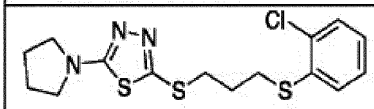
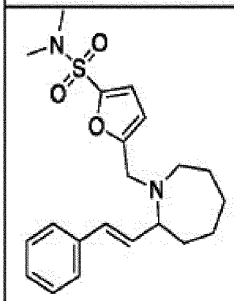
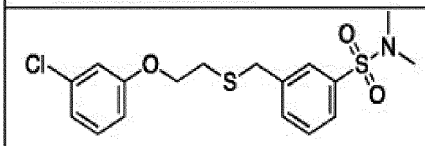
30

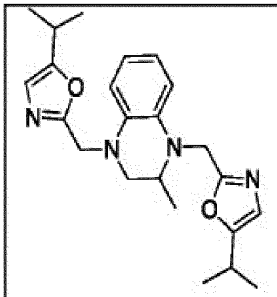
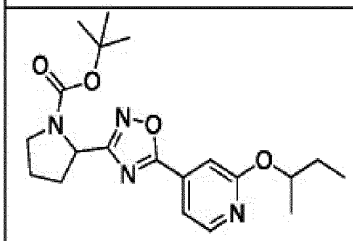
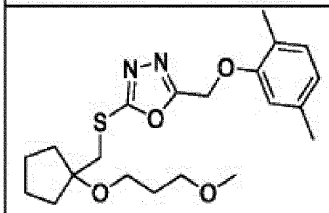
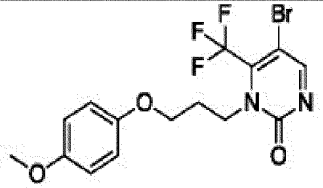
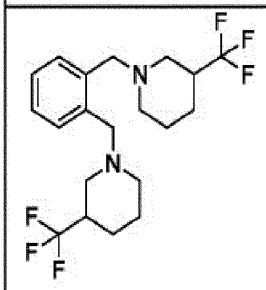
40

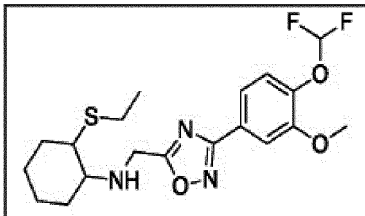
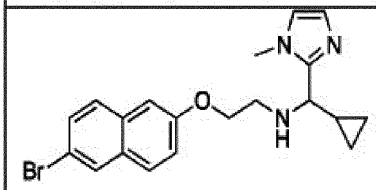
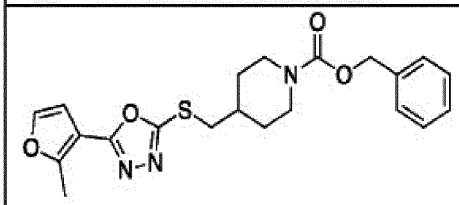
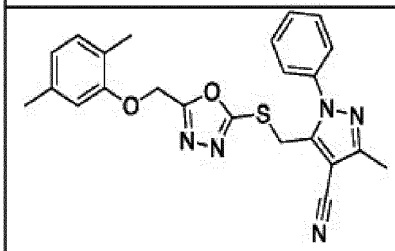
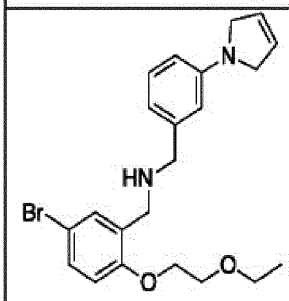
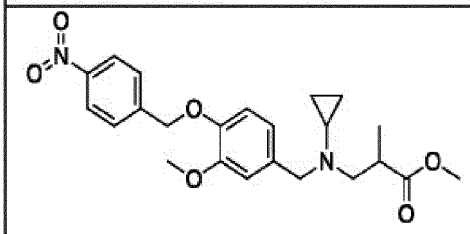
50

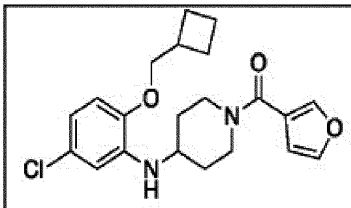
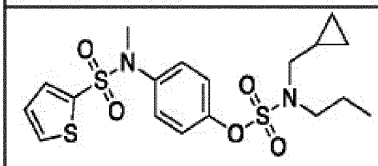
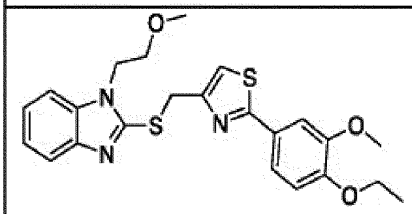
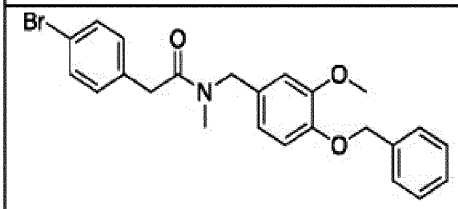
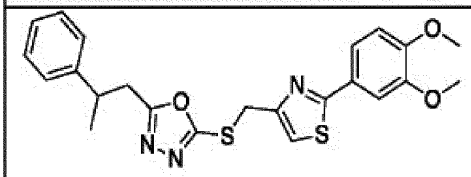
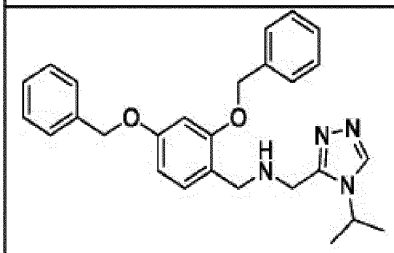
				B			
				A			
				B			
				B			
				A			
				B			

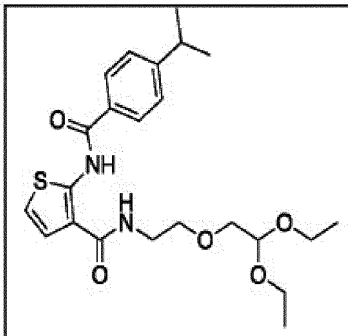
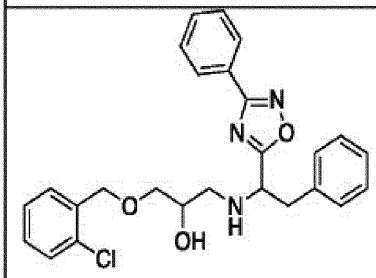
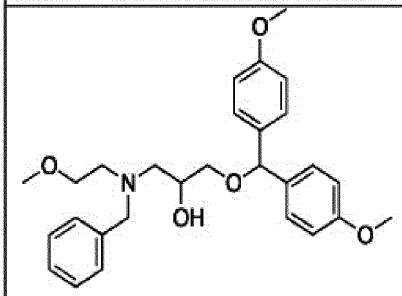
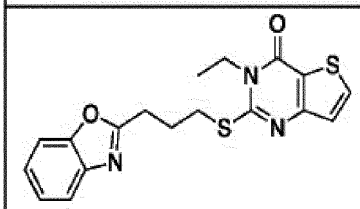
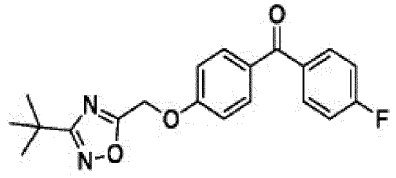
				B			
				B			
				A			
				B			
				A			
				B			

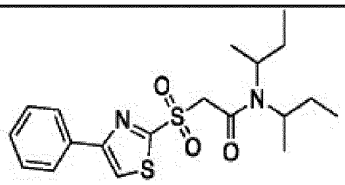
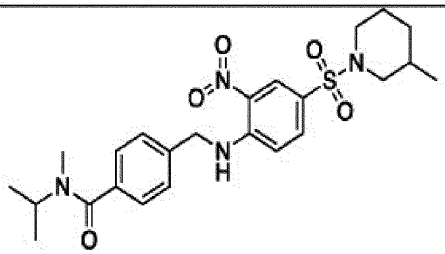
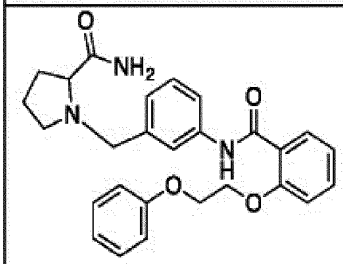
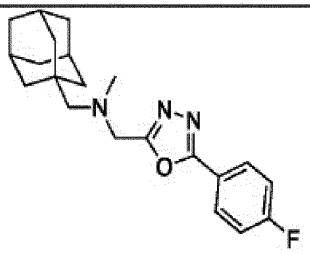
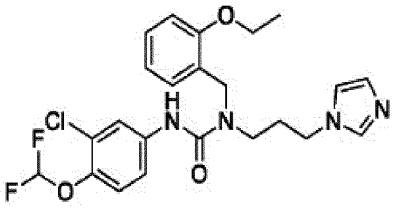
				A			
				B			
				B			
				C			
				B			
				B			
				B			

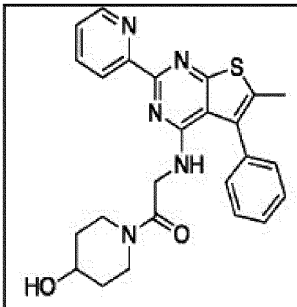
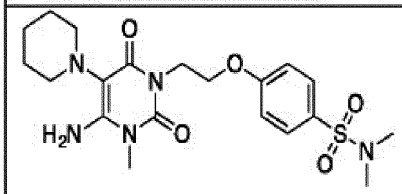
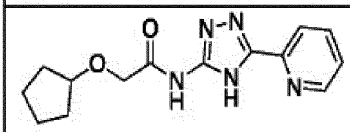
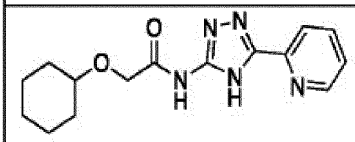
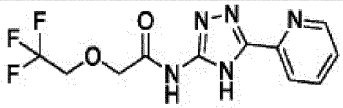
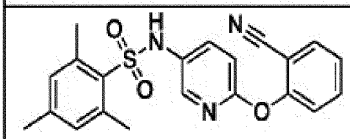
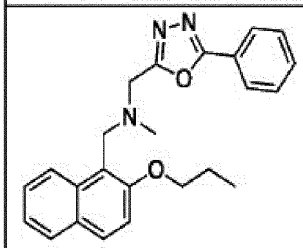
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

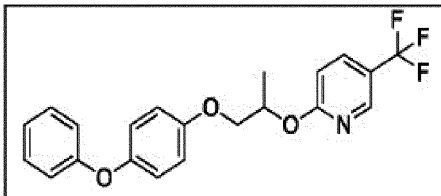
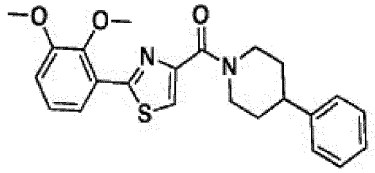
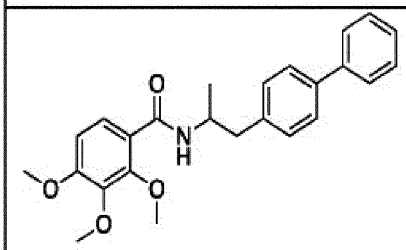
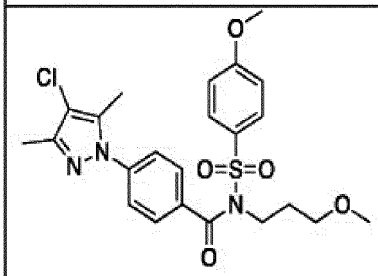
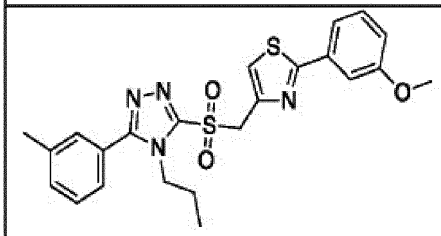
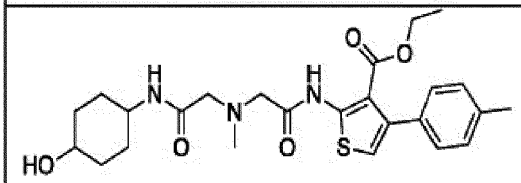
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

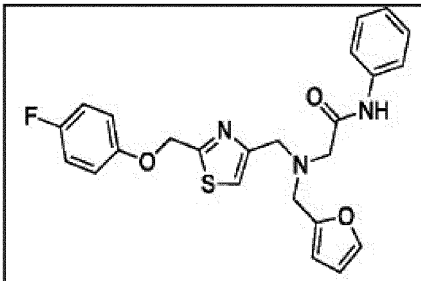
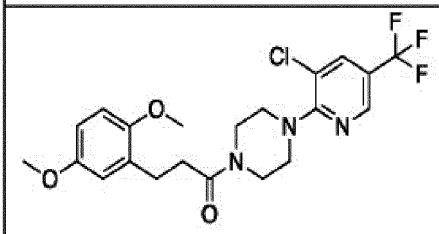
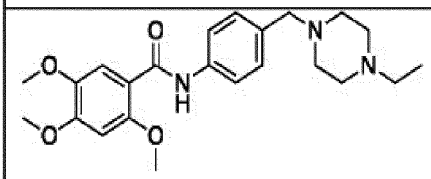
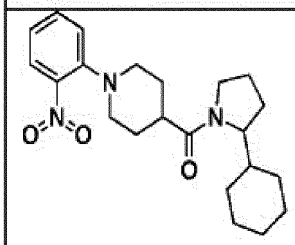
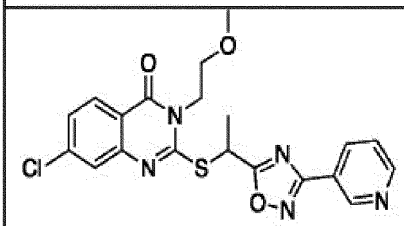
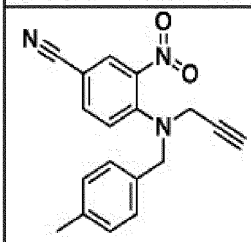
				B			
				B			
				B			
				A			
				B			
				A			

				A			
				B			
				A			
				A			
				B			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				A			
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			

				C			
				B			
				B			
				B			
				C			
				B			

				B			
				B			
				A			
				A			
				B			
				A			

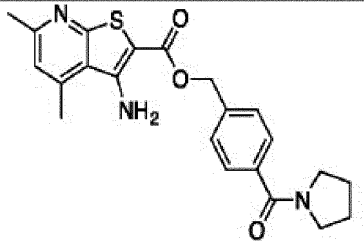
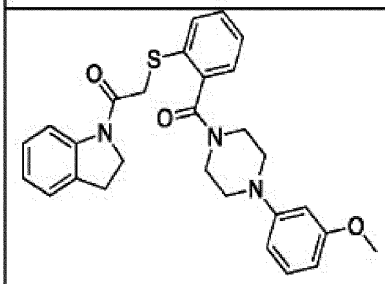
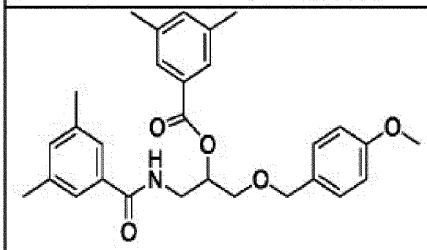
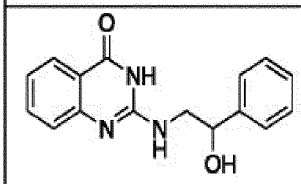
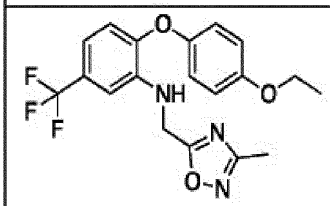
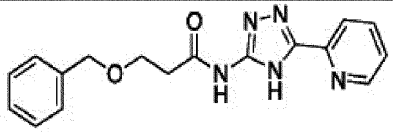
10

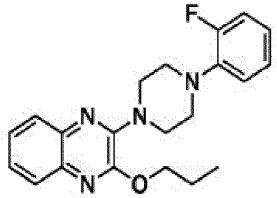
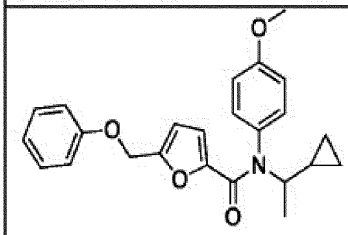
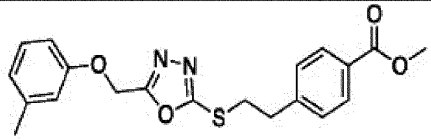
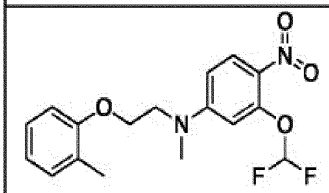
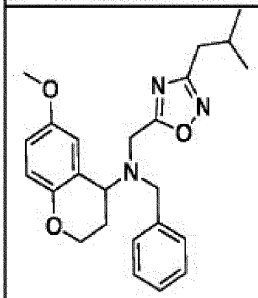
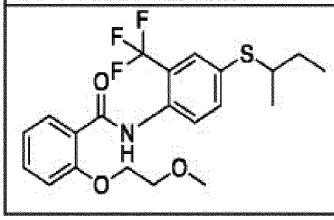
20

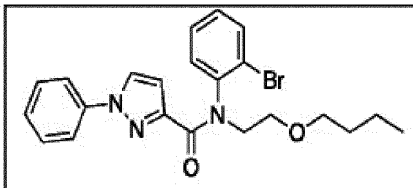
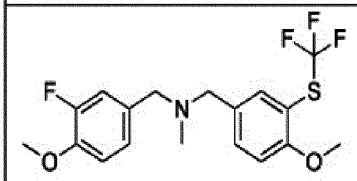
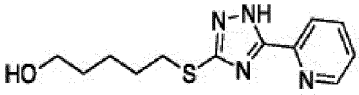
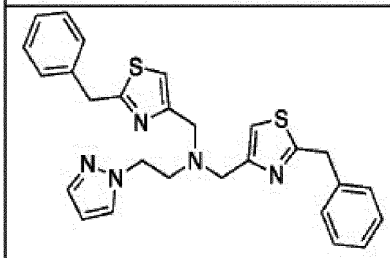
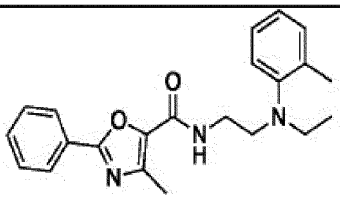
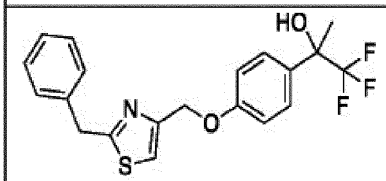
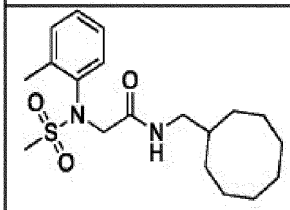
30

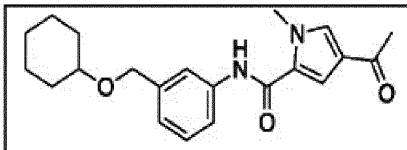
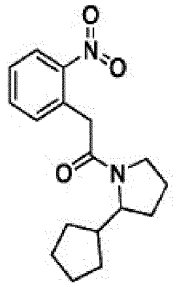
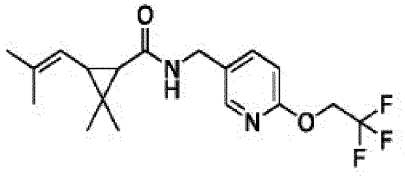
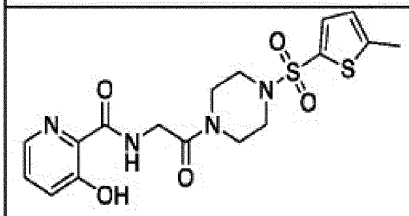
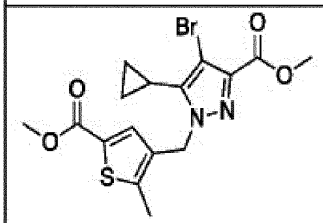
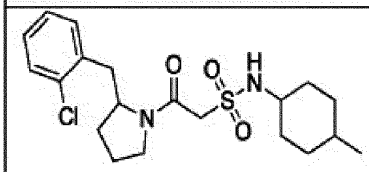
40

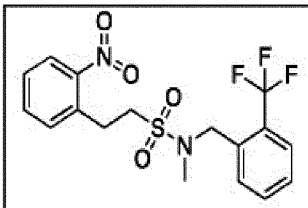
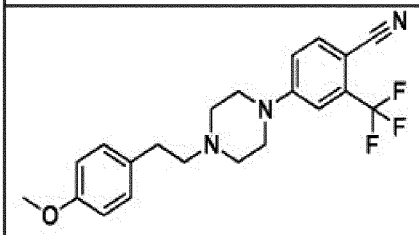
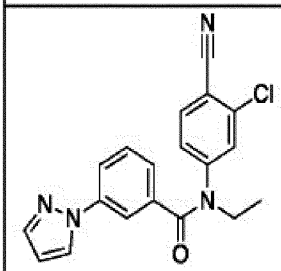
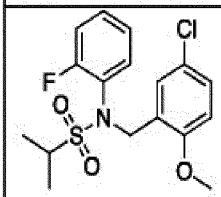
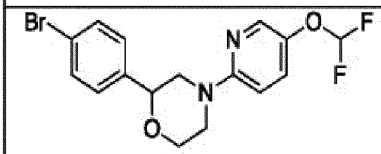
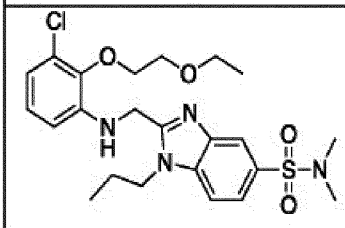
50

				A			
				A			
				B			
				A			
				C			
				C			

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				C			
				A			
				C			
				B			
				A			

				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

				B			
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			

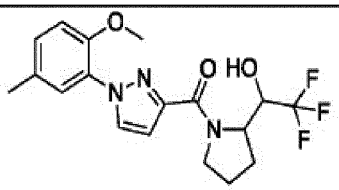
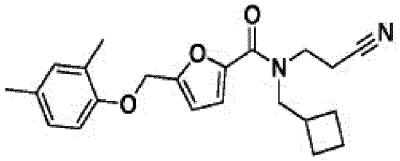
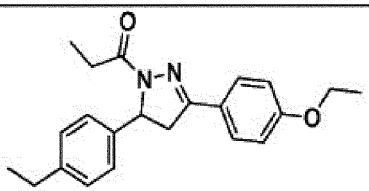
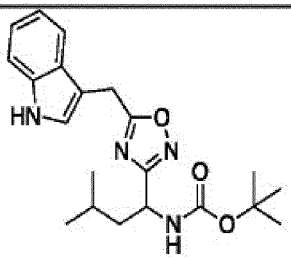
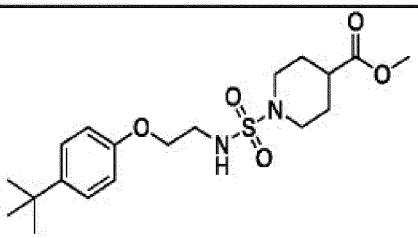
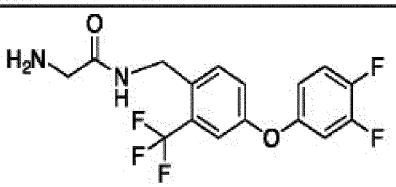
10

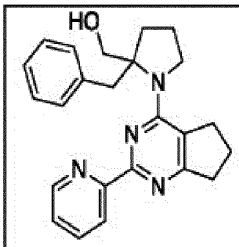
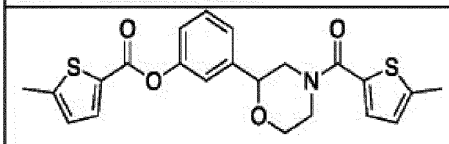
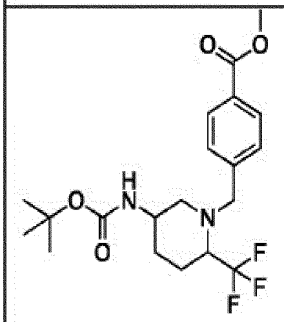
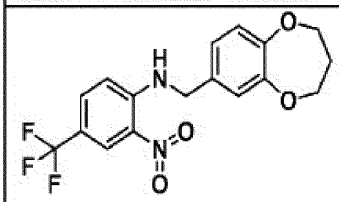
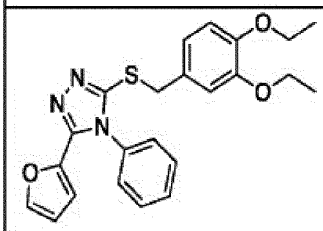
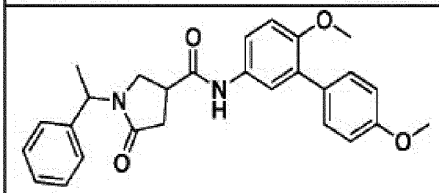
20

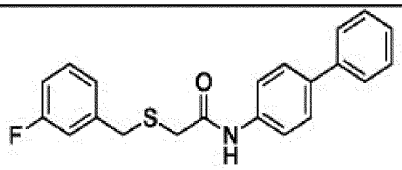
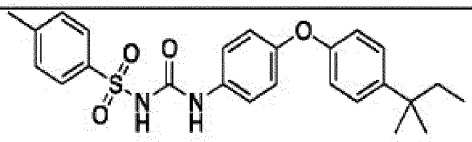
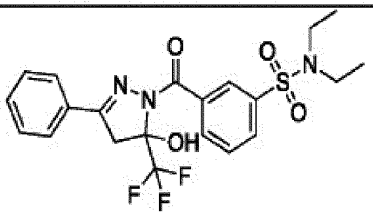
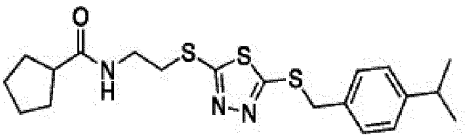
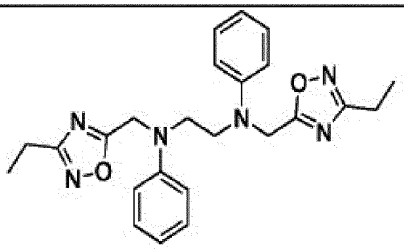
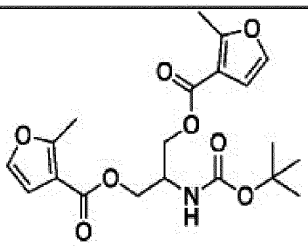
30

40

50

				A			
				C			
				B			
				A			
				B			
				A			

				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				A			

				B			
				C			
				B			
				C			
				C			
				B			

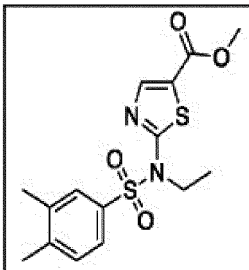
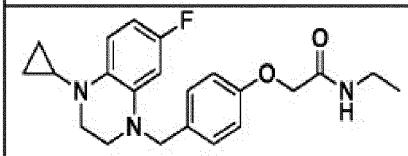
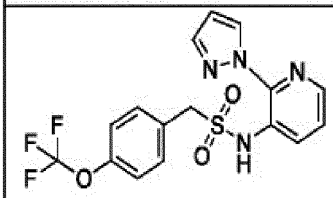
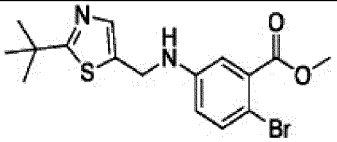
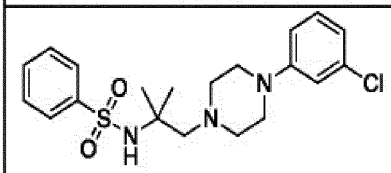
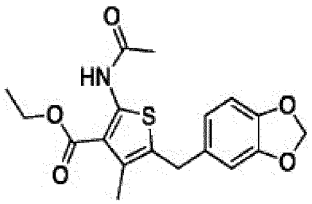
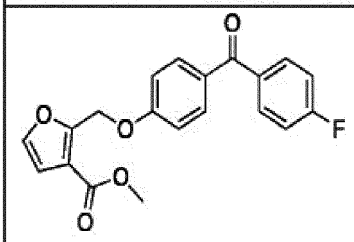
10

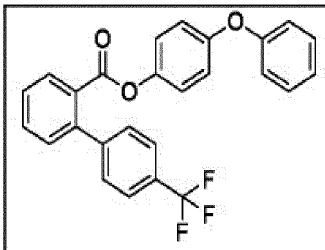
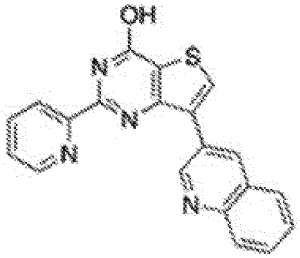
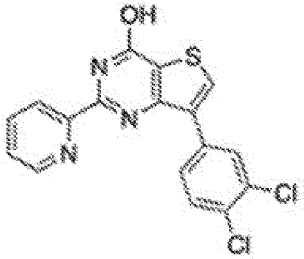
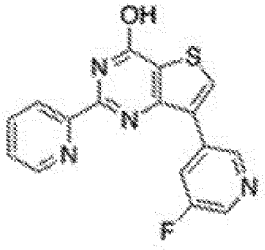
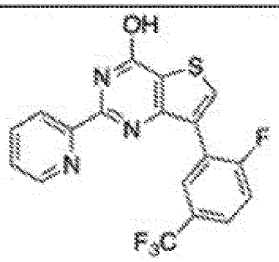
20

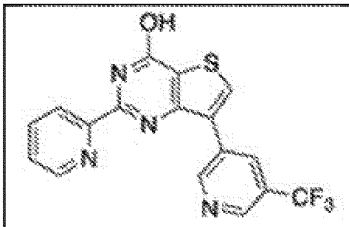
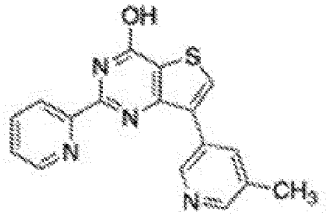
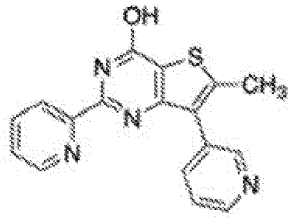
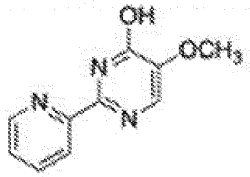
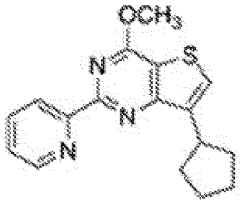
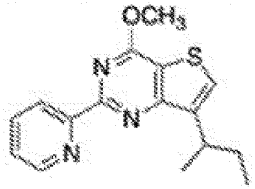
30

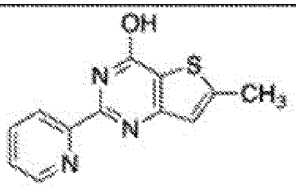
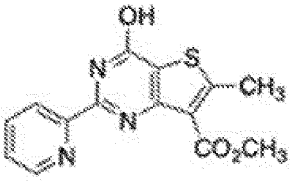
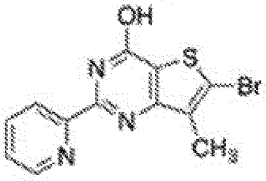
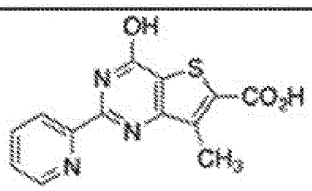
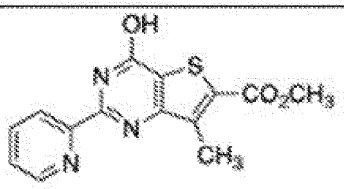
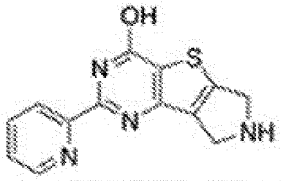
40

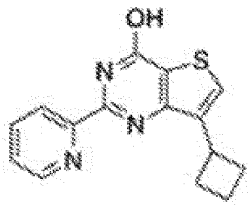
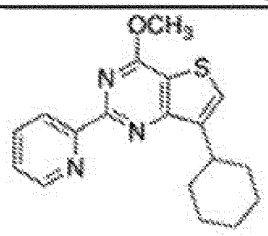
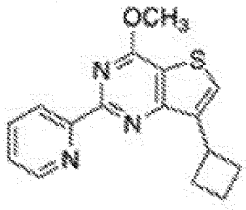
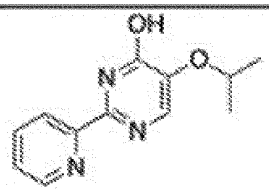
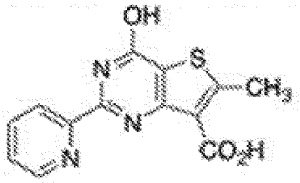
50

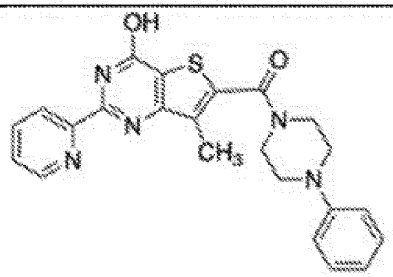
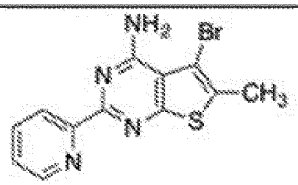
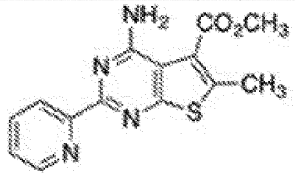
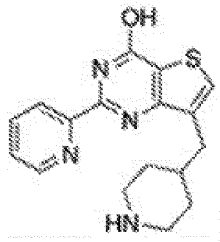
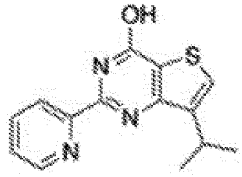
				C			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				C			

				B			
				B	B	C	
				B	A	B	
				A	A	A	
				A	A	A	

				A	0	A	
				B	B	B	
	C	B	B	B	C	C	
	C	D	B	C	D	C	
	B	B	B	C	C	D	
	B	B	B	C	C	C	

				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	C	
	B	A	A	C	C	C	
				B	C	C	
 HCl				C	D	D	

 HCl	C	B	B	C	C	C	
				A	0	A	
	A	B	A	C	C	D	
	C	C	B	C	D	C	
				B	B	B	

				C	C	C	
				B	B	B	
				C	B	B	
 2 HCl				C	C	C	
 HCl	C	C	C	C	C	C	

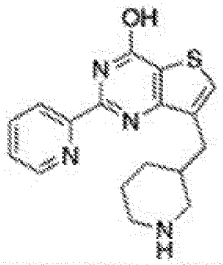
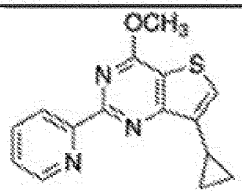
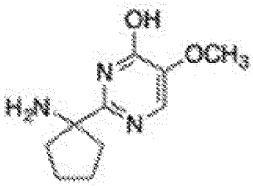
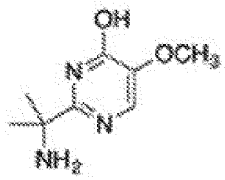
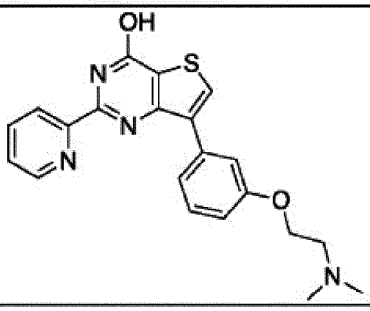
10

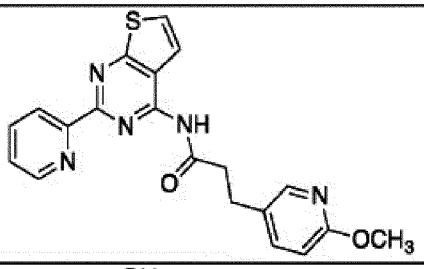
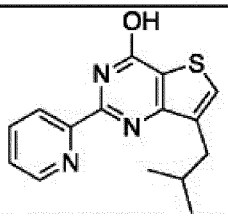
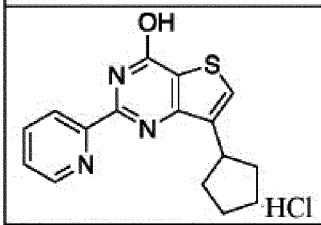
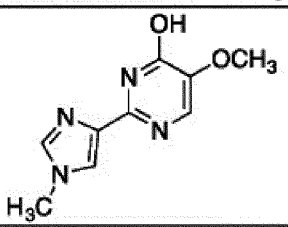
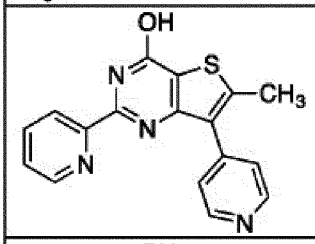
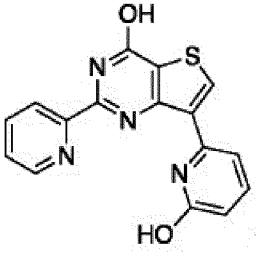
20

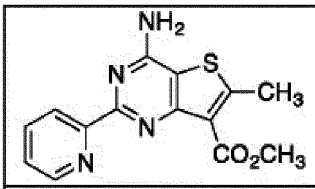
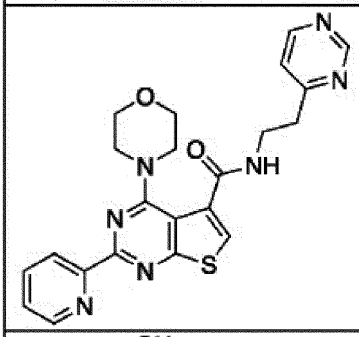
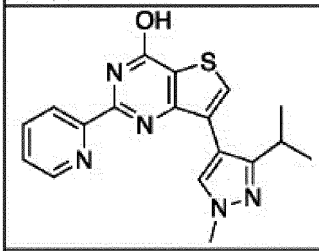
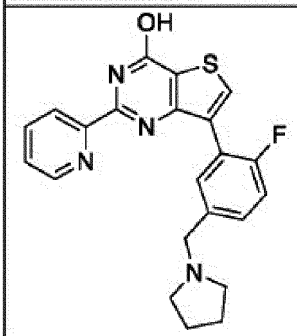
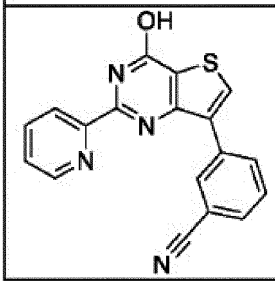
30

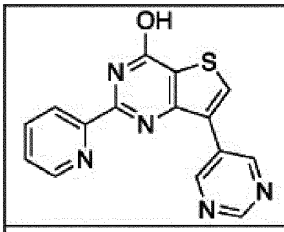
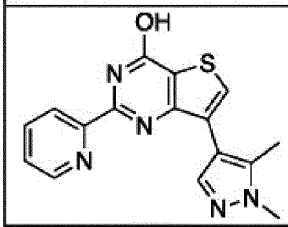
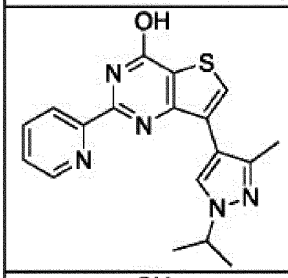
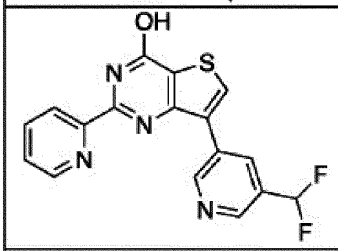
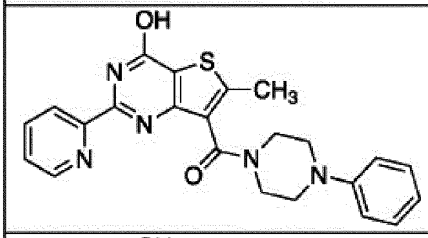
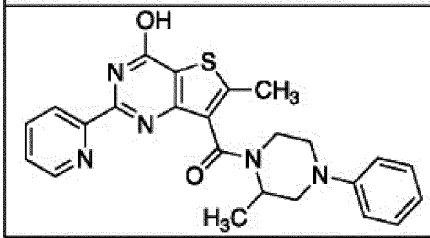
40

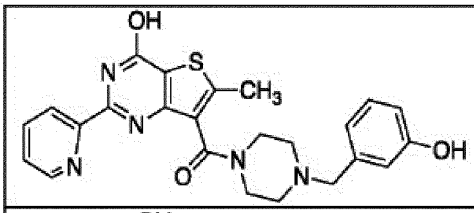
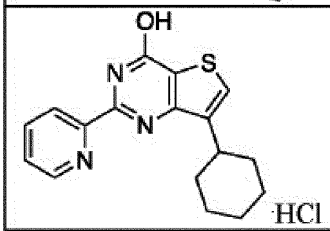
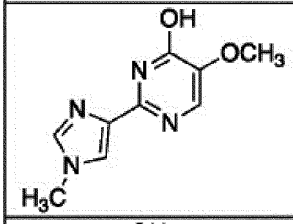
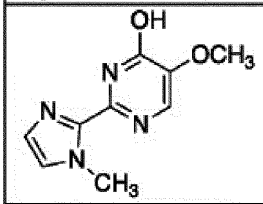
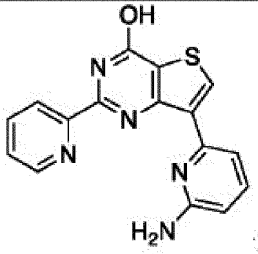
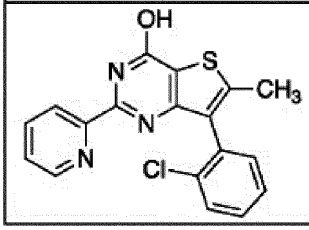
50

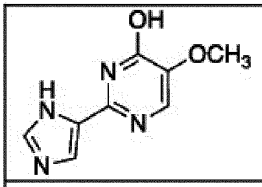
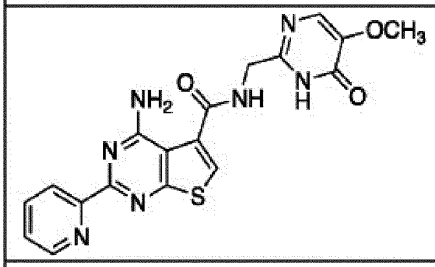
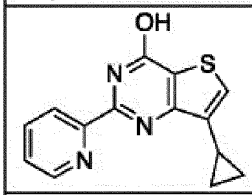
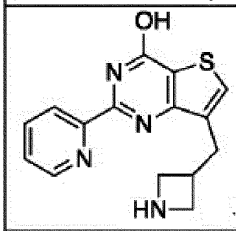
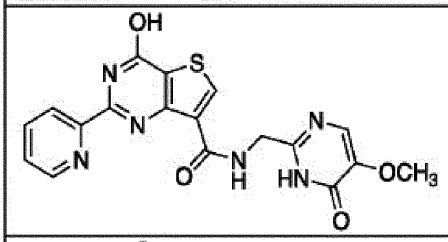
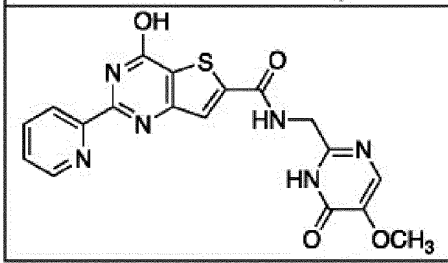
 2 HCl				B	C	C	
				A	0	0	
 HCl				A	A	0	
 HCl				A	A	0	
	D	C	C	D	D	D	

	C	B	B	C	C	D	
	C	B	B	C	C	D	
	C	B	B	C	C	C	
	C	C	B	C	C	D	
	C	B	A	C	B	C	
	B	B	C	C	C	D	

				C	C	D	
				B	B	C	
				C	C	C	
	D	C	B	C	C	D	
				A	A	B	

				A	A	B	
				C	C	D	
	C	B	B	C	C	C	
				A	A	A	
				B	C	C	
	C	C	B	C	C	C	

	B	A	A	C	C	C	
				B	B	C	
	C	C	B	C	C	D	
	D	C	C	D	D	D	
	C	B	C	C	C	D	
	C	A	A	C	C	D	

	C	C	C	C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	B	B	A	B	
				B	C	C	
				A	B	0	
				B	C	C	

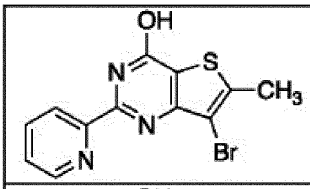
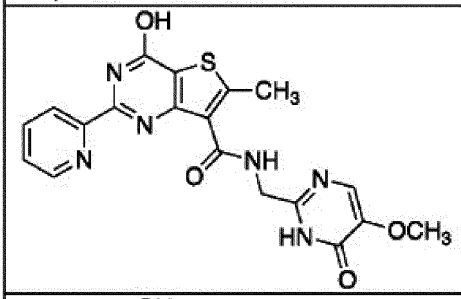
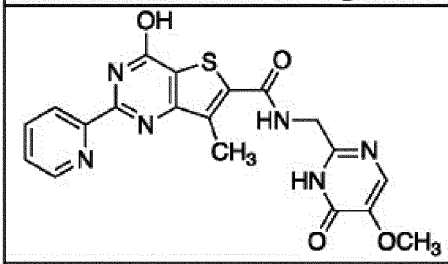
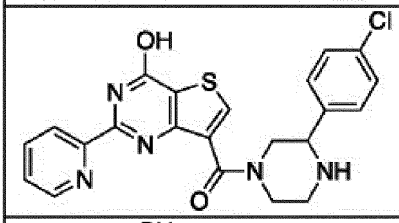
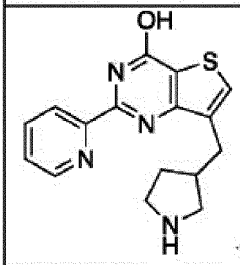
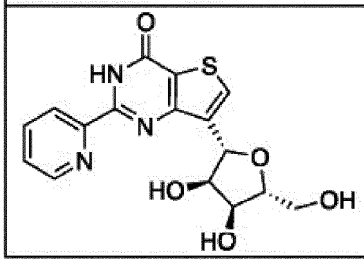
10

20

30

40

50

				B	B	A	
				0	A	0	
				A	B	0	
				B	C	C	
	C	C	B	C	C	C	
	B	C	B	B	B	C	

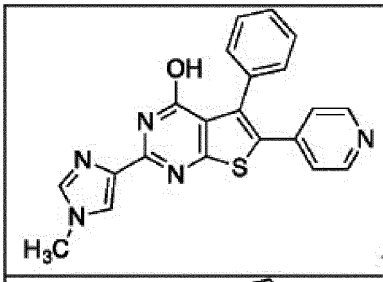
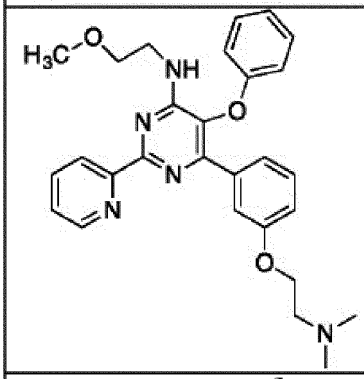
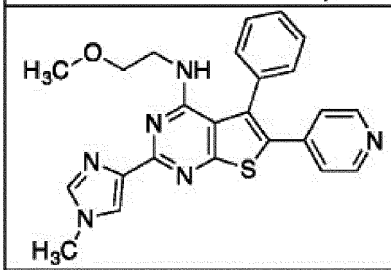
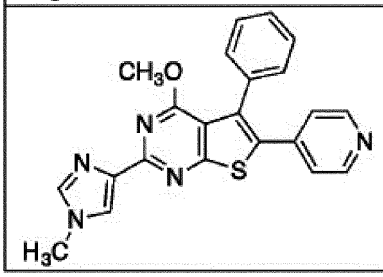
10

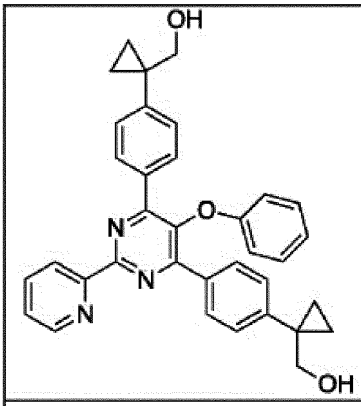
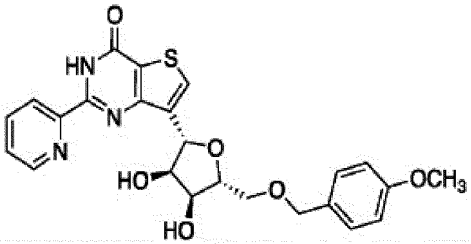
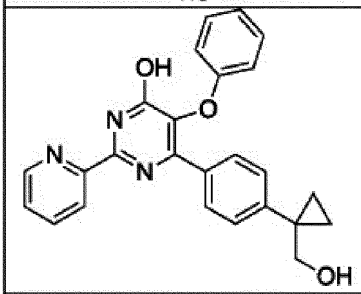
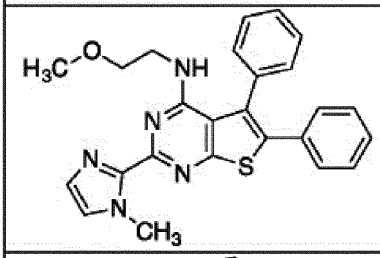
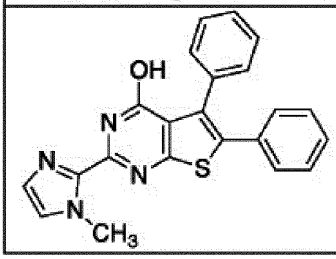
20

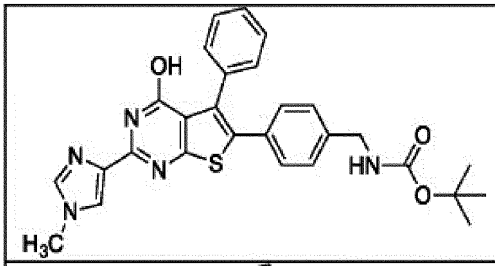
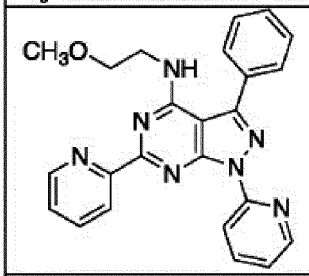
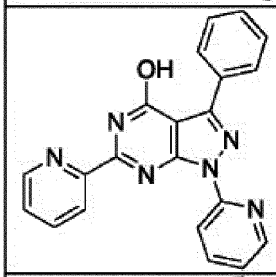
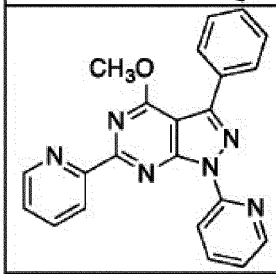
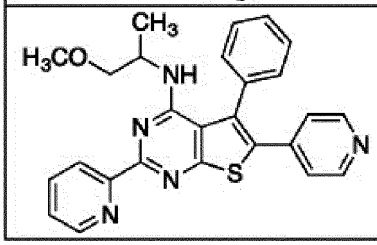
30

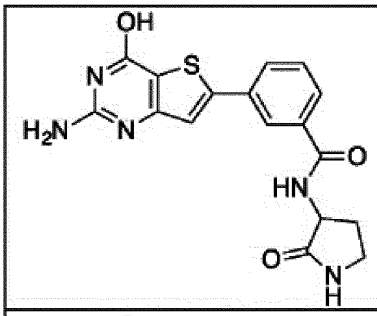
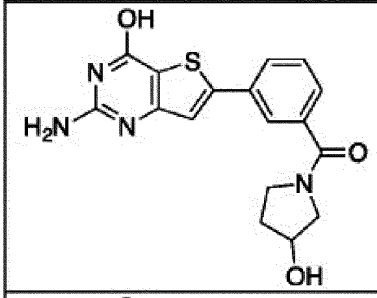
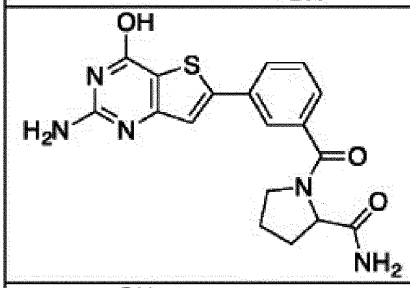
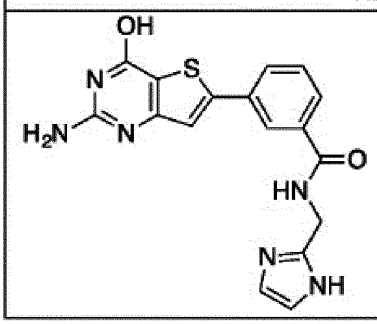
40

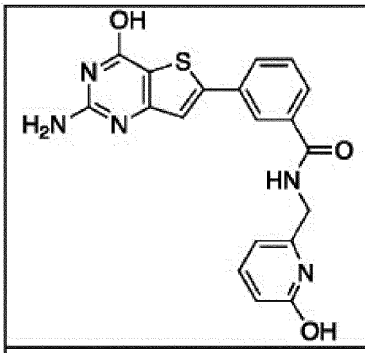
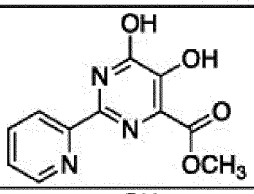
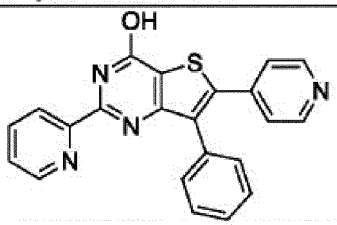
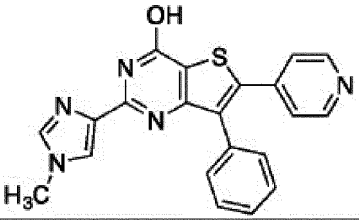
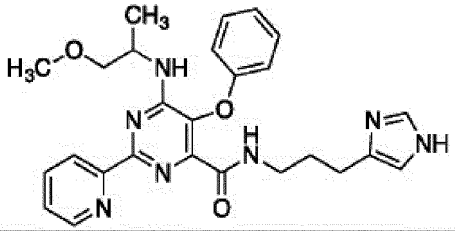
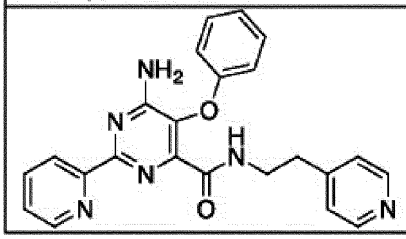
50

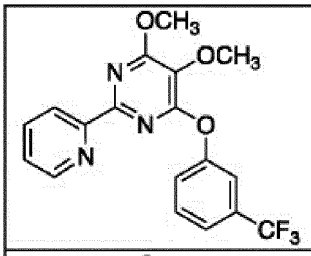
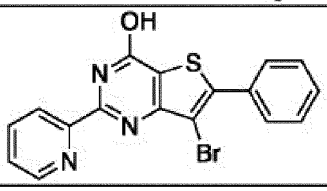
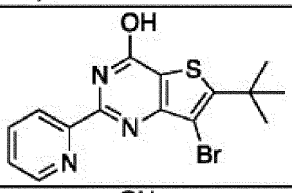
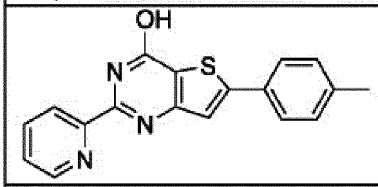
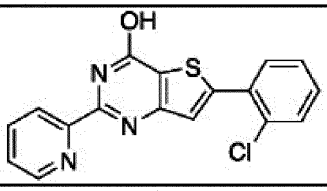
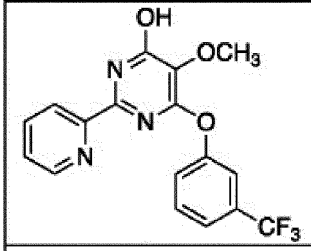
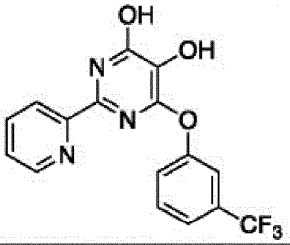
 ·2HCl				A	A	A	
				A	A	A	
	C	C	C	D	C	D	
	B	B	A	B	A	B	

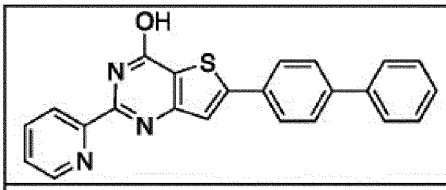
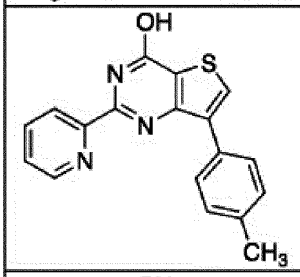
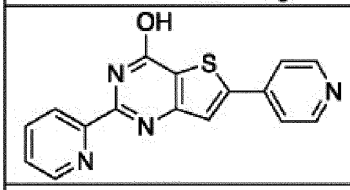
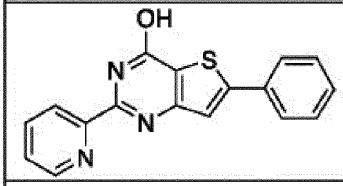
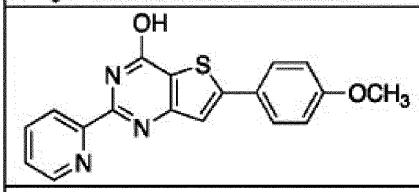
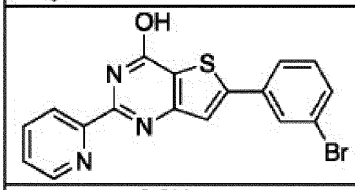
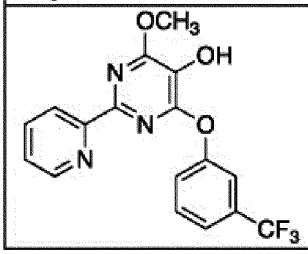
				A	A	A	
	B	B	A	B	C	C	
	B	C	A	C	D	D	
	D	C	A	C	C	C	
				A	A	A	

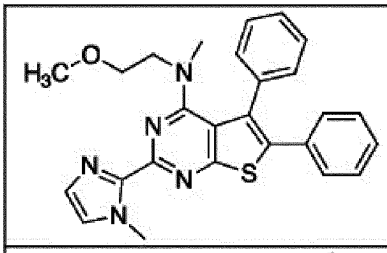
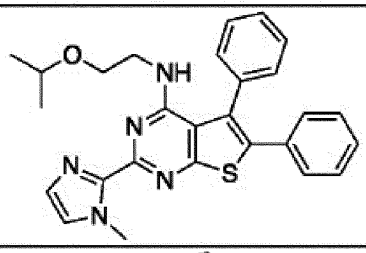
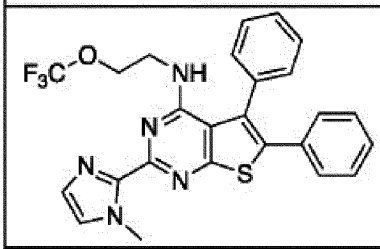
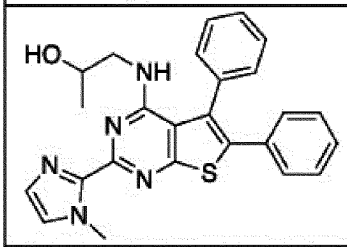
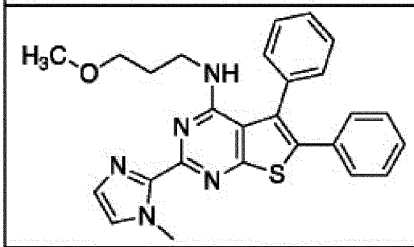
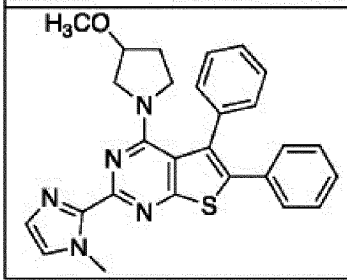
				A	A	A	
	C	C	C	C	D	C	
	C	C	B	C	C	C	
	C	C	B	C	B	C	
	B	C	B	C	B	C	

				A	A	0	
				A	A	A	
				0	A	A	
				0	A	0	

				0	A	0	
				C	D	C	
				0	0	C	
				0	A	A	
				A	A	A	
				B	A	B	

				A	0	0	
				0	A	A	
				B	B	C	
				0	A	0	
				A	B	C	
	D	B	B	C	D	C	
	C	C	A	C	D	C	

				A	A	A	
				A	A	A	
	C	B	C	C	B	B	
	C	B	C	C	B	B	
				A	A	A	
				B	A	B	
	C	B	A				

	C	B	C				
	C	C	C				
	B	A	B				
	A	A	A				
	C	C	C				
	C	A	B				

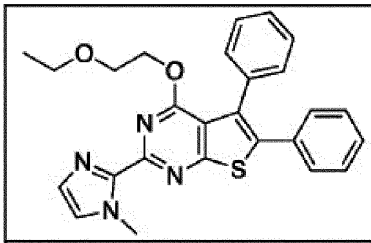
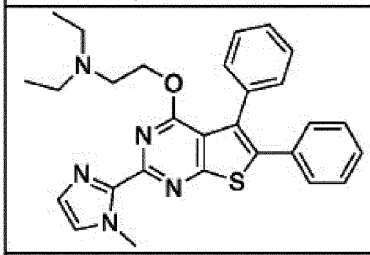
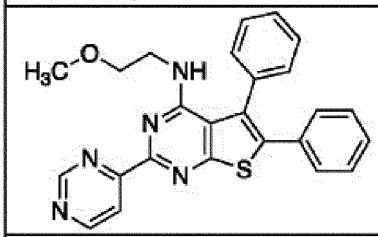
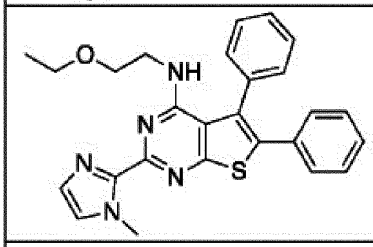
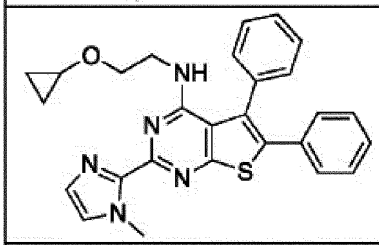
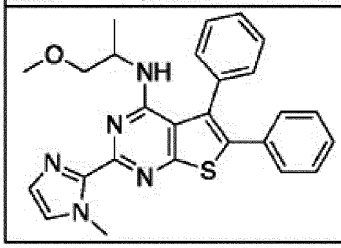
10

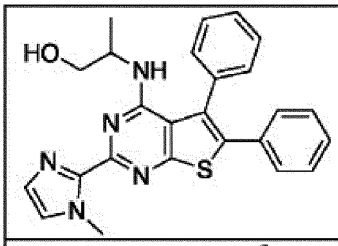
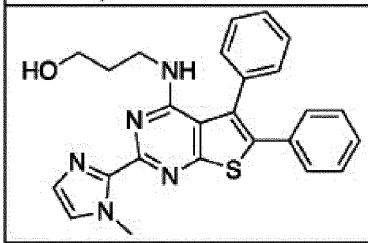
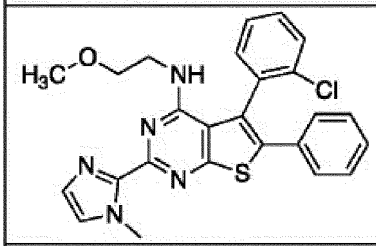
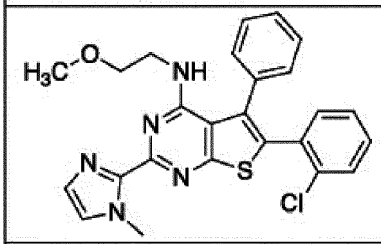
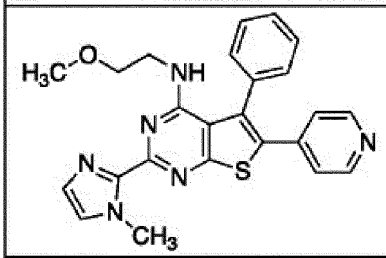
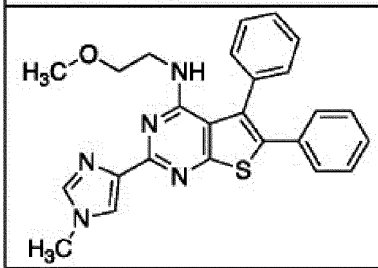
20

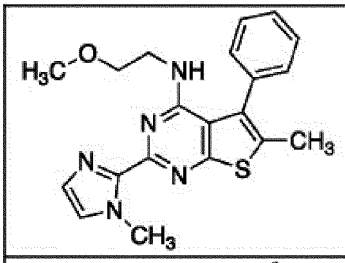
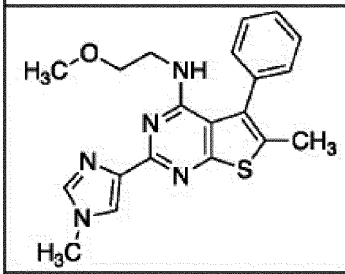
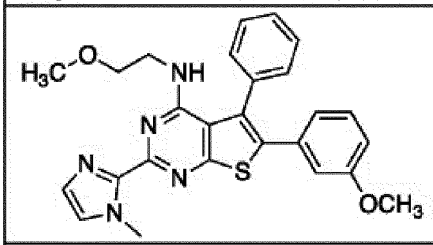
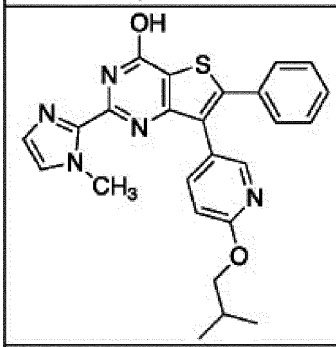
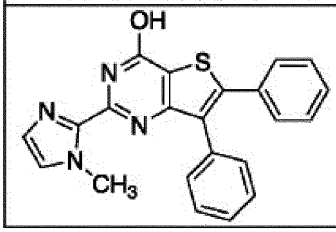
30

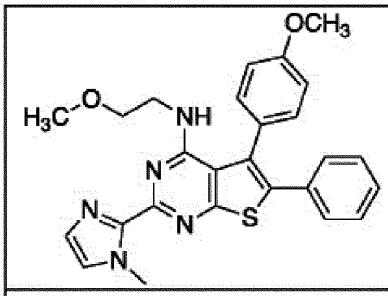
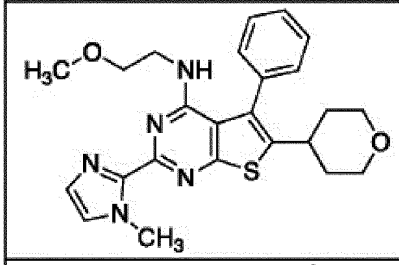
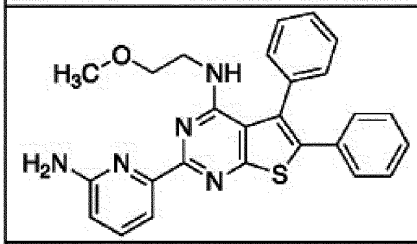
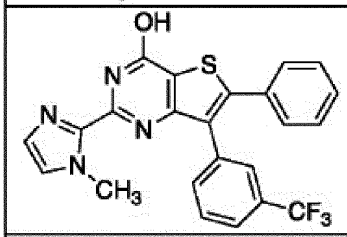
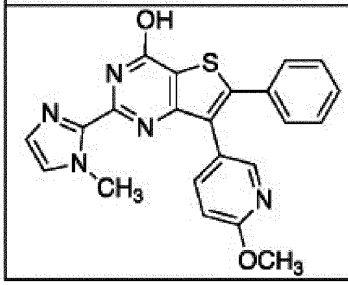
40

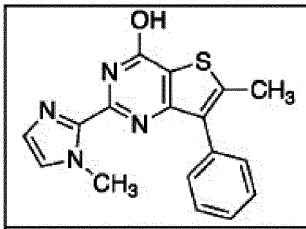
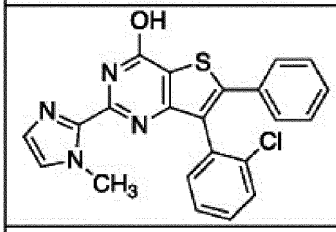
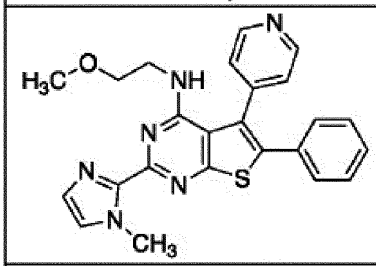
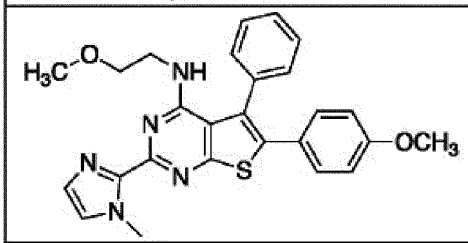
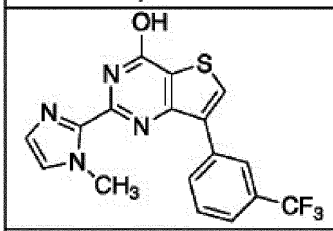
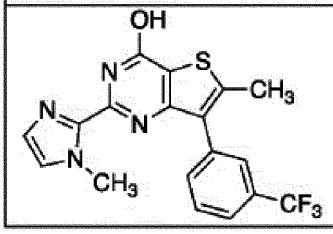
50

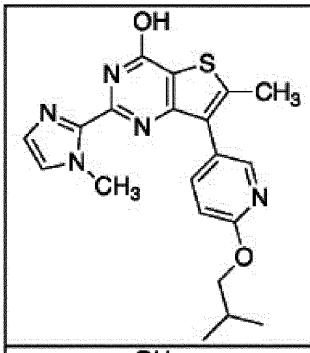
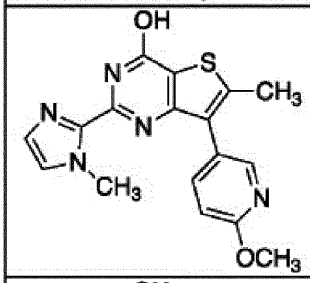
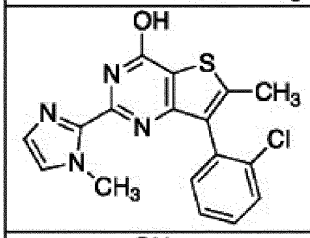
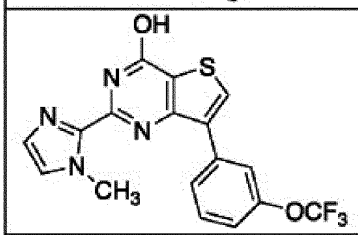
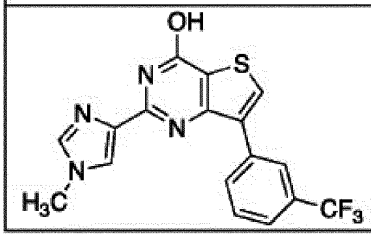
	A	0	B				
	B	B	C				
	0	A	A				
	C	C	C				
	A	B	B				
	A	A	A				

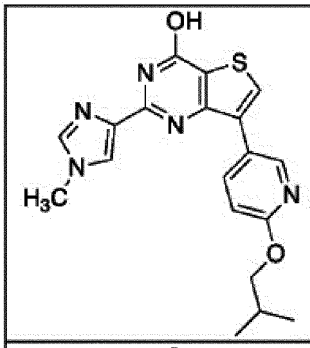
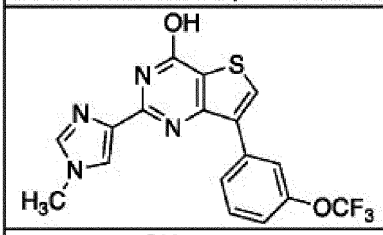
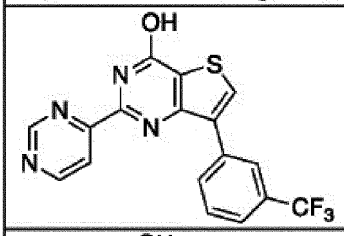
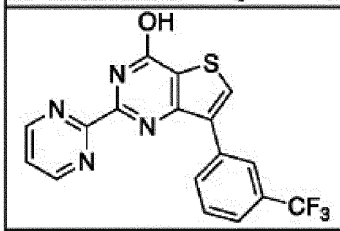
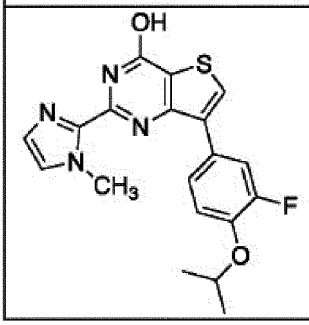
	A	B	0				
	C	B	B				
	B	B	A				
	A	A	A				
	C	C	D				
	B	B	C				

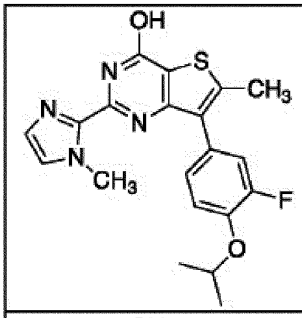
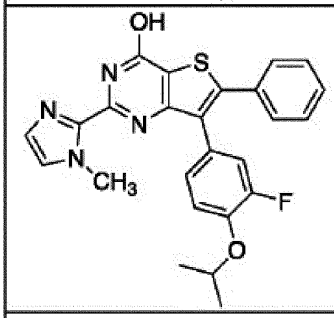
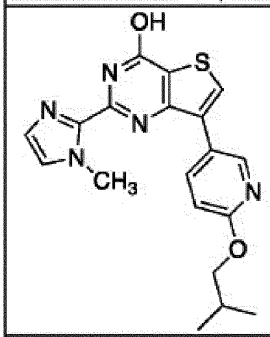
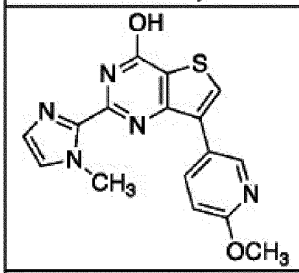
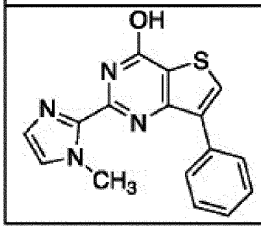
	C	C	C				
	B	B	C				
	B	A	B				
	C	B	C				
	0	0	A				

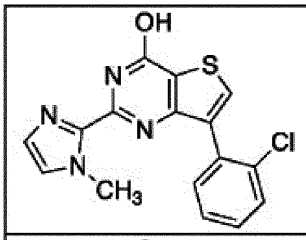
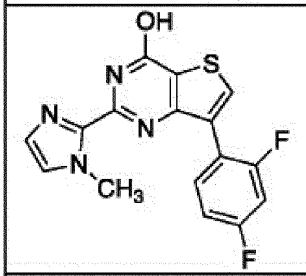
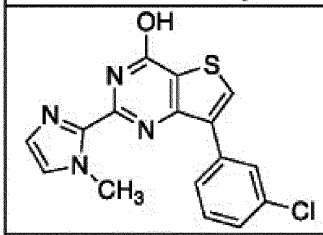
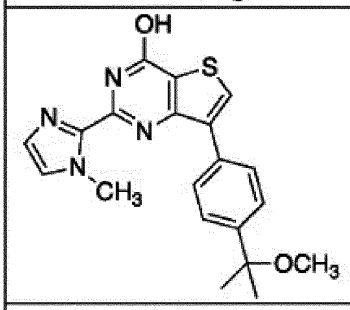
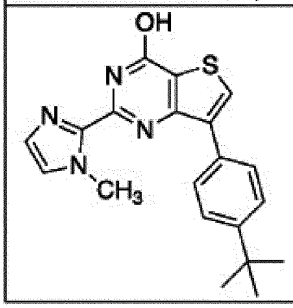
	B	B	B				
	C	B	C				
	0	A	0				
	0	0	A				
	A	A	A				

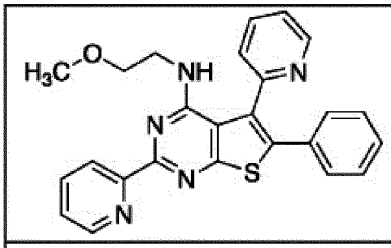
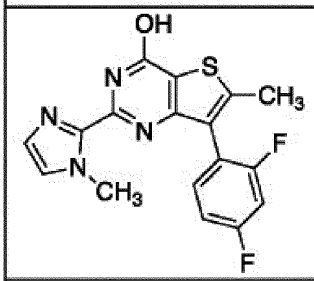
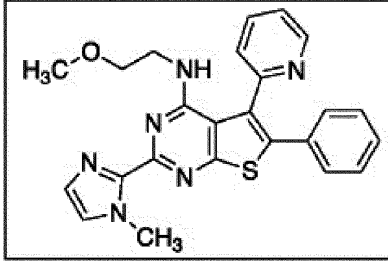
	B	B	B				
	C	C	B				
	C	B	C				
	B	A	A				
	B	A	B				
	A	A	A				

	A	A	A				
	A	A	A				
	B	A	B				
	C	A	B				
	B	B	C				

	A	B	B				
	B	A	B				
	A	B	B				
	B	B	C				
	B	B	B				

	C	A	B				
	B	A	B				
	D	B	B				
	C	B	B				
	C	B	B				

	B	B	B				
	B	A	A				
	B	B	B				
	B	0	B				
	A	B	A				

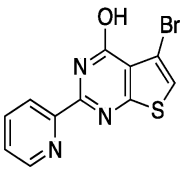
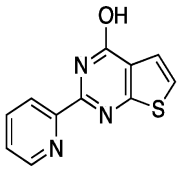
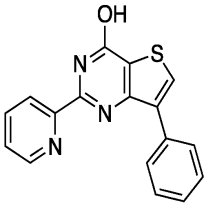
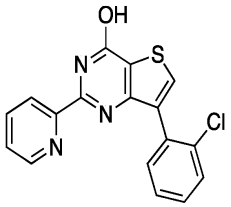
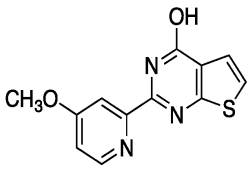
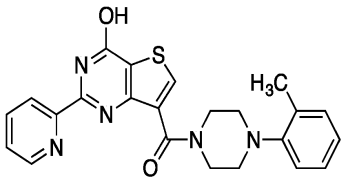
	A	A	0				
	A	A	A				
	B	B	C				

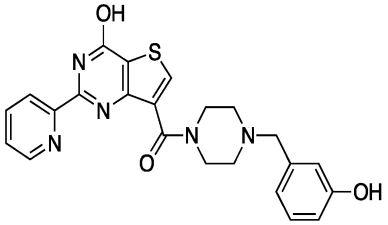
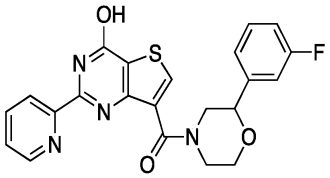
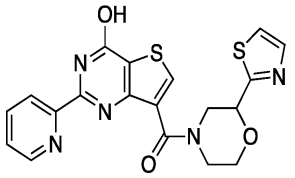
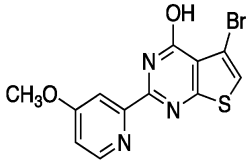
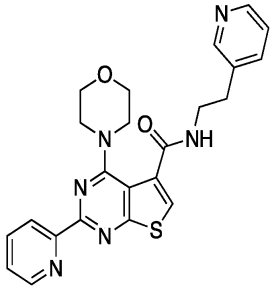
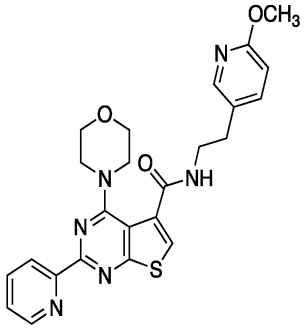
Ａ＝１～２５％の阻害、Ｂ＝２５～５０％の阻害、Ｃ＝５１～７５％の阻害、Ｄ＝７６～１００％の阻害。
Ｅ＝＞３０μＭのＩＣ$_{50}$、Ｆ＝１１～３０μＭのＩＣ$_{50}$、Ｇ＝５～１０μＭのＩＣ$_{50}$、Ｈ＝＜５μＭのＩＣ$_{50}$。

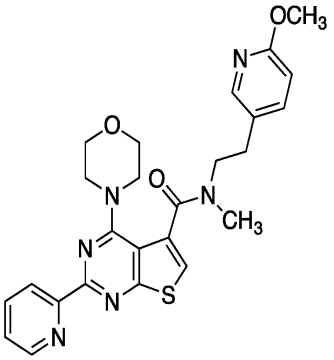
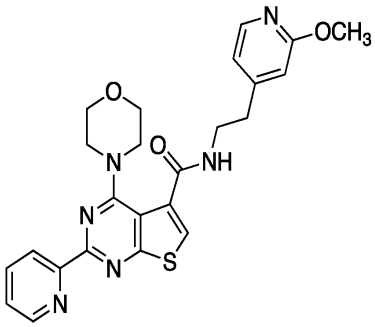
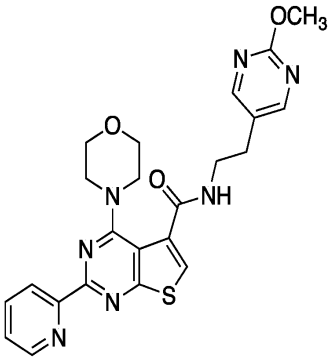
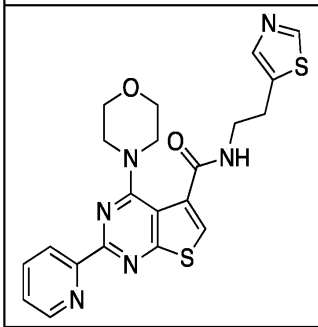
【１０２４】
実施例６
Ｒａｃ及びＲｈｏ阻害アッセイ
実施例５に記載のアッセイ条件下でＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質をＲａｃ－１またはＲｈｏ－Ａのいずれかで置換することによってそれぞれＲａｃ－１及びＲｈｏ－Ａ阻害を各々決定した。
【１０２５】
表８は、上述したスクリーニングアッセイで試験した選択された化合物の阻害データを示している。

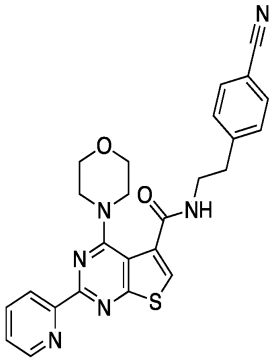
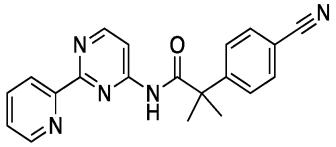
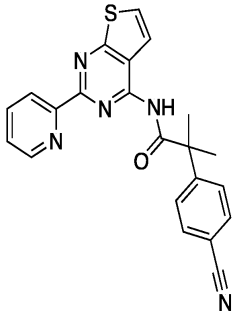
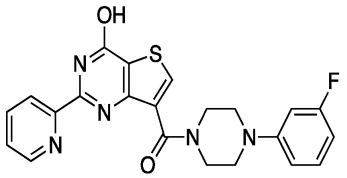
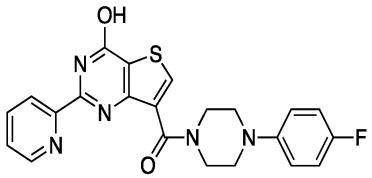
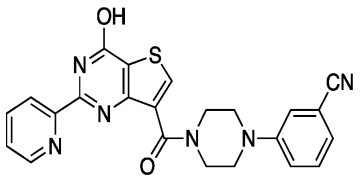
【表８】

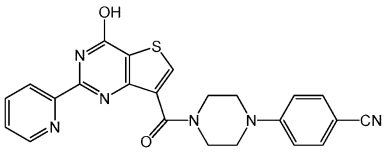
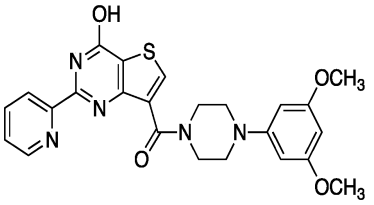
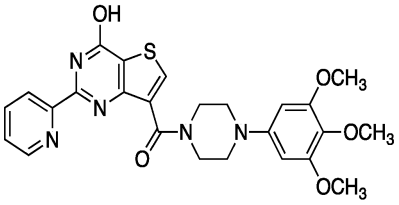
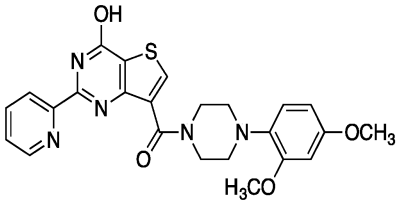
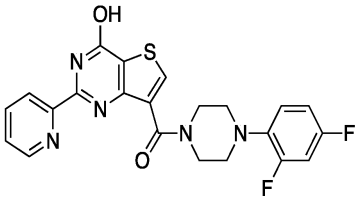
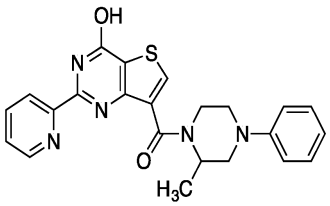
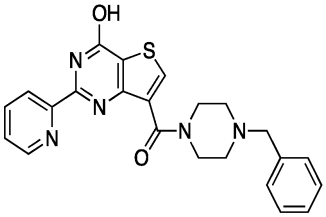
表８：Ｋ－Ｒａｓ　Ｇ１２Ｄ変異体、Ｒａｃ－１及びＲａｃ－Ａタンパク質の２０μＭでの阻害％

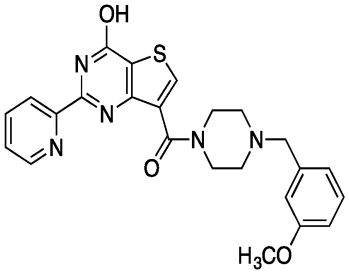
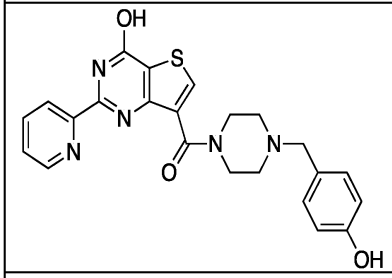
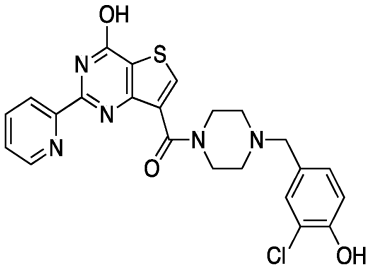
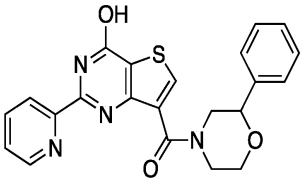
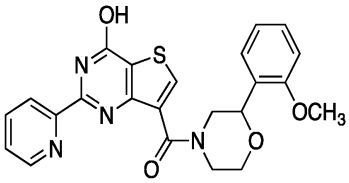
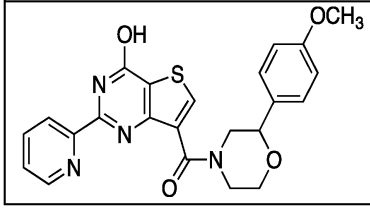
構造	KRas G12D 阻害%	KRas G12D Q61H 阻害%	Rac-1 阻害%	Rho-A 阻害%
	C	C	D	D
	B	C	D	D
		B	C	C
	B	C	D	D
	C	C	D	C
		B	D	D

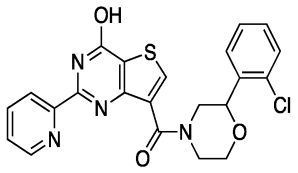
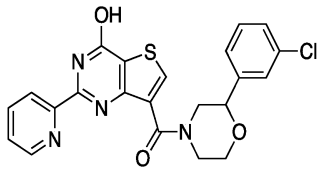
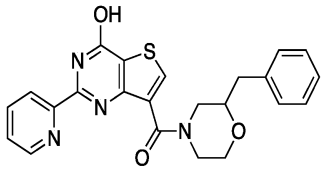
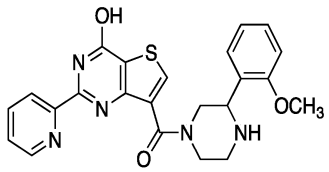
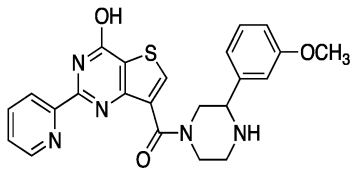
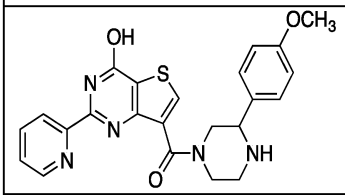
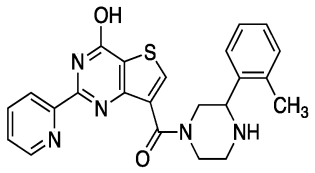
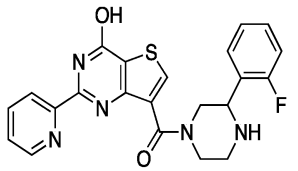
		D	D	D
		B	B	A
		B	D	D
		B	B	B
		A	C	C
		B	C	C

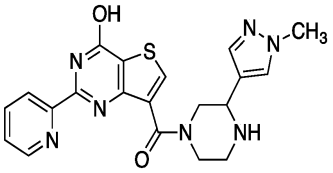
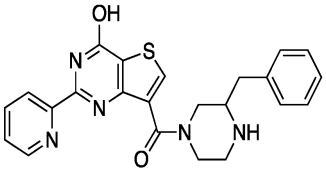
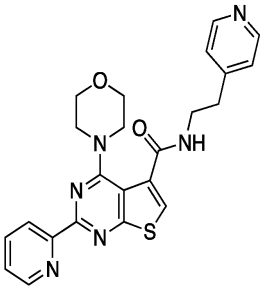
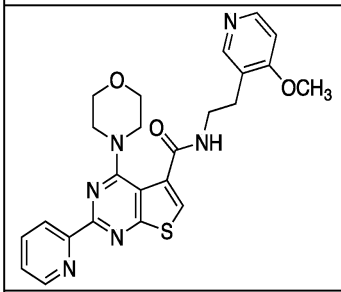
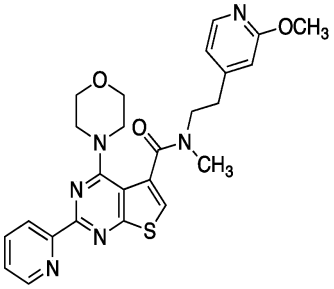
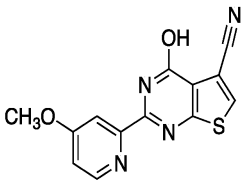
		0	B	B
		A	C	B
		A	C	C
		A	C	B

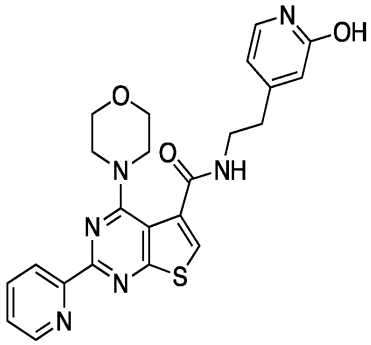
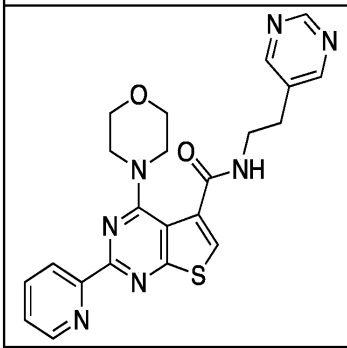
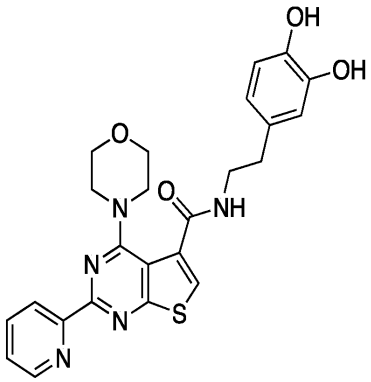
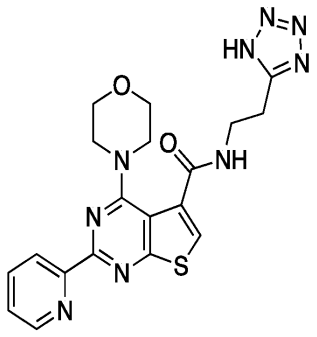
		A	B	B
		A	C	B
		0	D	C
		B	D	D
		0	C	C
		A	C	C

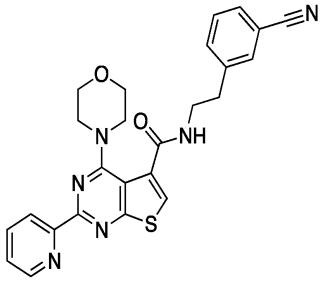
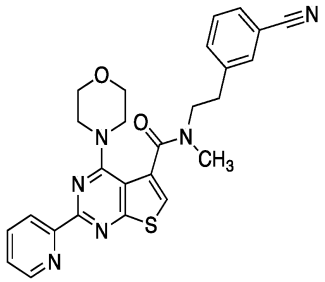
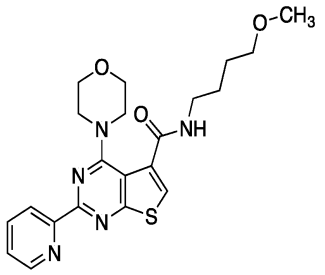
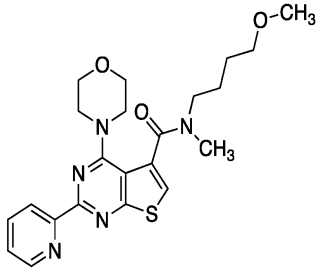
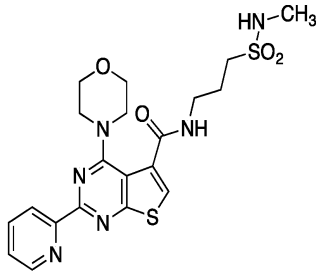
		0	C	C
		0	B	B
		0	A	B
		B	D	C
		C	D	C
	D	C	D	D
		B	C	D

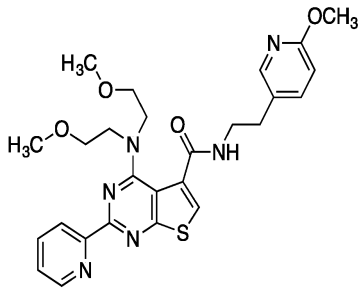
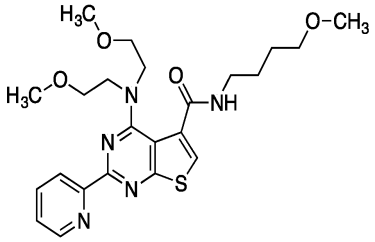
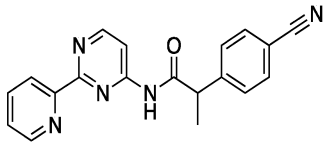
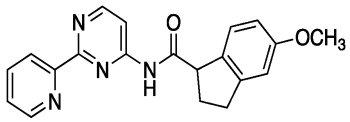
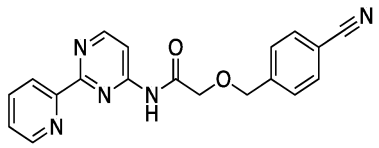
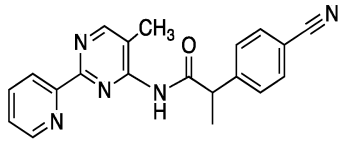
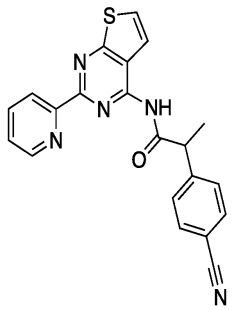
	D	B	D	D
		A	C	B
		B	D	D
		A	B	C
		C	D	D
		B	B	B

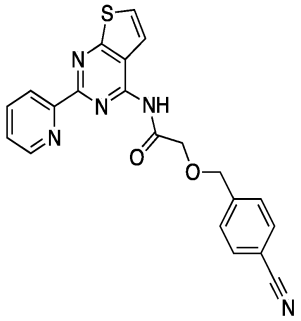
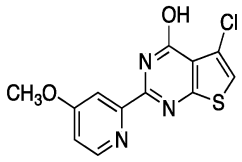
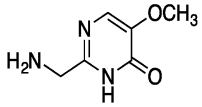
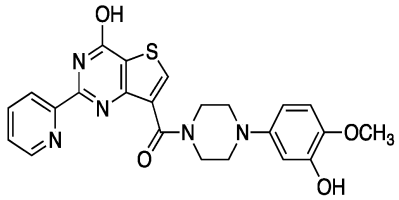
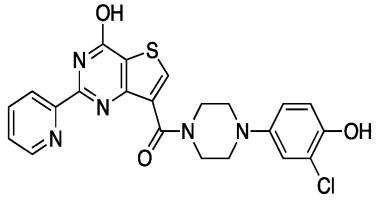
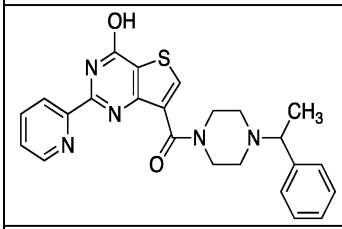
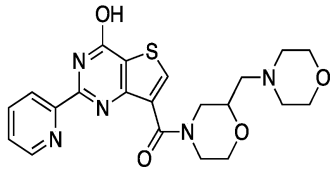
	B	C	C	D
		A	A	C
		B	D	D
		B	A	D
	C	B	D	D
		A	D	D
		B	D	D
		B	D	D

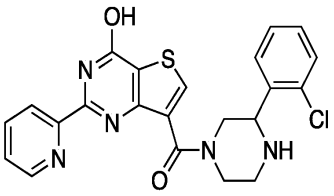
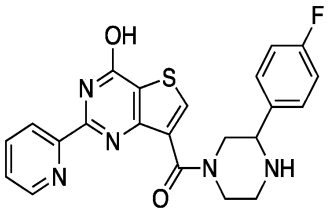
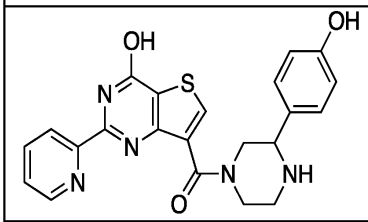
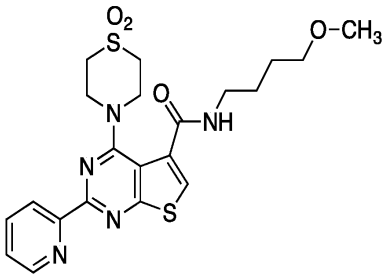
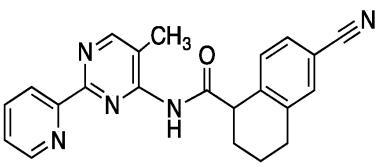
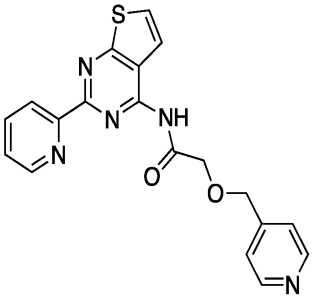
		A	D	D
		B	D	D
		0	D	C
		A	C	B
		0	D	C
		0	C	B

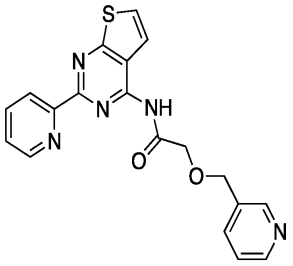
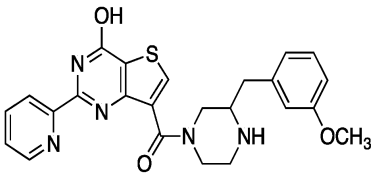
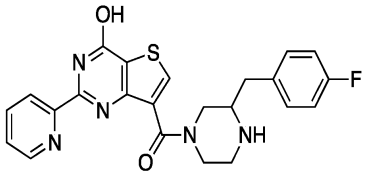
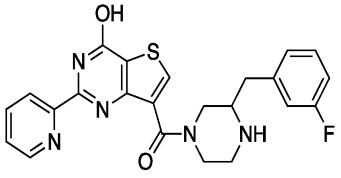
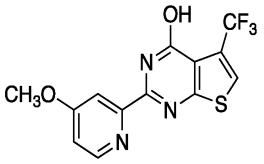
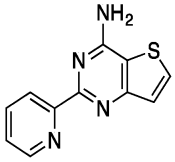
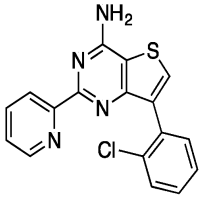
		A	B	B
		A	C	C
		0	B	B
		A	D	C

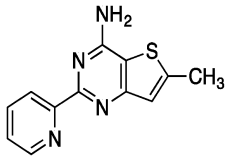
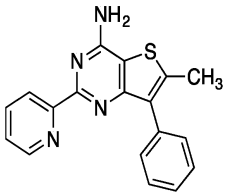
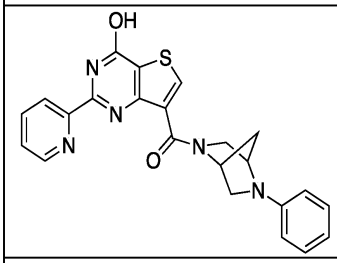
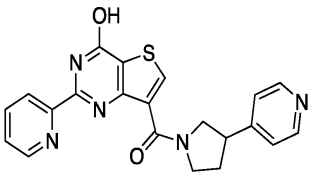
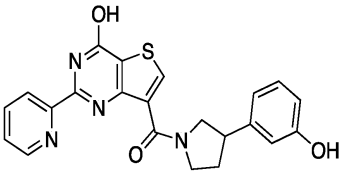
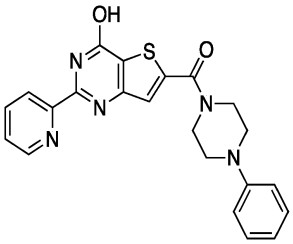
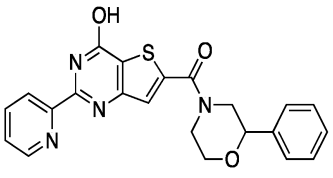
		A	C	C
		A	D	C
		A	C	C
		A	D	C
		A	D	C

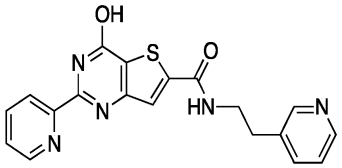
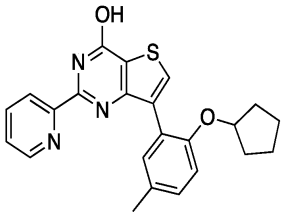
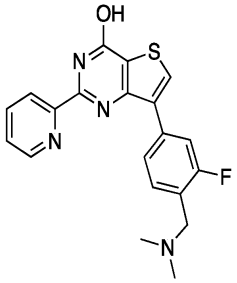
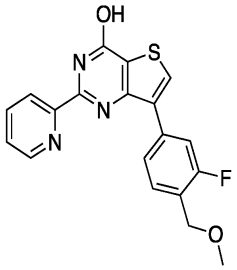
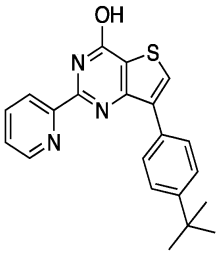
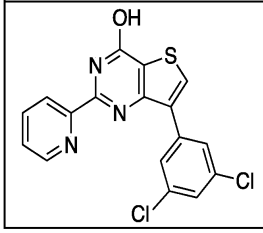
		A	C	C
		O	D	C
		A	D	C
		A	C	C
		O	D	C
		A	D	C
		A	D	D

	D	B	D	D
	C	C	D	D
 HCl		B	B	B
		A	D	D
		C	D	D
		C	D	D
		A	D	C

		B	D	D
		A	D	D
	C	D	D	D
		A	A	A
	B	C	D	D
	C	C	D	D

	C	C	D	D
		C	D	C
		C	D	D
		C	C	C
		B	C	C
	A	B	D	D
		A	B	B

	C	C	D	D
		B	B	B
	C	D	D	D
	C	C	C	D
	D	D	D	D
	C	C	D	D
		C	D	D

		B	D	D
		C	C	C
	D	D	D	D
	C	C	D	D
		C	C	C
	B	B	B	C

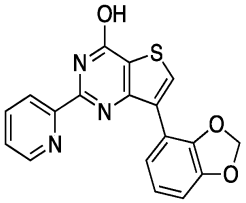
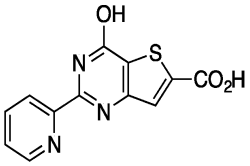
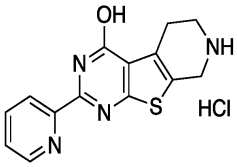
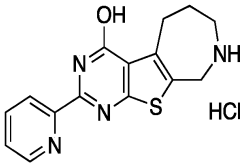
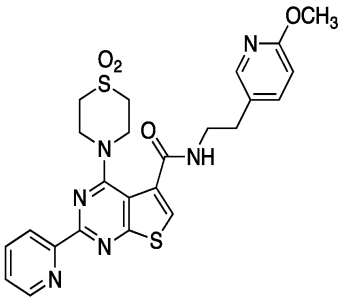
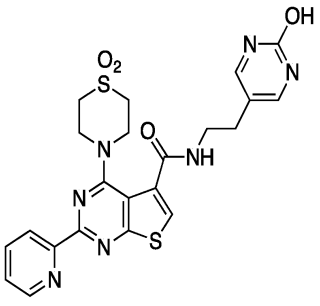
10

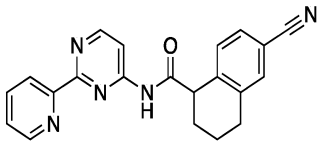
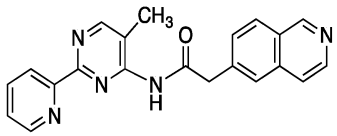
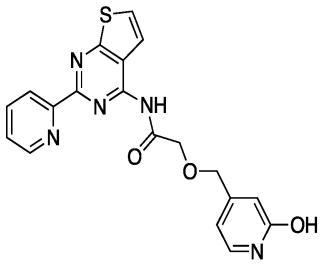
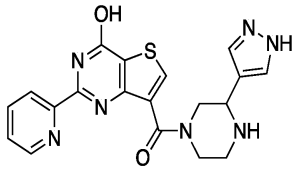
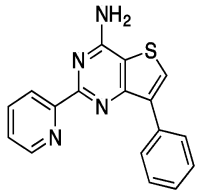
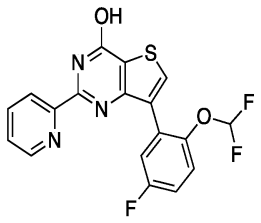
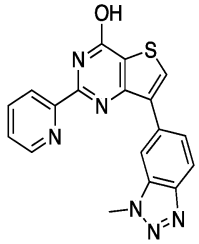
20

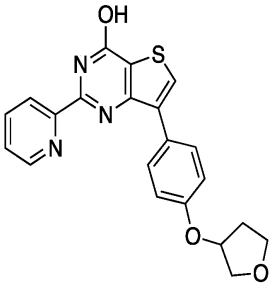
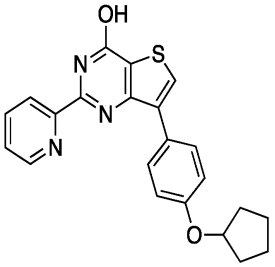
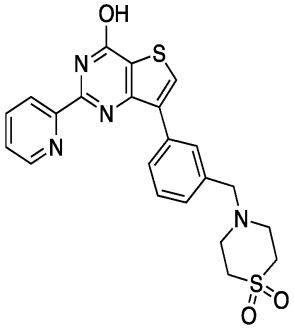
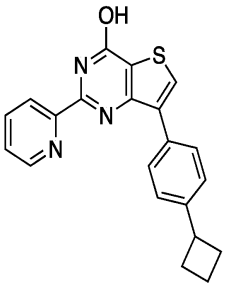
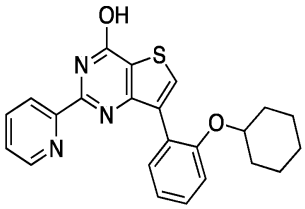
30

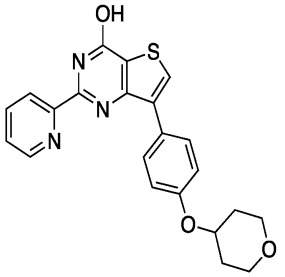
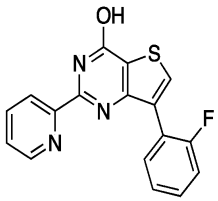
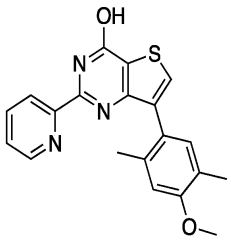
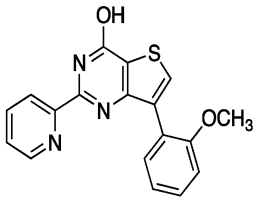
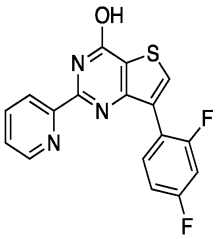
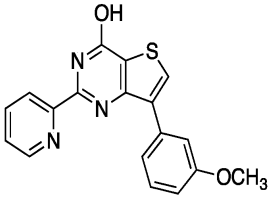
40

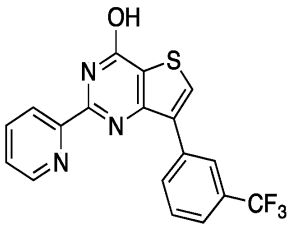
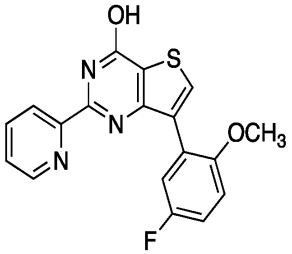
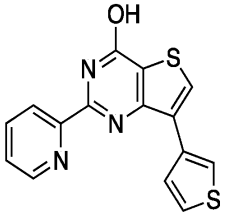
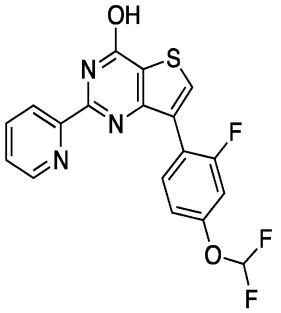
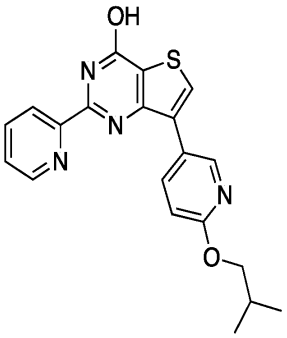
50

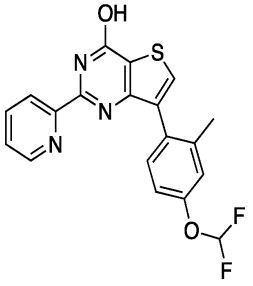
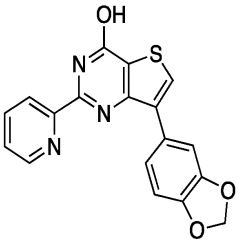
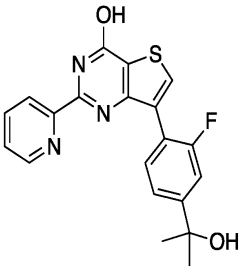
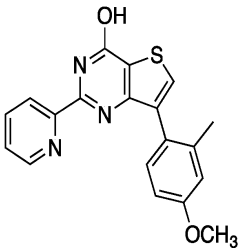
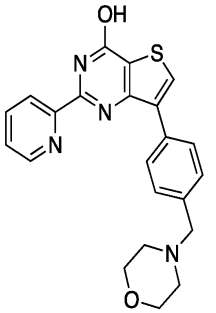
	B	C	C	C
	C	C	D	D
	D	C	D	D
	C	B	D	C
		B	B	A
		B	C	C

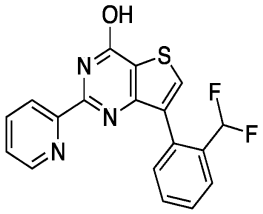
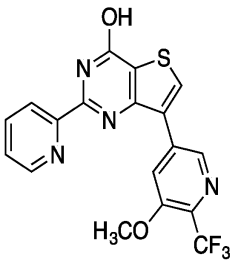
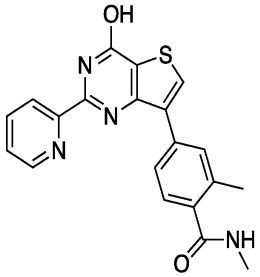
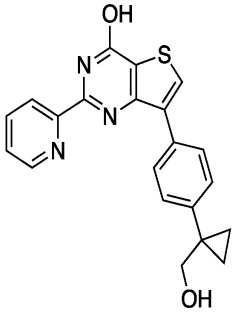
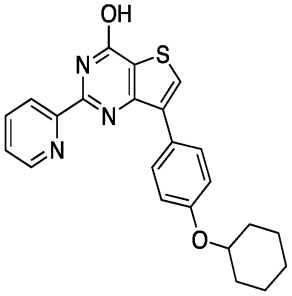
		C	C	C
	C	C	D	D
	B	C	C	C
	B	C	D	D
	B	B	C	C
	C	B	C	B
	C	C	D	C

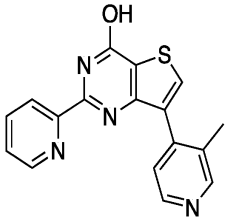
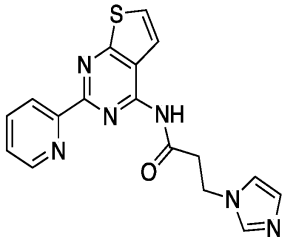
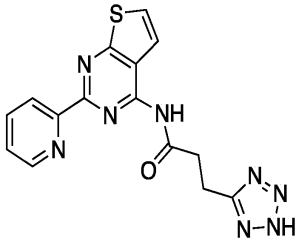
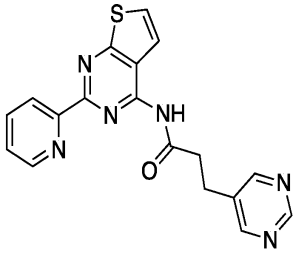
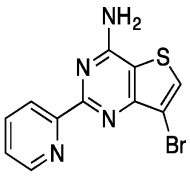
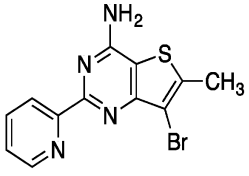
		B	C	D
		B	B	B
	C	C	D	D
		C	C	C
		C	C	C

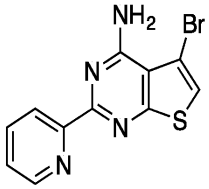
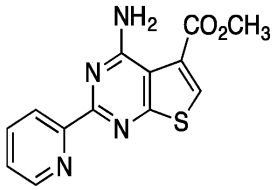
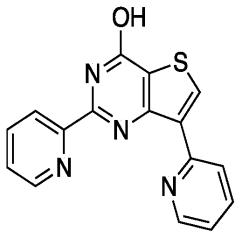
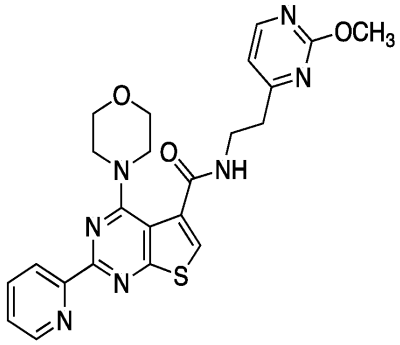
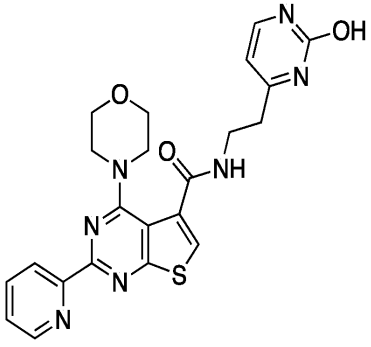
		B	C	C
	C	C	D	D
		B	C	B
	C	B	D	C
	C	C	C	C
	D	B	C	C

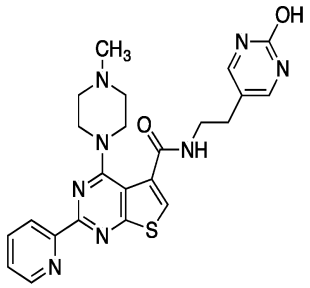
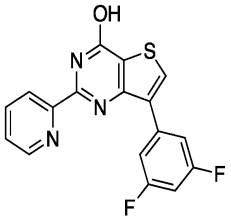
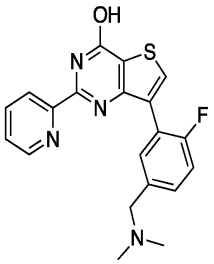
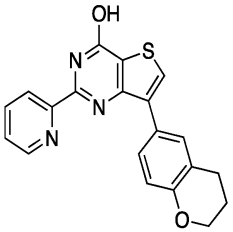
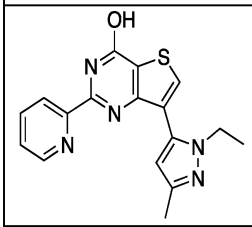
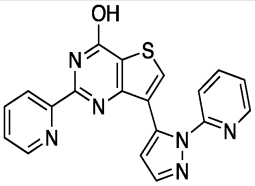
	C	B	C	B
	C	C	C	C
	C	B	D	C
	C	C	D	D
	C	C	D	C

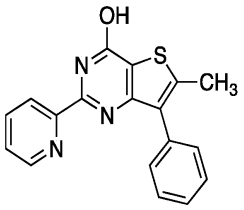
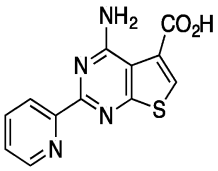
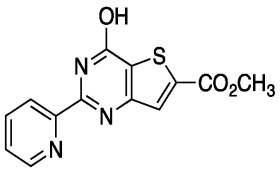
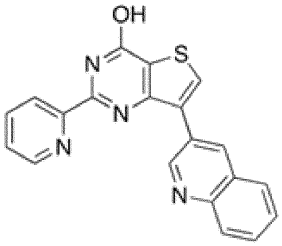
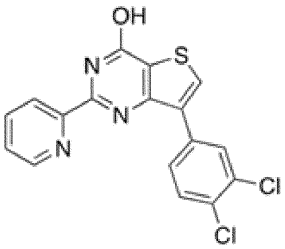
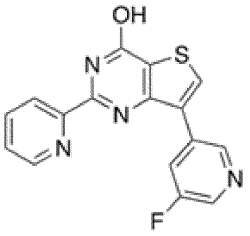
		B	B	A
	C	C	D	C
	C	C	D	C
	C	C	D	D
		B	C	B

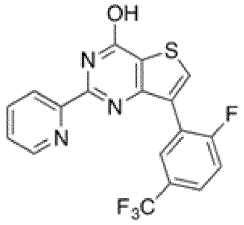
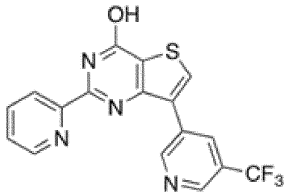
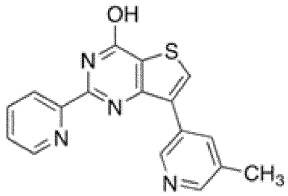
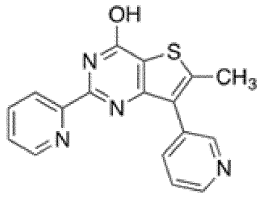
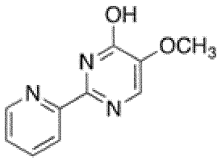
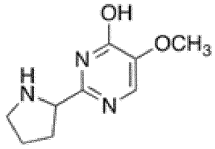
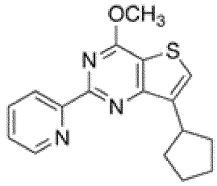
	C	C	D	D
	C	C	C	C
	B	B	C	C
	D	C	D	D
		B	C	C

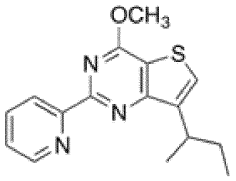
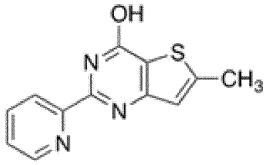
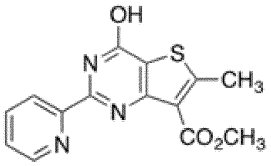
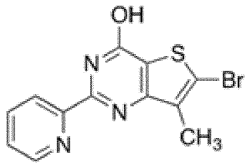
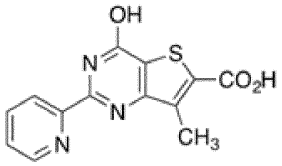
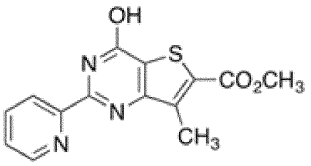
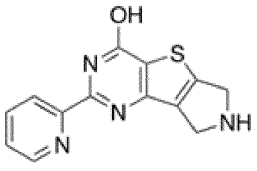
	C	C	D	D
	D	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
		B	C	C
		B	B	B

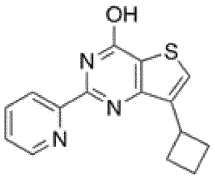
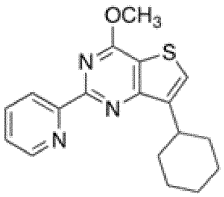
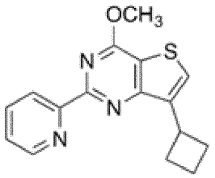
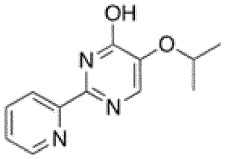
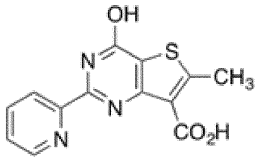
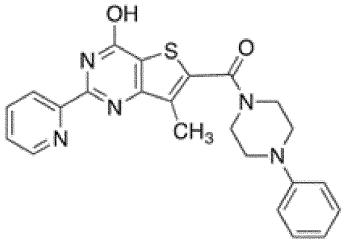
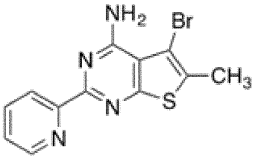
		B	C	C
		B	C	C
	B	A	C	C
		A	B	B
		A	C	C

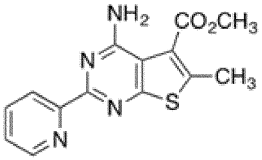
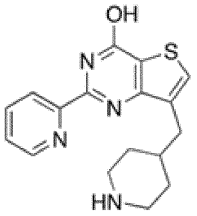
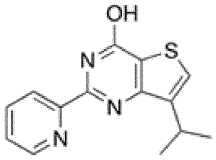
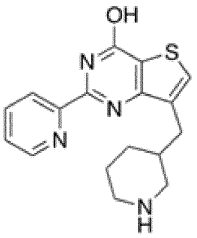
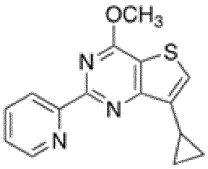
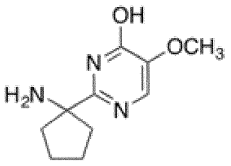
	C	B	C	C
	C	C	C	C
	C	B	C	D
	C	B	B	C
		C	C	D
		A	B	B

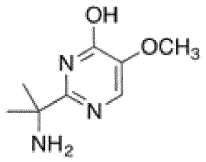
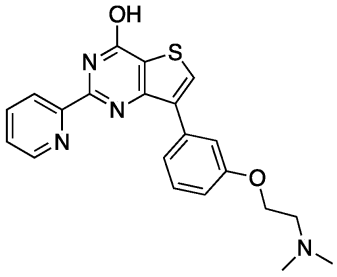
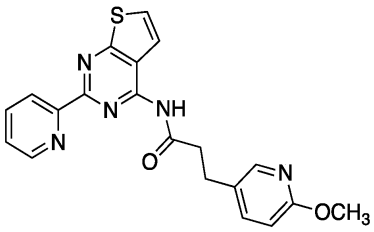
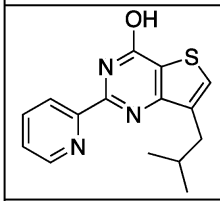
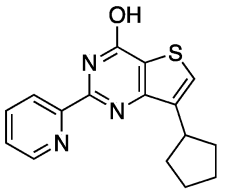
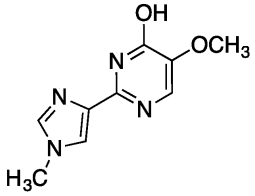
	C	C	C	C
		B	C	C
		C	C	D
		B	C	C
		B	B	C
		A	A	A

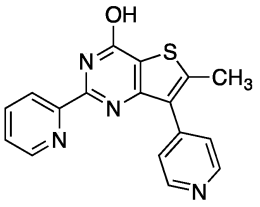
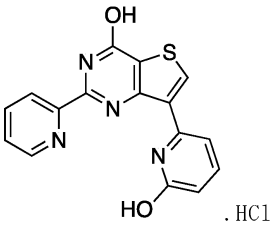
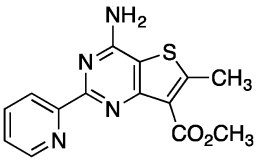
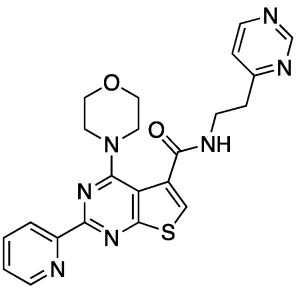
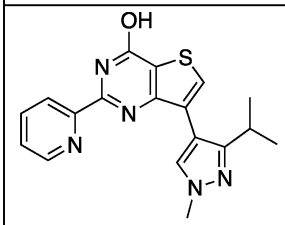
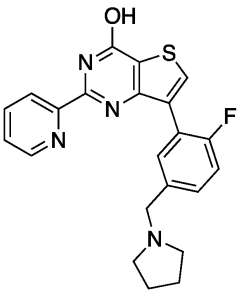
		A	B	A
		A	A	B
		B	C	B
	C	B	C	B
	C	C	D	D
 HCl		0	0	A
	B	C	D	C

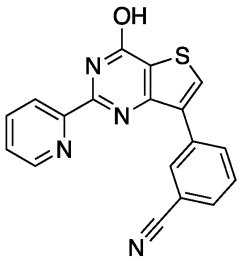
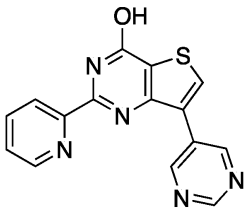
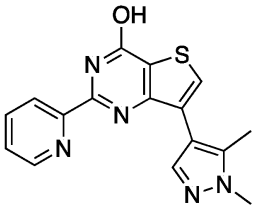
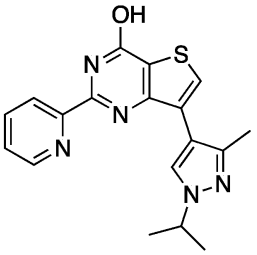
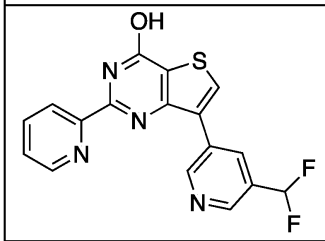
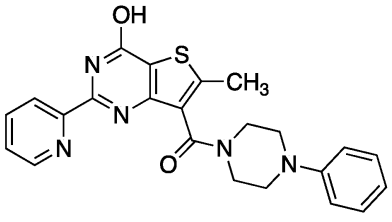
	B	C	D	C
		C	D	D
		C	D	D
		B	C	C
	B	C	D	C
		B	C	C
 HCl		C	D	D

 HCl	C	C	D	D
		A	A	A
		C	D	D
	C	C	D	D
		B	A	B
		C	C	D
		B	B	C

		C	B	C
 2 HCl	C	C	C	D
 HCl	C	C	C	C
 2 HCl		B	C	D
		A	0	0
 HCl		A	A	A

 HCl		A	A	0
	D	D	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
 .HCl	C	C	D	D
	C	C	D	D

	C	C	C	B
 . HCl	C	C	D	D
		C	D	D
		B	C	C
		C	C	C
	D	C	D	D

		A	A	A
		A	A	A
		C	D	D
	C	C	D	D
		A	A	0
		B	D	D

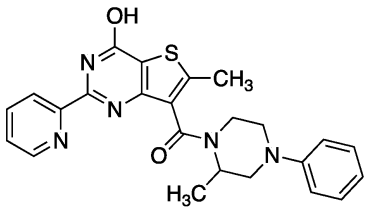
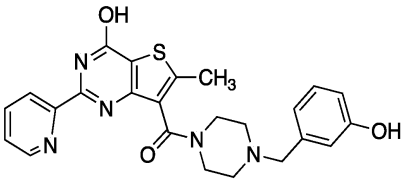
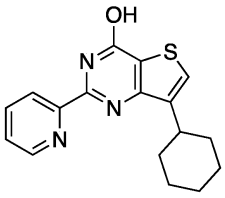
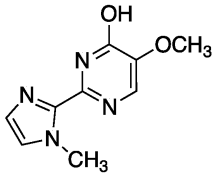
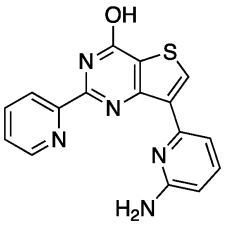
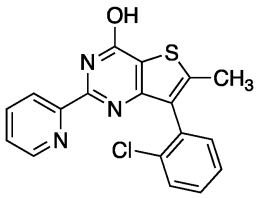
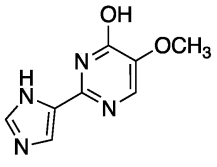
10

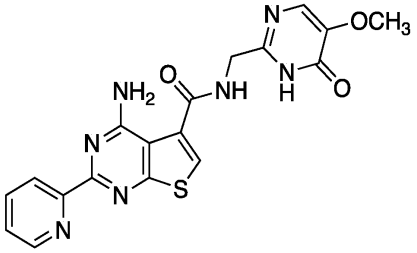
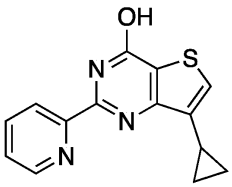
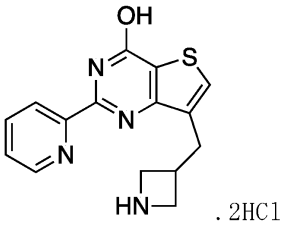
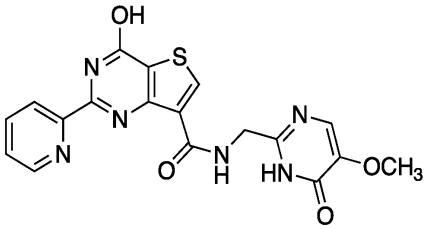
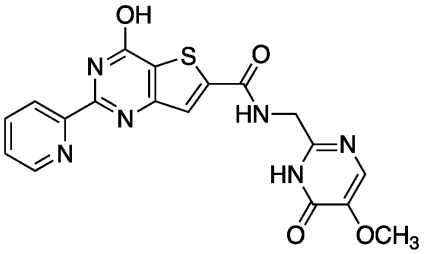
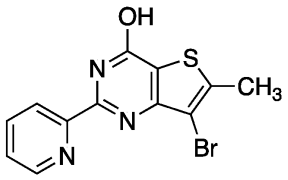
20

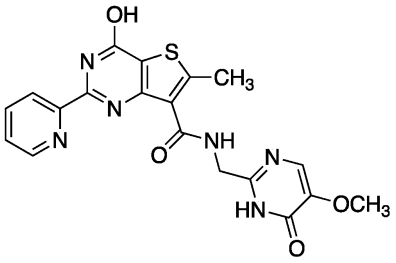
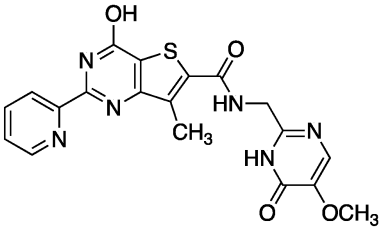
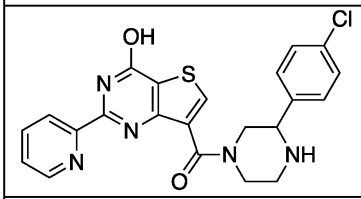
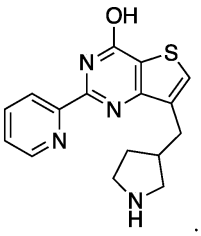
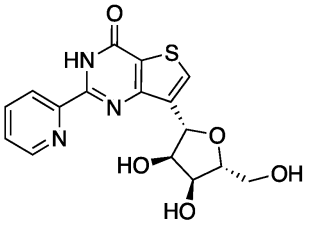
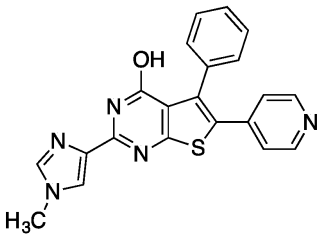
30

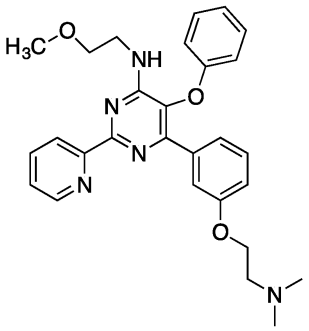
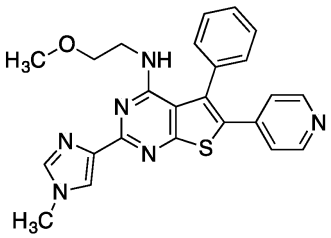
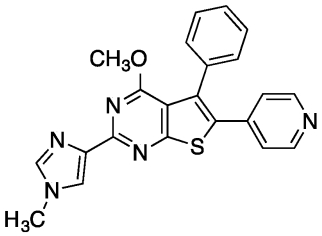
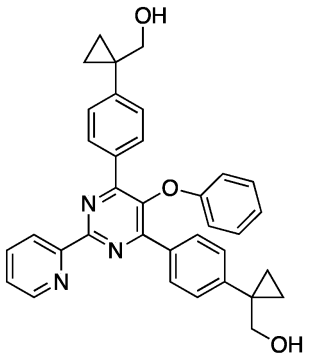
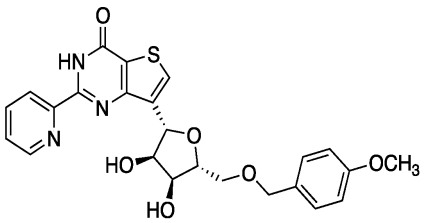
40

50

	C	C	C	C
	B	C	D	D
 . HCl		B	B	C
	D	D	D	D
 . 2HCl	C	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D

		B	B	C
	C	B	C	C
 .2HCl		B	D	D
		A	A	A
		B	C	C
		B	B	C

		0	A	A
		A	0	A
		B	D	D
 .2HCl	C	C	D	D
	B	B	C	C
 .2HCl		A	0	0

		A	A	A
	C	D	D	D
	B	B	B	C
		A	B	B
	B	B	C	D

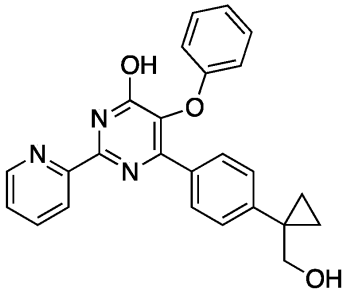
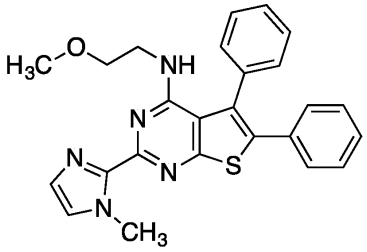
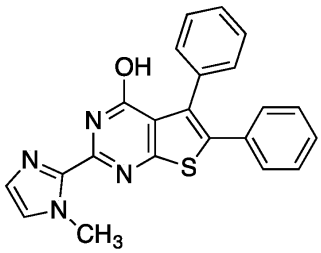
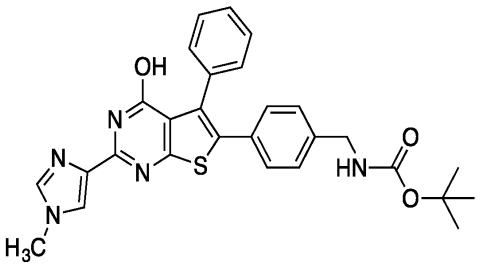
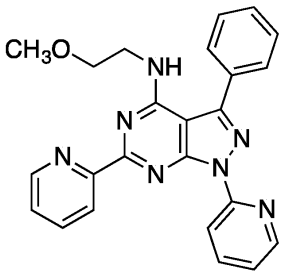
10

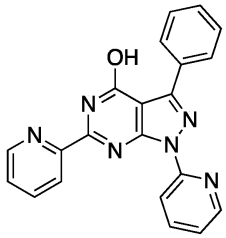
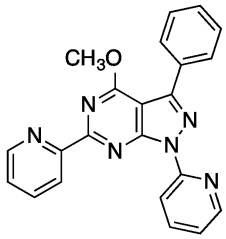
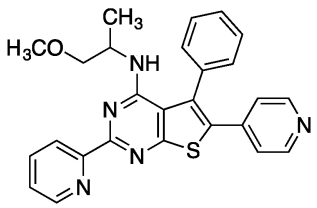
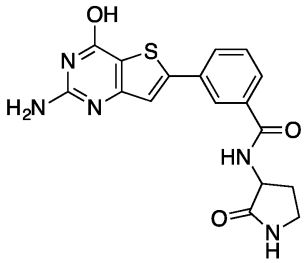
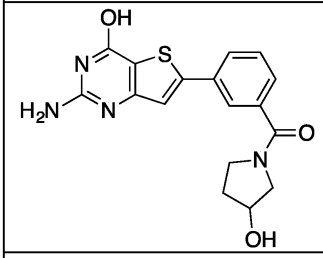
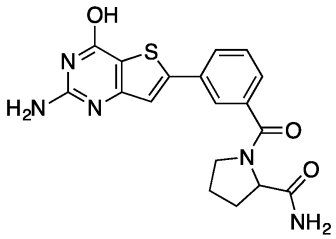
20

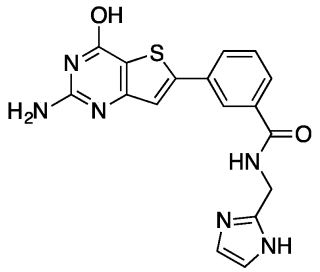
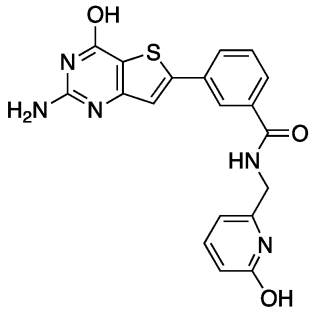
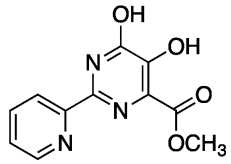
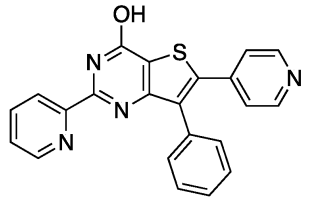
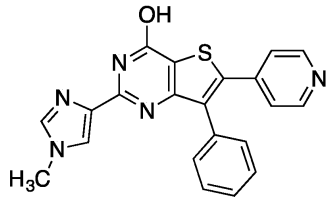
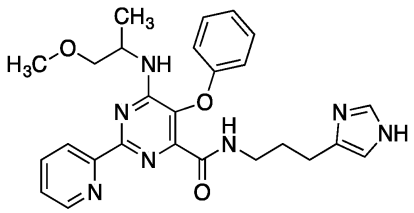
30

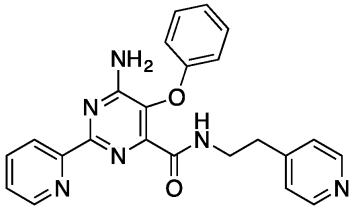
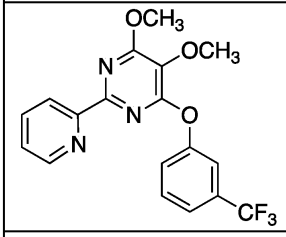
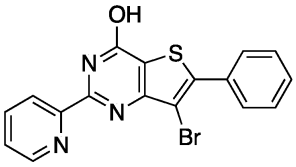
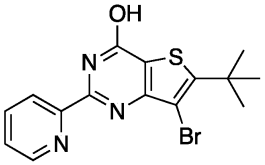
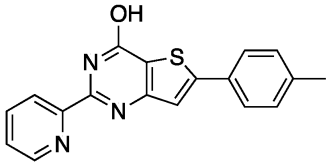
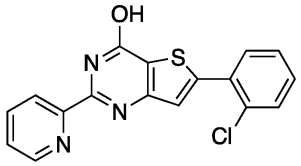
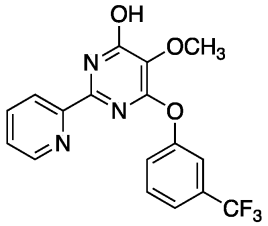
40

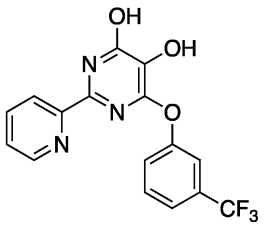
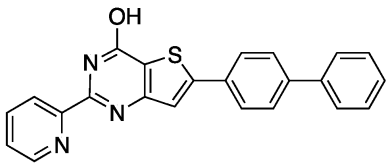
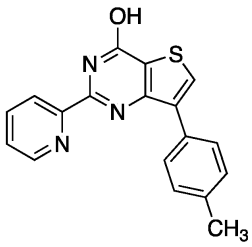
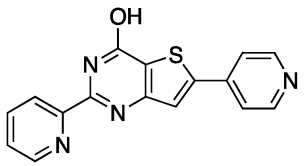
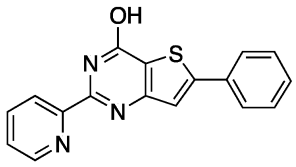
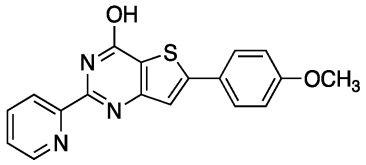
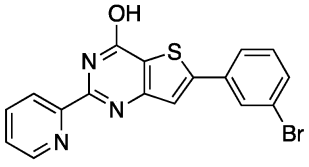
50

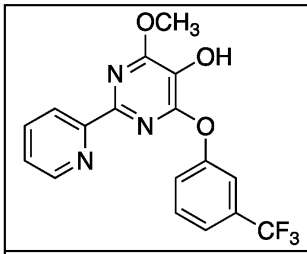
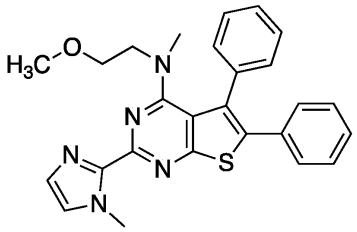
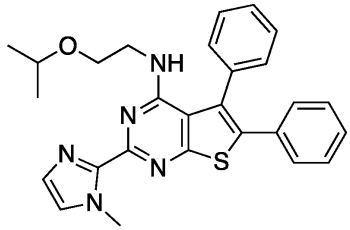
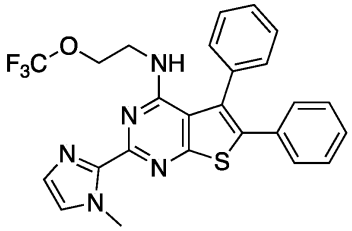
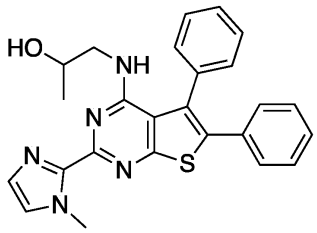
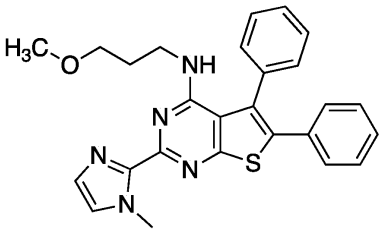
	B	C	C	D
	D	C	D	C
		A	A	A
		A	B	B
	C	C	D	D

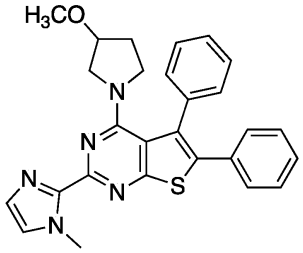
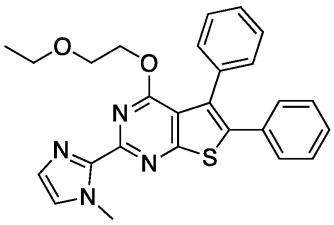
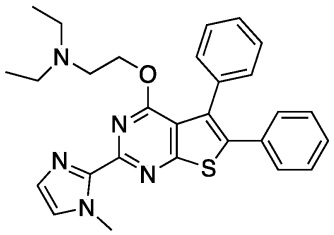
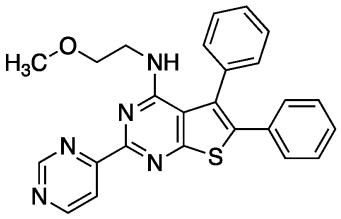
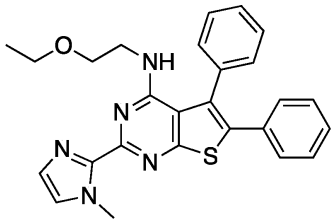
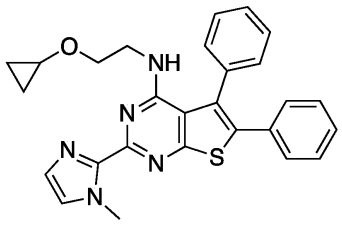
	C	C	C	C
	C	C	D	D
	B	C	C	C
		A	A	A
		A	A	A
		0	0	0

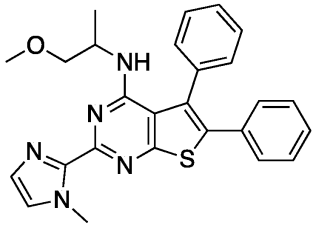
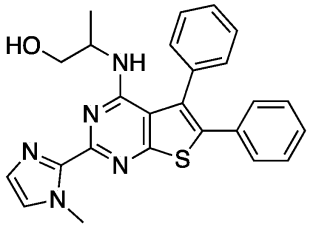
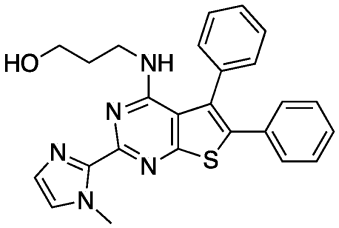
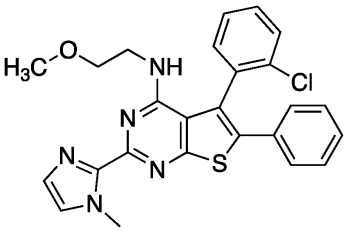
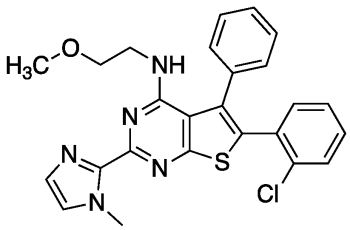
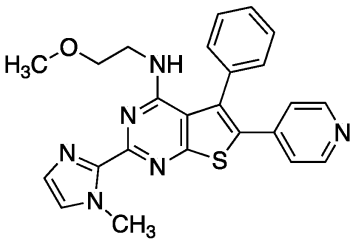
		0	0	0
		0	A	0
		C	D	D
		0	D	C
		0	A	B
		A	B	B

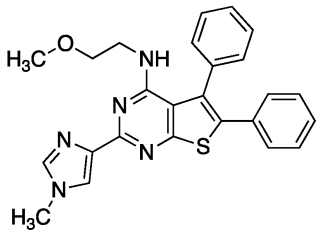
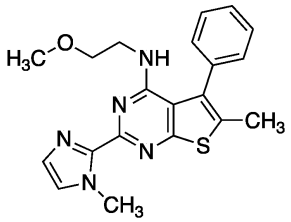
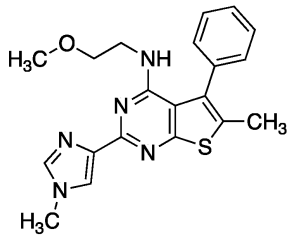
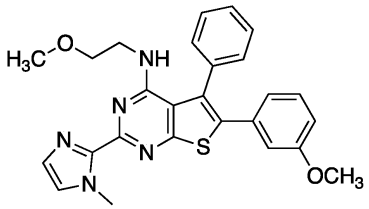
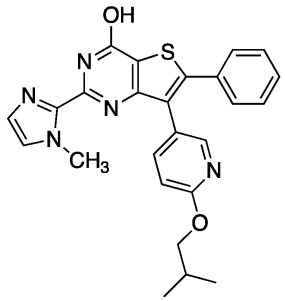
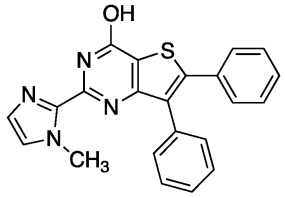
		B	C	B
		A	A	0
		0	B	A
		B	B	B
		0	A	0
		A	C	C
	D	C	C	D

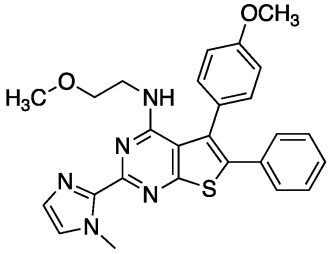
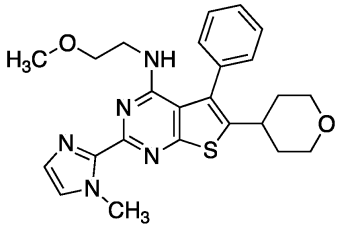
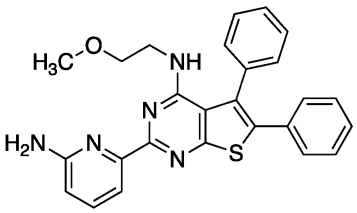
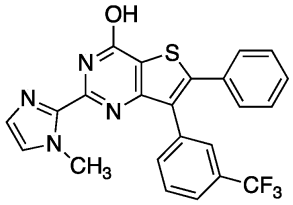
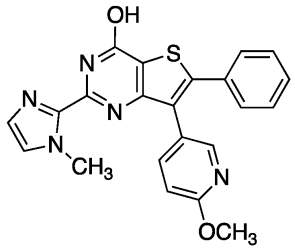
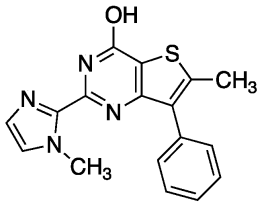
	C	C	C	C
		A	0	A
		A	0	B
	C	C	B	C
	C	C	B	C
		A	0	A
		B	A	B

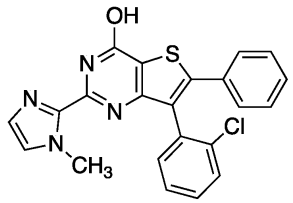
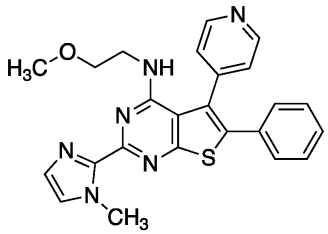
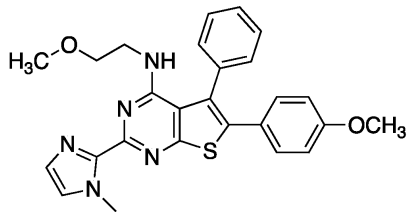
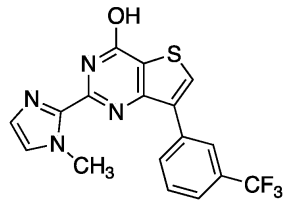
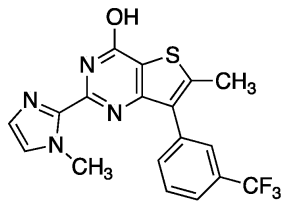
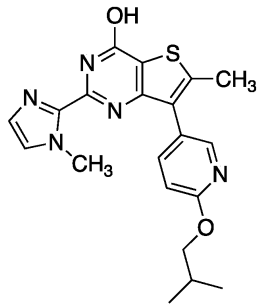
	C		D	A
	C		B	B
	C		B	B
	B		B	B
	A		B	B
	C		B	C

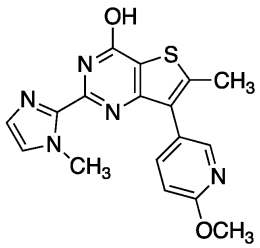
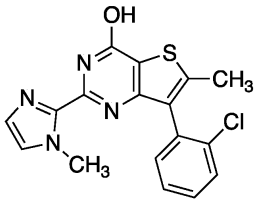
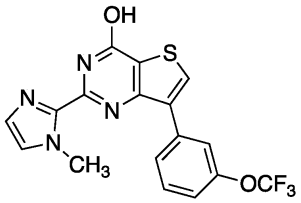
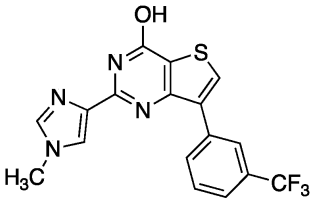
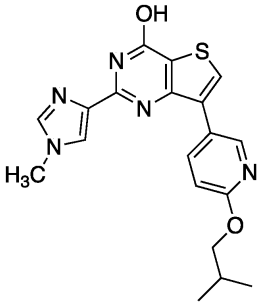
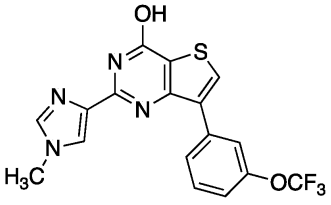
	C		B	0
	A		A	B
	B		A	A
	0		A	A
	C		C	C
	A		B	A

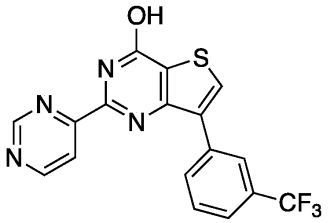
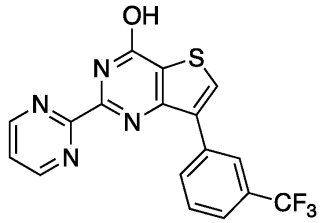
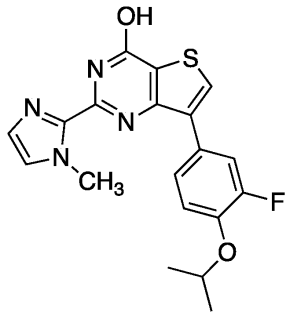
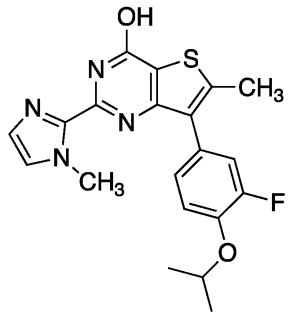
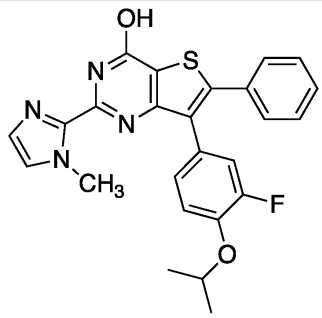
	A		A	A
	A		A	A
	C		C	C
	B		B	B
	A		0	B
	C		C	C

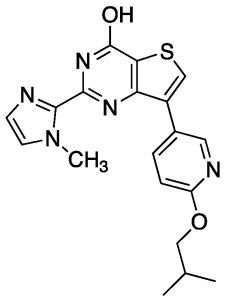
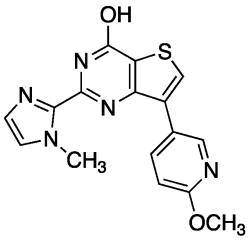
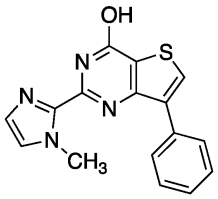
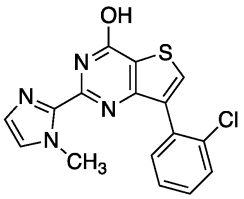
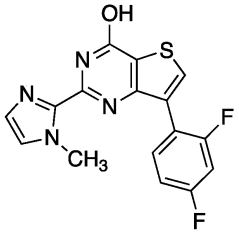
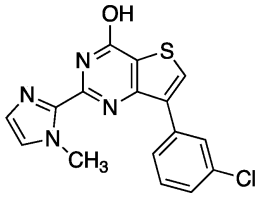
	B		C	C
	C		C	C
	B		C	C
	B		A	C
	C		C	C
	O		O	A

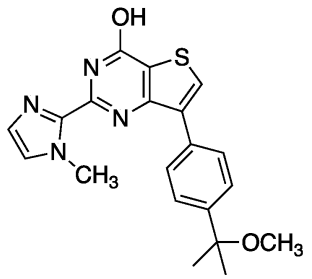
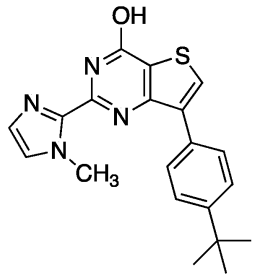
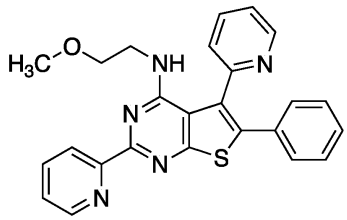
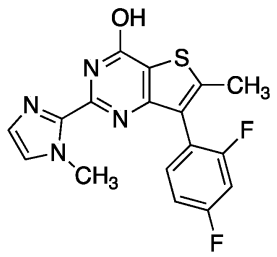
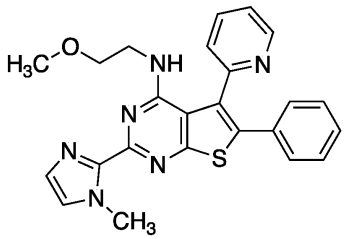
	B		C	C
	C		D	C
	0		0	0
	0		A	0
	A		A	A
	B		B	C

	C		C	C
	C		D	D
	B		B	A
	B		C	B
	A		B	0
	A		B	A

	A		A	0
	B		C	C
	C		C	B
	B		B	B
	A		B	B
	B		B	B

	A		A	A
	B		C	C
	B		C	B
	C		C	B
	B		C	B

	D		C	C
	C		C	C
	C		C	B
	B		C	C
	B		C	B
	B		C	C

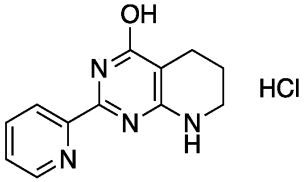
	B		B	C
	A		B	B
	A		A	B
	A		A	A
	B		B	C

Ａ＝１～２５％の阻害、Ｂ＝２５～５０％の阻害、Ｃ＝５１～７５％の阻害、Ｄ＝７６～１００％の阻害。

【１０２６】

実施例７

【化４０１】

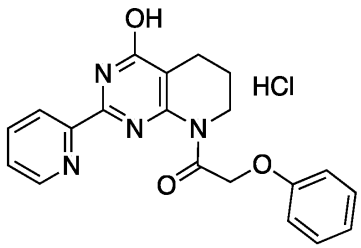


スキーム１に記載されたように化合物４を調製した。化合物４の懸濁液（乾燥アセトニトリル（２ｍＬ）中０．０２０ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、乾燥ジオキサン中１０％のＨＣｌの溶液をｐＨ３まで滴下して添加した。０．５時間静置した後、溶媒を真空中で除去して０．０２３ｇ（０．０８８ｍｍｏｌ、１００％）の標的化合物を得た。

【１０２７】

実施例８

【化４０２】

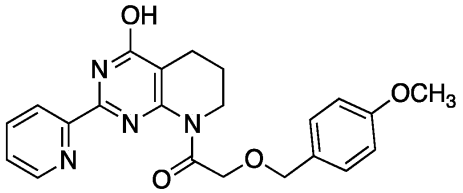


スキーム１の工程Ｄに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０２８】

実施例９

【化４０３】

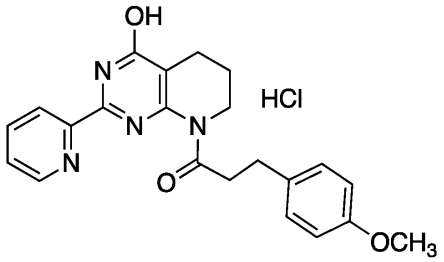


アセトニトリル中のスキーム１からの化合物４（０．１５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に［（４－メトキシベンジル）オキシ］酢酸（０．１２９ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４６ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．００５ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。次いでＴＢＴＵ（０．８４７ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８時間還流し、減圧下で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的アミドを生成した。

【１０２９】

実施例１０

【化４０４】

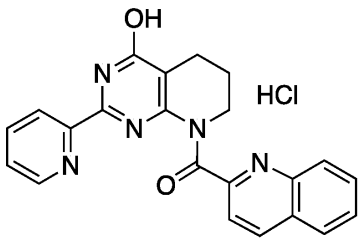


スキーム１の工程Ｄに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３０】

実施例１１

【化４０５】

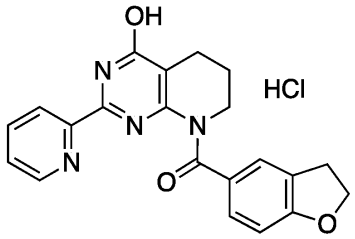


スキーム１の工程Ｄに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３１】

実施例１２

【化４０６】

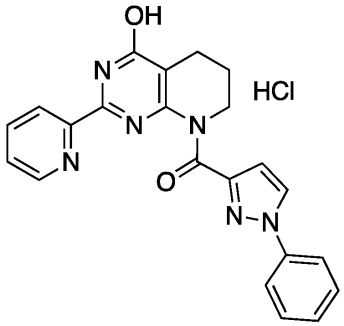


スキーム１の工程Ｄに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３２】

実施例１３

【化４０７】

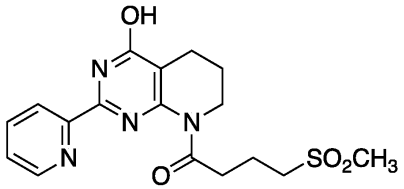


スキーム１の工程Ｄに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３３】

実施例１４

【化４０８】

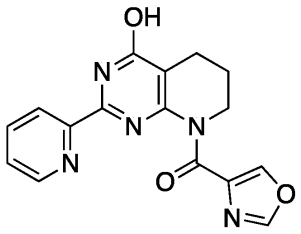


スキーム１の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３４】

実施例１５

【化４０９】

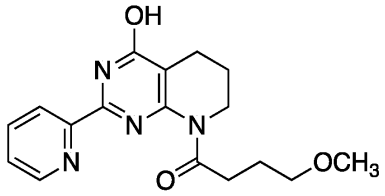


スキーム１の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３５】

実施例１６

【化４１０】

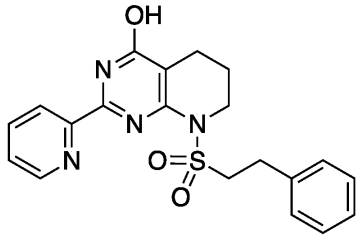


スキーム１の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３６】

実施例１７

【化４１１】

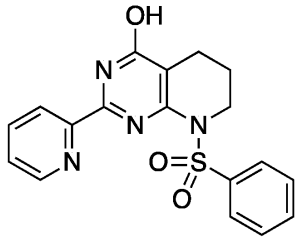


スキーム１の工程Ｃに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３７】

実施例１８

【化４１２】

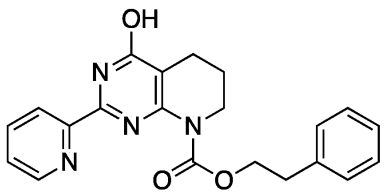


スキーム１の工程Ｃに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３８】

実施例１９

【化４１３】

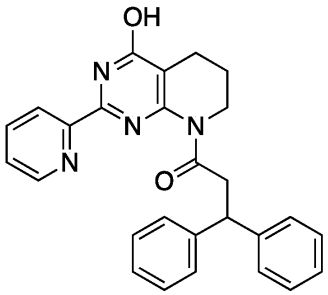


スキーム１の工程Ｅに記載された一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０３９】

実施例２０

【化４１４】

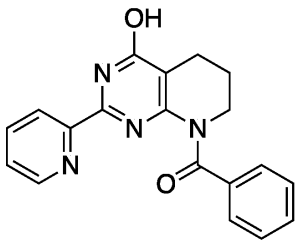


スキーム１の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０４０】

実施例２１

【化４１５】

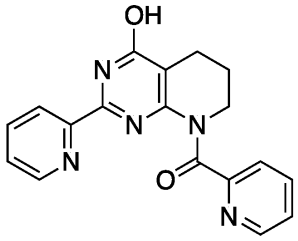


スキーム１の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０４１】

実施例２２

【化４１６】

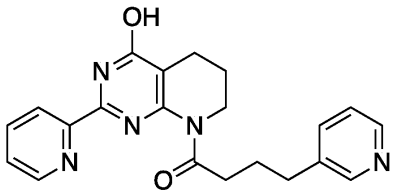


スキーム１の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０４２】

実施例２３

【化４１７】

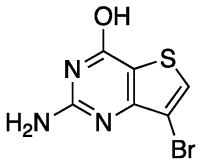


スキーム１の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１における化合物４から標的化合物を調製した。

【１０４３】

実施例２４

【化４１８】

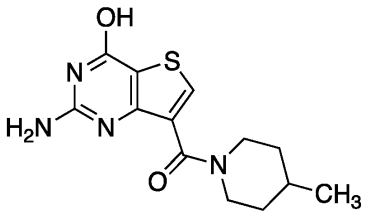


スキーム２に記載された手順に従って、標的化合物、すなわち、スキーム２における化合物８を調製した。

【１０４４】

実施例２５

【化４１９】

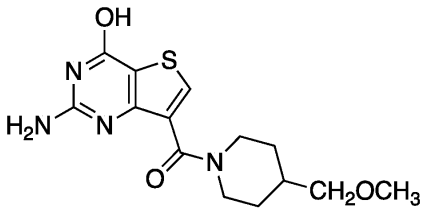


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０４５】

実施例２６

【化４２０】

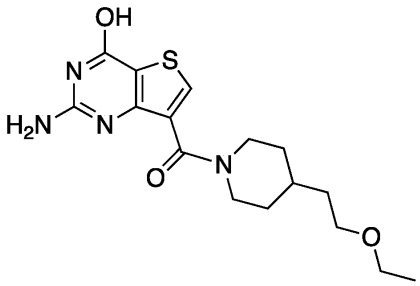


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０４６】

実施例２７

【化４２１】

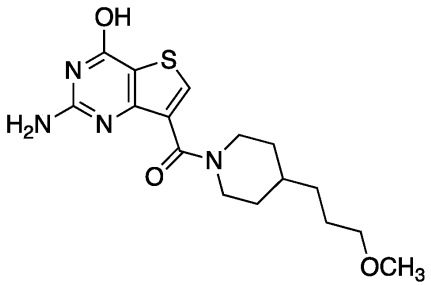


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０４７】

実施例２８

【化４２２】

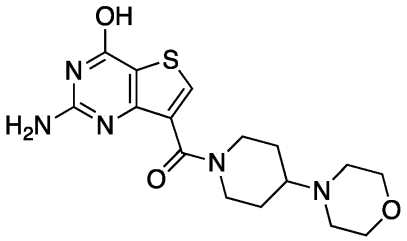


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０４８】

実施例２９

【化４２３】

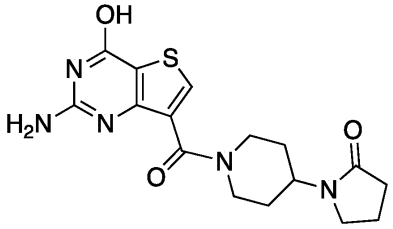


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０４９】

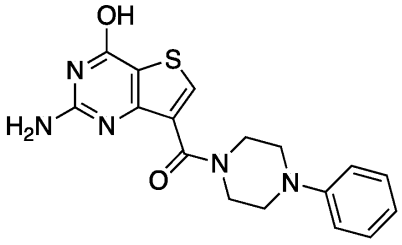
実施例３０

【化４２４】

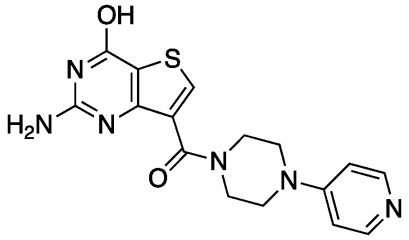


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

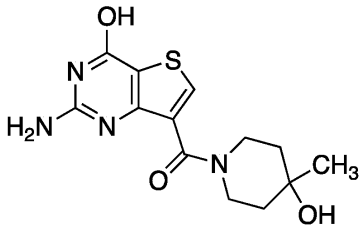
【１０５０】
実施例３１
【化４２５】



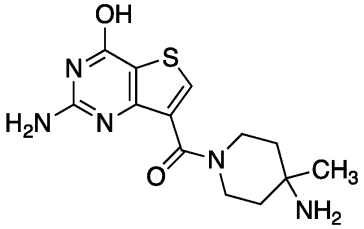
スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。
【１０５１】
実施例３２
【化４２６】



スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。
【１０５２】
実施例３３
【化４２７】

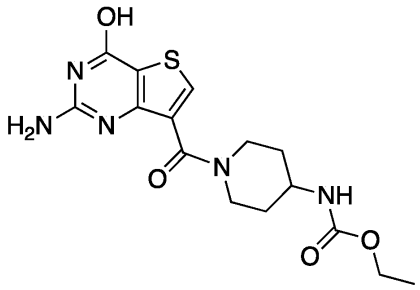


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。
【１０５３】
実施例３４
【化４２８】



スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。
【１０５４】
実施例３５

【化４２９】

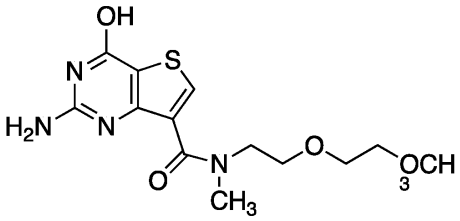


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０５５】

実施例３６

【化４３０】

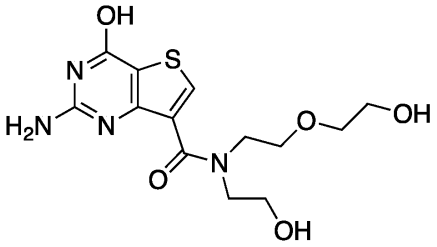


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０５６】

実施例３７

【化４３１】

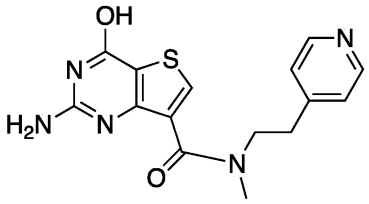


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０５７】

実施例３８

【化４３２】

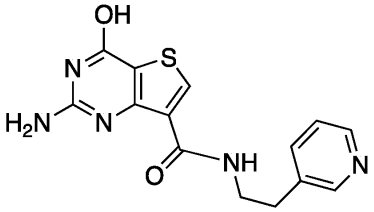


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０５８】

実施例３９

【化４３３】

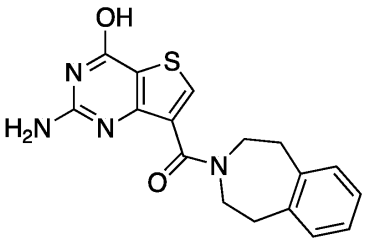


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０５９】

実施例４０

【化４３４】

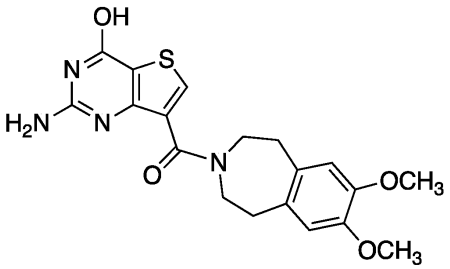


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０６０】

実施例４１

【化４３５】

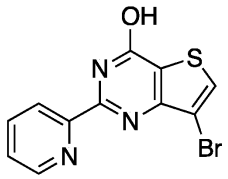


スキーム２の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム２における化合物１０から標的化合物を調製した。

【１０６１】

実施例４２

【化４３６】

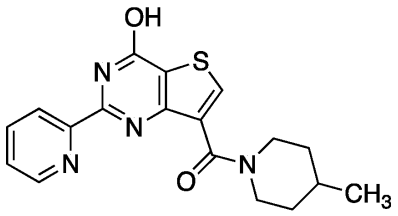


スキーム３に記載された手順に従って、標的化合物、すなわち、スキーム３における化合物１３を調製した。

【１０６２】

実施例４３

【化４３７】

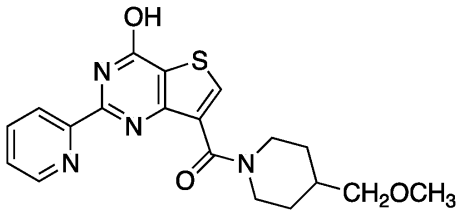


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１０６３】

実施例４４

【化４３８】

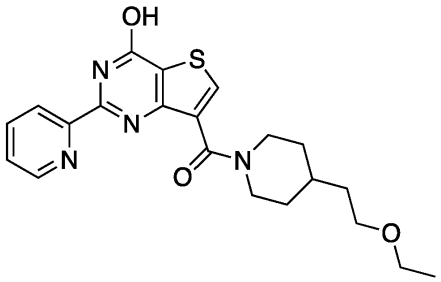


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１０６４】

実施例４５

【化４３９】

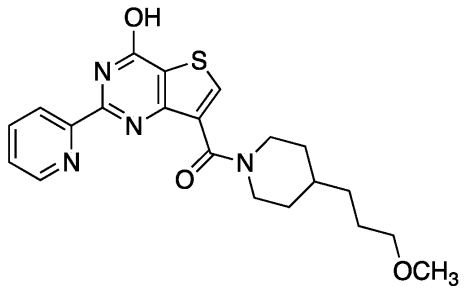


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１０６５】

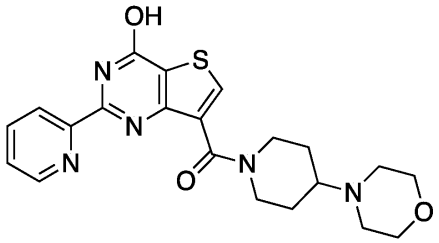
実施例４６

【化４４０】

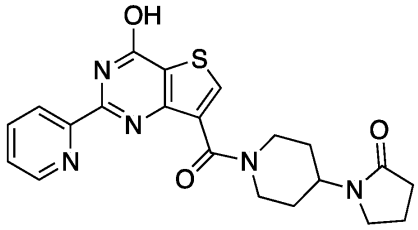


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

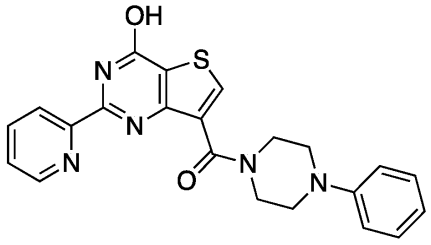
【１０６６】
実施例４７
【化４４１】



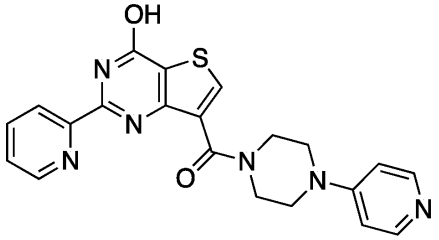
スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０６７】
実施例４８
【化４４２】



スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０６８】
実施例４９
【化４４３】

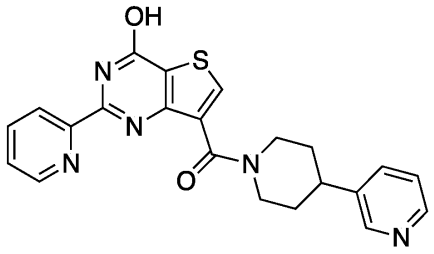


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０６９】
実施例５０
【化４４４】

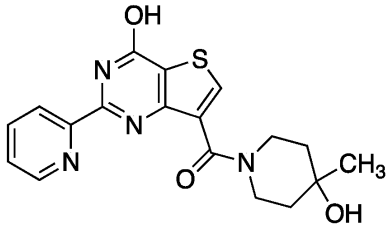


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

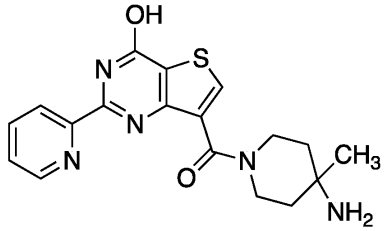
【１０７０】
実施例５１
【化４４５】



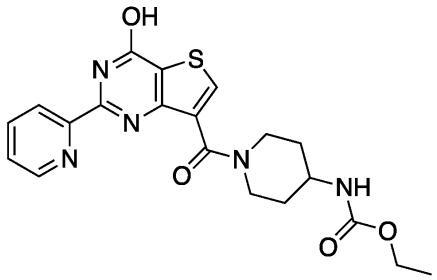
スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０７１】
実施例５２
【化４４６】



スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０７２】
実施例５３
【化４４７】

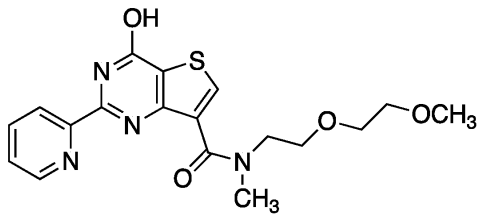


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０７３】
実施例５４
【化４４８】

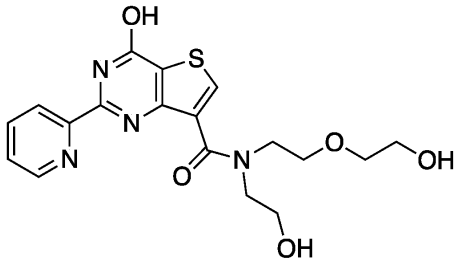


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

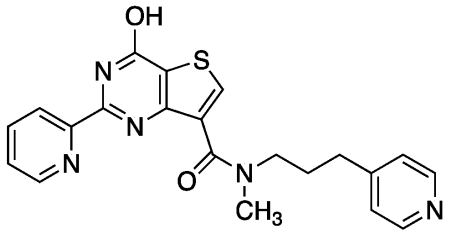
【１０７４】
実施例５５
【化４４９】



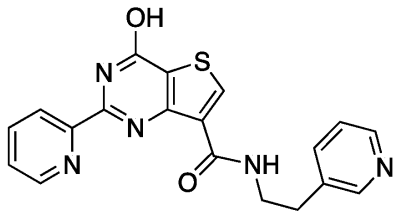
スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０７５】
実施例５６
【化４５０】



スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０７６】
実施例５７
【化４５１】



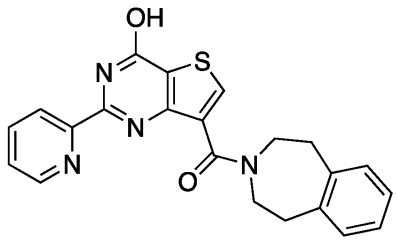
スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０７７】
実施例５８
【化４５２】



スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１０７８】

実施例５９

【化４５３】

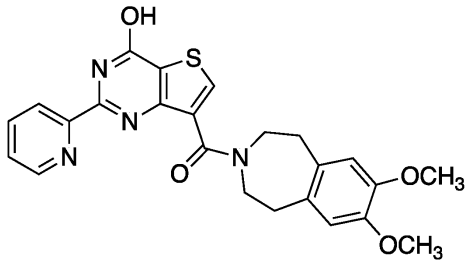


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１０７９】

実施例６０

【化４５４】

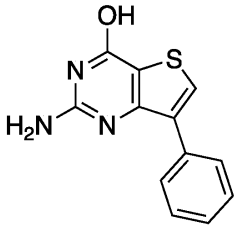


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１０８０】

実施例６１

【化４５５】

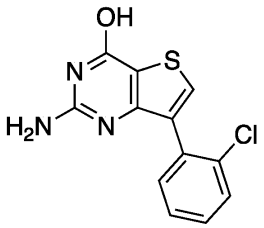


スキーム４に記載された手順に従って、スキーム４における化合物８から標的化合物を調製した。

【１０８１】

実施例６２

【化４５６】

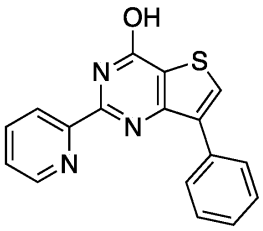


スキーム４に記載された手順に従って、スキーム４における化合物８から標的化合物を調製した。

【１０８２】

実施例６３

【化４５７】

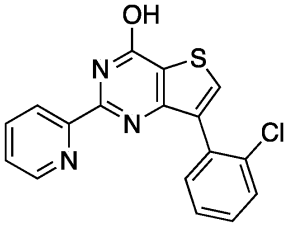


スキーム４に記載された手順に従って、スキーム４における化合物１３から標的化合物を調製した。

【１０８３】

実施例６４

【化４５８】

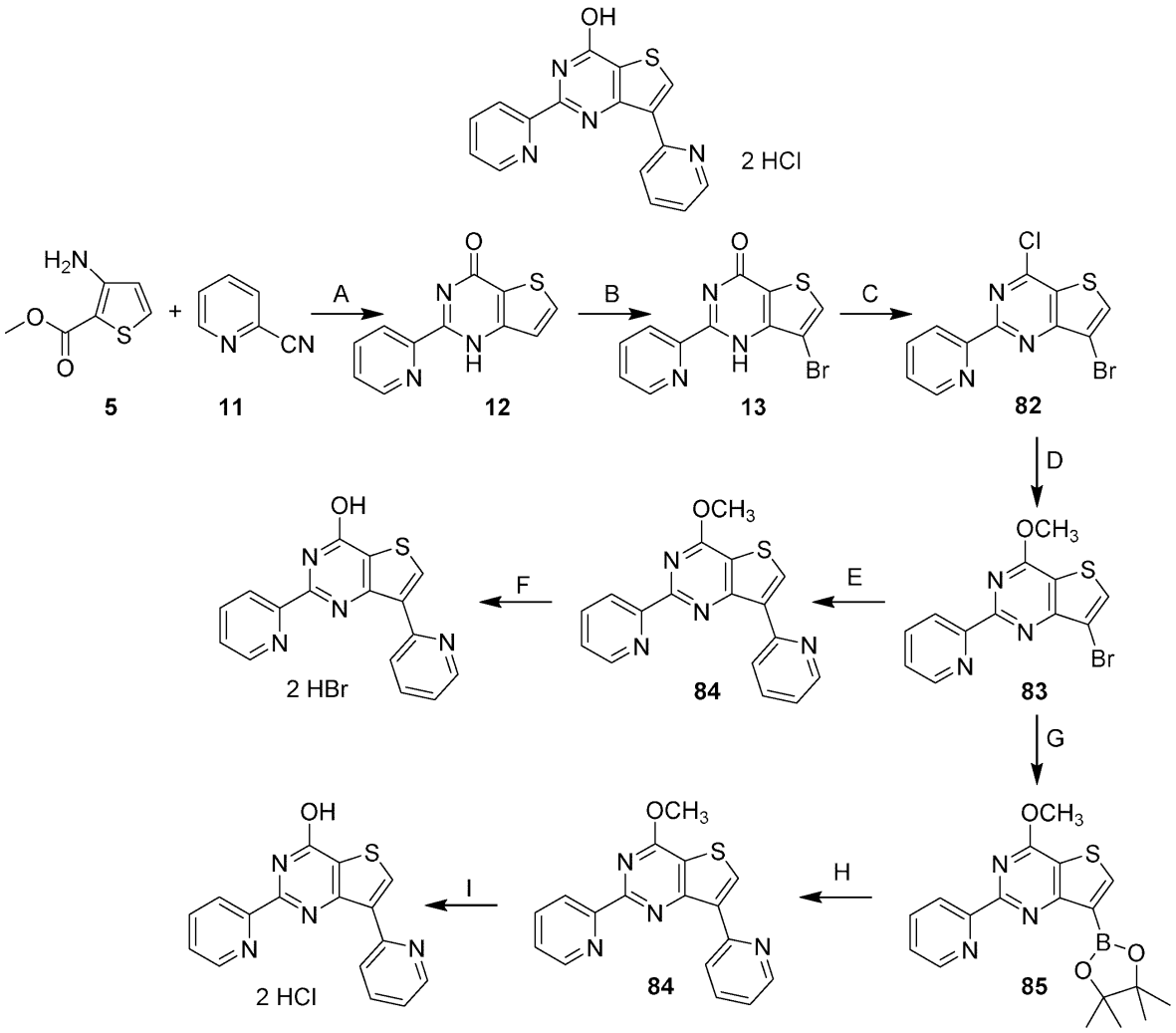


スキーム４に記載された手順に従って、スキーム４における化合物１３から標的化合物を調製した。

【１０８４】

実施例６５

【化４５９】



工程Ａ：３００ｍＬのジオキサンＨＣｌ中のスキーム２の化合物５（３０ｇ、０．１９ｍｏｌ）の溶液に化合物１１（２３．８５ｇ、０．２３ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、ジオキサン（３００ｍＬ）で希釈し、３時間還流し、冷却し、蒸発させた。得られた残渣を混合物ＥｔＯＡｃ－ｉＰｒＯＨ（１：２）によって洗浄した。１２の収率は、３６ｇ（０．１５７ｍｏｌ、８３％）であった。

【１０８５】

工程Ｂ：６５０ｍＬの酢酸中の化合物１２（３６ｇ、０．１５７ｍｏｌ）の溶液に臭素（３５ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を４８時間還流し、冷却し、蒸発させ、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。１３の収率は、４５ｇ（０．１４６ｍｏｌ、９３％）であった。

【１０８６】

工程Ｃ：化合物１３（４０ｇ、０．１３ｍｏｌ、１当量）及び塩化ホスホリル（３００ｍＬ）を２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をＣＨ２Ｃｌ２に溶解し、氷水及び５％のＮａＨＣＯ３溶液で慎重に洗浄した。有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて、十分に純粋な化合物８２を黄色がかった粉末（４０ｇ、収率９５％）として得た。

【１０８７】

工程Ｄ：ナトリウム（２．８ｇ、０．１２２ｍｏｌ、２当量）を少しずつメタノール（４００ｍＬ）に添加した。全てのナトリウム金属が消失したら、８２（２０ｇ、０．０６１ｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４

）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して８３（１５．８６ｇ、収率８１％）を橙色の固体として得、これを精製することなく次の工程で使用した。

【１０８８】

工程Ｅ：５００ｍＬのフラスコに、８３（１ｇ、３．１０ｍｍｏｌ、１当量）、［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．１２７ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、０．０５当量）、ヨウ化第一銅（０．０５７ｇ、０．３０ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びＴＨＦ（５０ｍＬ）を入れた。得られた混合物を真空／窒素パージを交互に行って脱気した。次いで濾過された臭化２－ピリジル亜鉛溶液（９．３０ｍｍｏｌ、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２０１５，１７，３１７０－３１７３に記載されたように調製）を添加した。混合物をもう一度脱気し、次いで２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を２０℃に冷却し、ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１３０ｍＬ）及び１Ｎの塩化アンモニウム（１３０ｍＬ）で処理した。混合物を２０～３０℃で３０分間撹拌し、次いで濾過した。下の水層を取り除き、残った有機層を飽和水性ＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ）で処理し、３０分間撹拌した。鎮静後、下の水層を除去し、有機層を回収した。次いで得られた有機溶液をＳｉＯ２の小さなパッドを通して濾過した。ＳｉＯ２パッドをＭＴＢＥ（２５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物（０．０１ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、１％の８４の収率）を得た。

【１０８９】

工程Ｆ：ＨＯＡｃ（０．２ｍＬ）及び４８％の水性ＨＢｒ（０．２ｍＬ）中の８４（０．０１ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）の溶液を６５℃で３時間温め、次いで室温に冷却した。得られた溶液を乾燥するまで濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃに懸濁した。固体を濾過し、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて標的化合物（０．１０１ｇ、７０％の収率）を二臭化水素酸塩として得た。

【１０９０】

工程Ｇ：化合物８３（１ｇ、３．１ｍｍｏｌ、１当量）をＴＨＦに溶解し、溶液を－７８℃に冷却し、次いで１．５ｍｌのｎＢｕＬｉ（１．２当量）を滴下して添加し、次いで得られた混合物を２０～３０分間撹拌し、０．８２３ｍｌ（４．０３４ｍｍｏｌ、１．３当量）のボロランを添加し、反応混合物を室温まで温めた。反応混合物をＮＨ４Ｃｌの水溶液でクエンチし、ＥＡ（３×３０ｍｌ）で抽出し、組み合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空下で濃縮して化合物８５を茶色の油として得、これを精製することなく次の工程で使用した。

【１０９１】

工程Ｈ：０．３ｇ（１．５６ｍｍｏｌ、１当量）の２－ブロモ－ピリジンを、０．９９２ｇ（７．１８ｍｍｏｌ）のＫ２ＣＯ３（２５％水溶液）及び０．０２ｍｍｏｌ（０．０２６ｇ）のＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２を有するジオキサン中の化合物８５（１．６６ｍｍｏｌ、１．０５当量）とＡｒ雰囲気下で１２時間混合した。次いで反応物を水と混合し、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）で抽出し、組み合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮して生成物を茶色の油として得た。ＨＰＬＣ（移動相としてＡＣＮ／Ｈ２Ｏ）を使用して標的化合物８４を単離した。０．１５５ｇ、収率３１％。

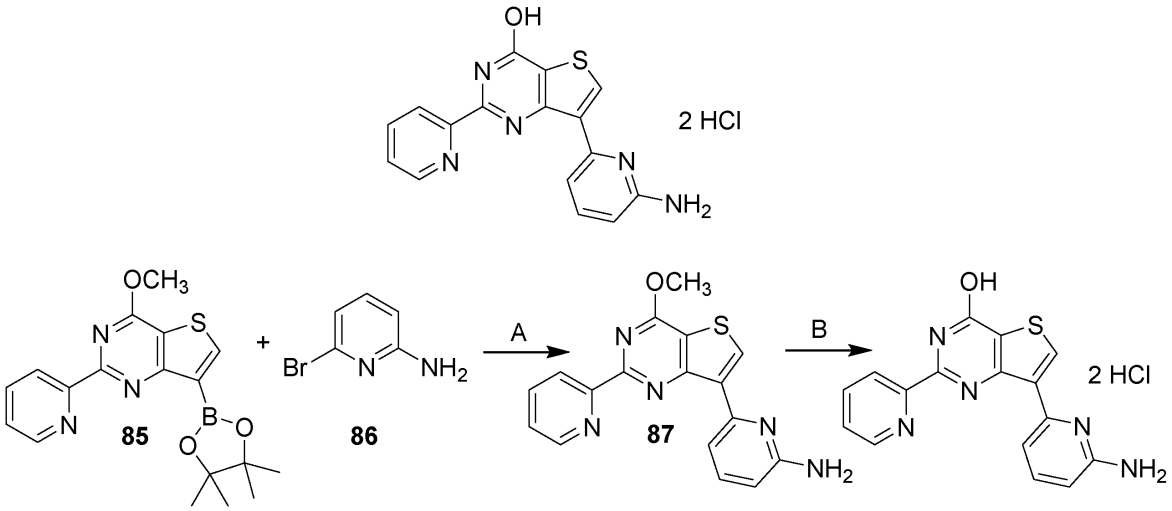
【１０９２】

工程Ｉ：０．０５ｇの化合物８４を濃ＨＣｌ中で１００℃で２日間撹拌し、次いで標的化合物を沈殿させ、濾過によって単離した。収率４２．４％。

【１０９３】

実施例６６

【化４６０】



工程Ａ：０．２７ｇ（１．５６ｍｍｏｌ、１当量）の２－ブロモ－６－アミノピリジン８６を、０．９９２ｇ（７．１８ｍｍｏｌ）のＫ２ＣＯ３（２５％水溶液）及び０．０２ｍｍｏｌ（０．０２６ｇ）のＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２を有するジオキサン中の実施例６５の工程Ｇで調製された化合物８５（１．６６ｍｍｏｌ、１．０５当量）とアルゴン雰囲気下で１２時間混合した。次いで反応物を水と混合し、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）で抽出し、組み合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空下で濃縮して化合物８７を茶色の油として得た。ＨＰＬＣ（移動相としてＡＣＮ／Ｈ２Ｏ）を使用して化合物８７を単離した。０．１５８ｇ、収率３０％。

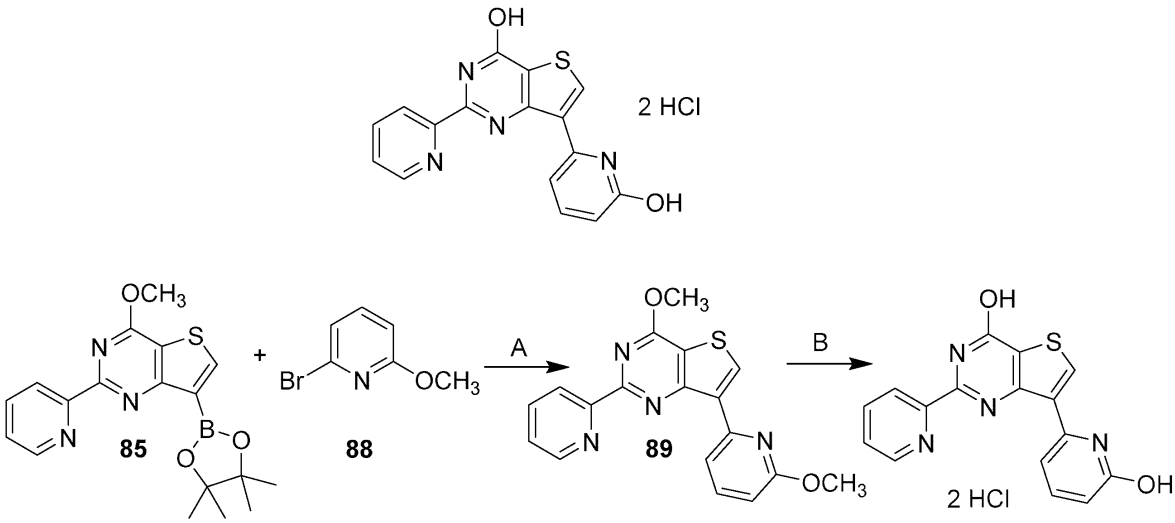
【１０９４】

工程Ｂ：０．１５８ｇの化合物８７を濃ＨＣｌ中で１００℃で２日間撹拌し、次いで標的化合物を沈殿させ、濾過によって単離した。収率５３．８％。

【１０９５】

実施例６７

【化４６１】



工程Ａ：０．３ｇ（１．５６ｍｍｏｌ、１当量）の２－ブロモ－６－メトキシピリジン８８を、０．９９２ｇ（７．１８ｍｍｏｌ）のＫ２ＣＯ３（２５％水溶液）及び０．０２ｍｍｏｌ（０．０２６ｇ）のＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２を有するジオキサン中の化合物８５（１．６６ｍｍｏｌ、１．０５当量）とアルゴン雰囲気下で１２時間混合した。次いで反応物を水と混合し、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）で抽出し、組み合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮して化合物８９を茶色の油として得た。ＨＰＬＣ（移動

相としてＡＣＮ／Ｈ２Ｏ）を使用して化合物８９を単離した。０．１８３ｇ、収率３３％。

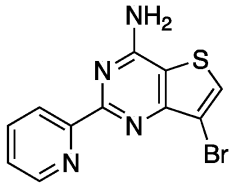
【１０９６】

工程Ｂ：０．０５ｇの化合物８９を濃ＨＣｌ中で１００℃で２日間撹拌し、次いで標的化合物を沈殿させ、濾過によって単離した。収率３８．４％。

【１０９７】

実施例６８

【化４６２】

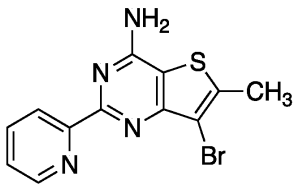


スキーム１０の工程Ｄで標的化合物を調製した（化合物４３）。

【１０９８】

実施例６９

【化４６３】

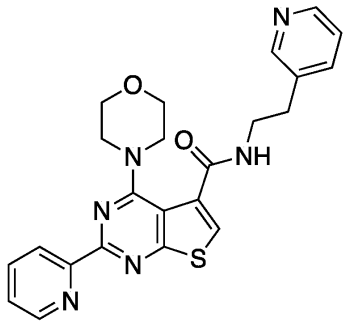


スキーム１０の工程Ｄで標的化合物を調製した（化合物４４）。

【１０９９】

実施例７０

【化４６４】

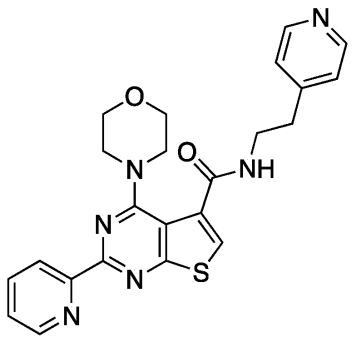


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１００】

実施例７１

【化４６５】

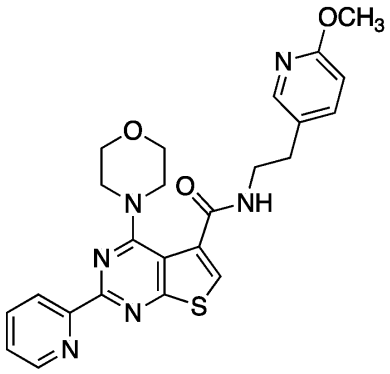


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０１】

実施例７２

【化４６６】

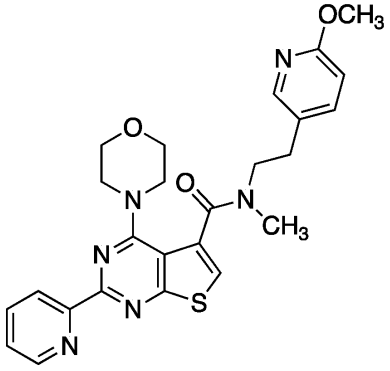


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０２】

実施例７３

【化４６７】

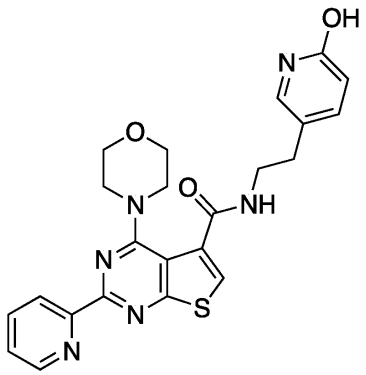


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０３】

実施例７４

【化４６８】

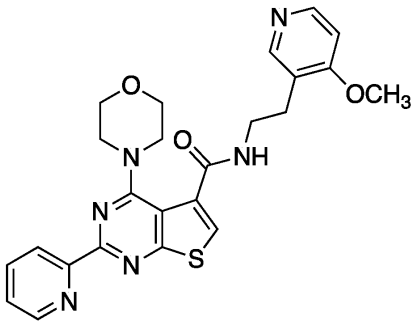


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０４】

実施例７５

【化４６９】

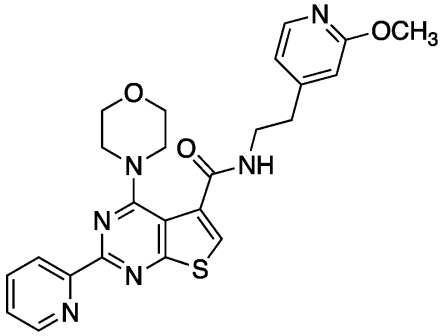


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０５】

実施例７６

【化４７０】

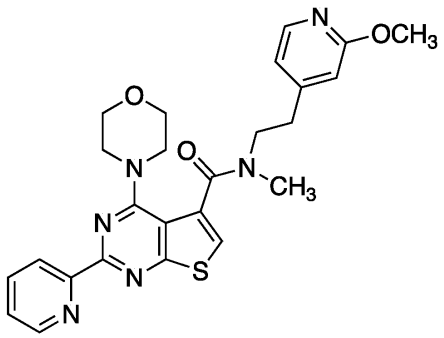


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０６】

実施例７７

【化４７１】

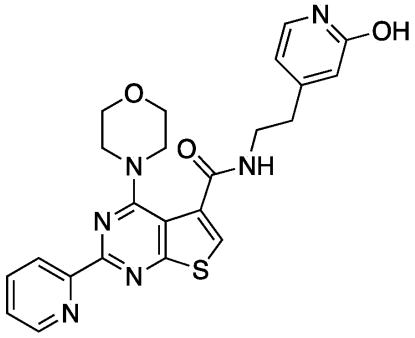


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０７】

実施例７８

【化４７２】

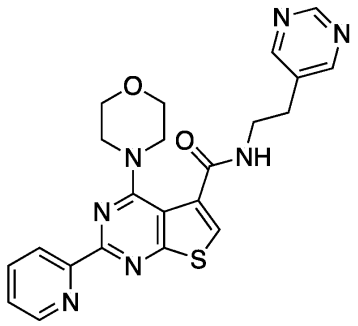


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０８】

実施例７９

【化４７３】

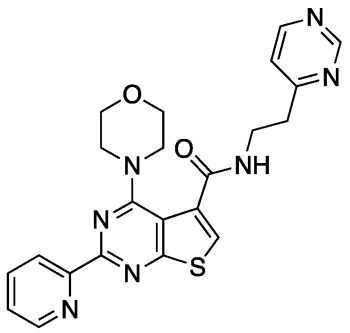


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１０９】

実施例８０

【化４７４】

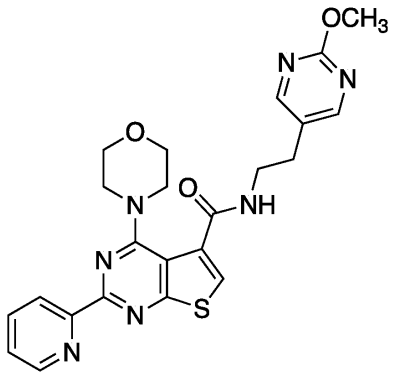


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１０】

実施例８１

【化４７５】

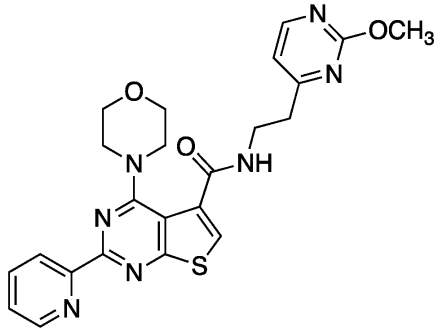


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１１】

実施例８２

【化４７６】

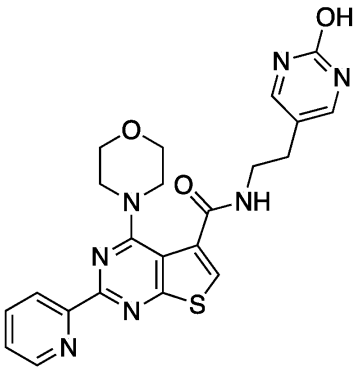


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１２】

実施例８３

【化４７７】

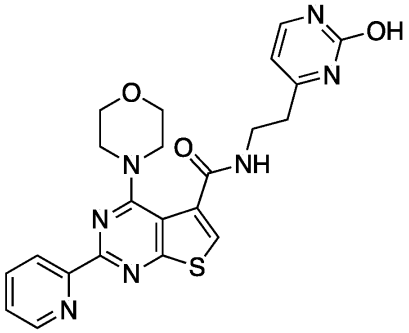


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１３】

実施例８４

【化４７８】

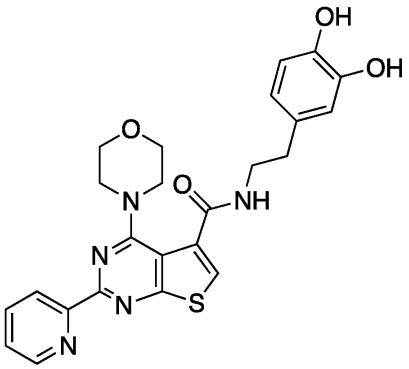


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１４】

実施例８５

【化４７９】

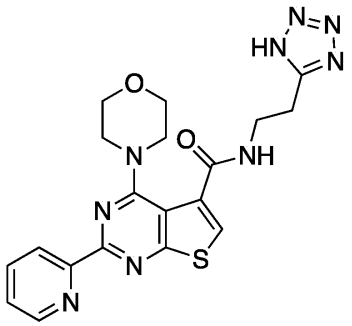


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１５】

実施例８６

【化４８０】

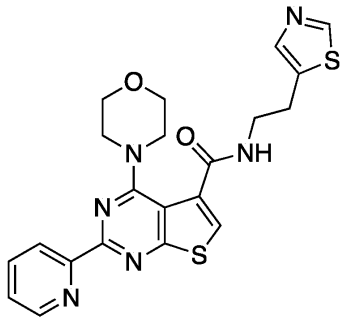


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１６】

実施例８７

【化４８１】

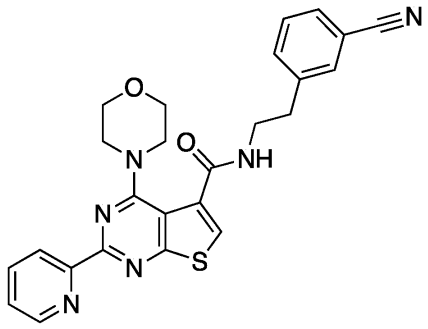


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１７】

実施例８８

【化４８２】

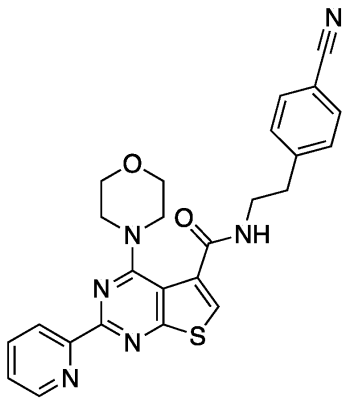


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１８】

実施例８９

【化４８３】

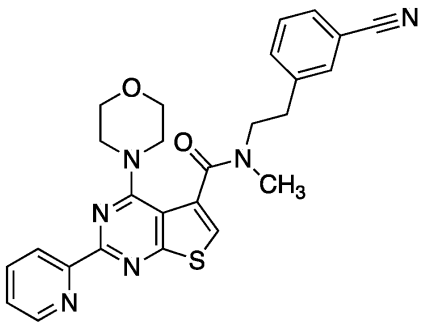


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１１９】

実施例９０

【化４８４】

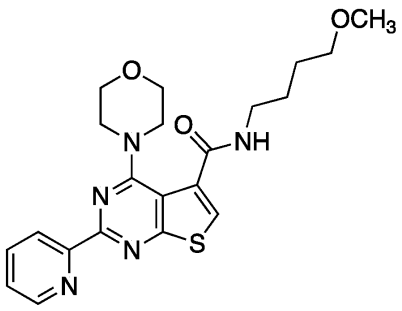


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２０】

実施例９１

【化４８５】

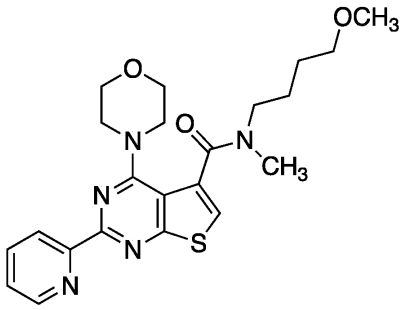


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２１】

実施例９２

【化４８６】

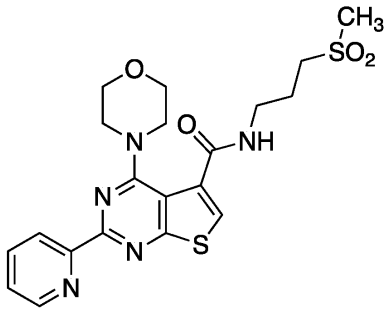


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２２】

実施例９３

【化４８７】

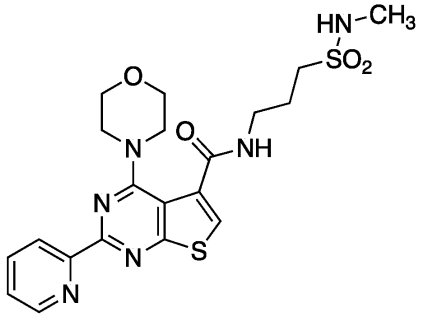


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２３】

実施例９４

【化４８８】

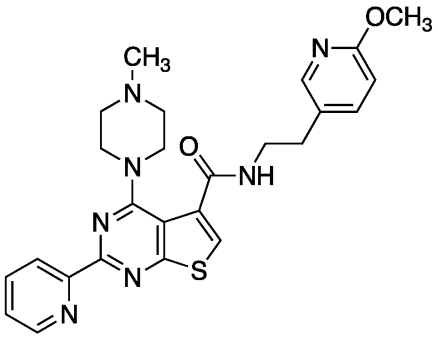


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてモルホリンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２４】

実施例９５

【化４８９】

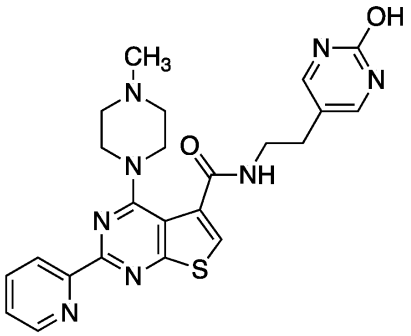


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとして Ｎ－メチルピペラジンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２５】

実施例９６

【化４９０】

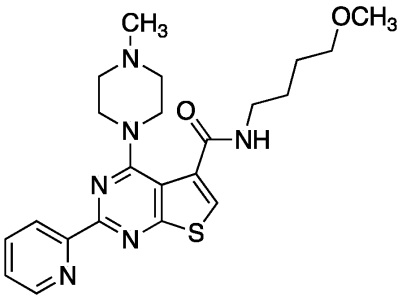


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとして Ｎ－メチルピペラジンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２６】

実施例９７

【化４９１】

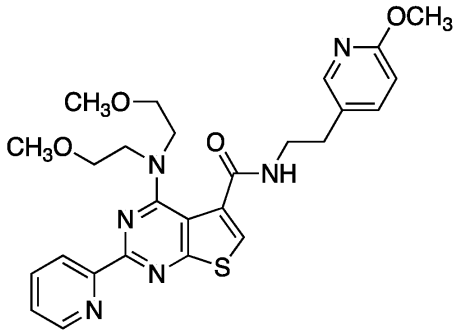


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとして Ｎ－メチルピペラジンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２７】

実施例９８

【化４９２】

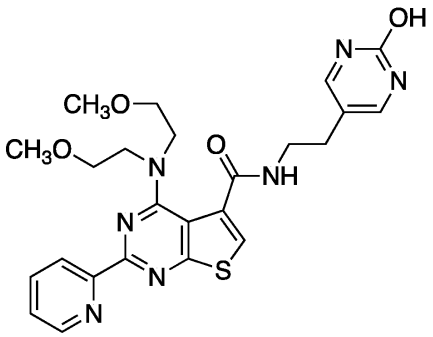


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてビス（２－メトキシエチル）アミンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２８】

実施例９９

【化４９３】

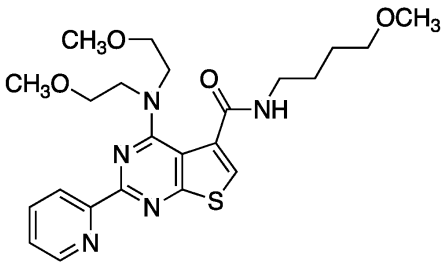


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてビス（２－メトキシエチル）アミンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１２９】

実施例１００

【化４９４】

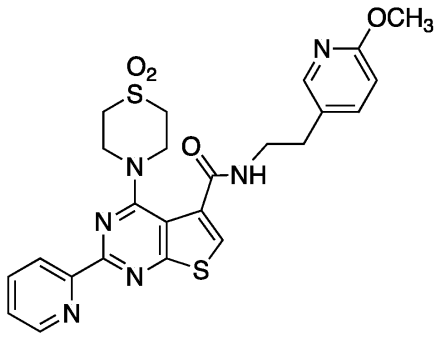


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてビス（２－メトキシエチル）アミンを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１３０】

実施例１０１

【化４９５】

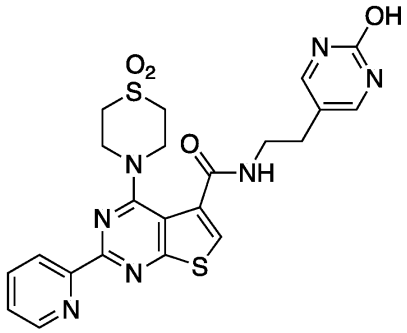


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてチオモルホリン１，１－ジオキシドを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１３１】

実施例１０２

【化４９６】

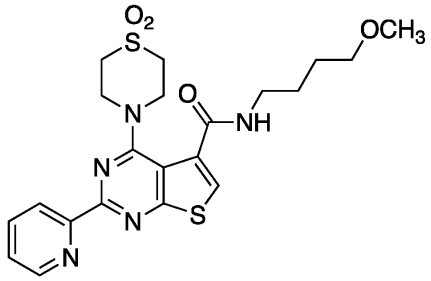


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてチオモルホリン１，１－ジオキシドを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１３２】

実施例１０３

【化４９７】

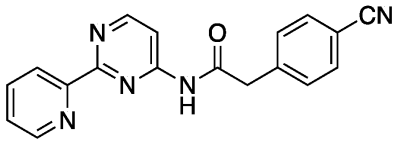


スキーム５で工程Ｅ、Ｆ及びＧについて記載された一般的手順に従って、工程Ｅではアミンとしてチオモルホリン１，１－ジオキシドを、工程Ｇでは適切なアミンを使用して、スキーム５における化合物２０から標的化合物を調製した。

【１１３３】

実施例１０４

【化４９８】

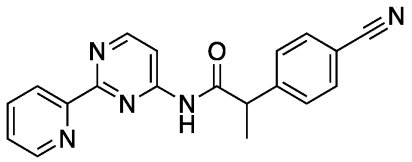


スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。

【１１３４】

実施例１０５

【化４９９】

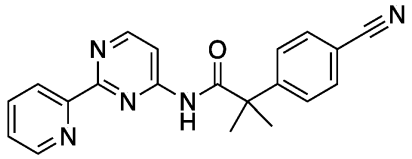


スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。

【１１３５】

実施例１０６

【化５００】

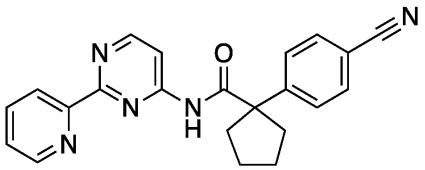


スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。

【１１３６】

実施例１０７

【化５０１】

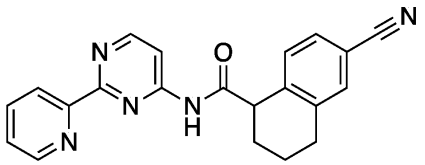


スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。

【１１３７】

実施例１０８

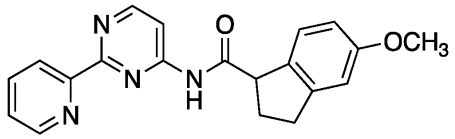
【化５０２】



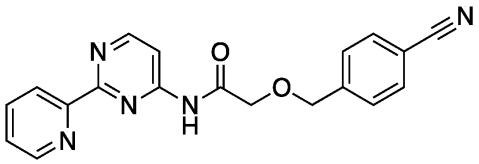
スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。

【１１３８】

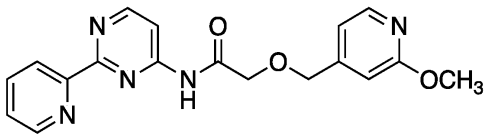
実施例１０９
【化５０３】



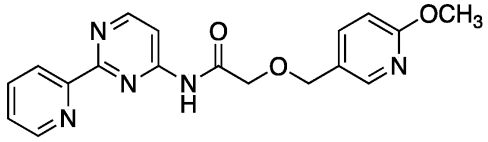
スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。
【１１３９】
実施例１１０
【化５０４】



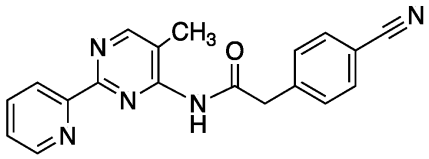
スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。
【１１４０】
実施例１１１
【化５０５】



スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。
【１１４１】
実施例１１２
【化５０６】



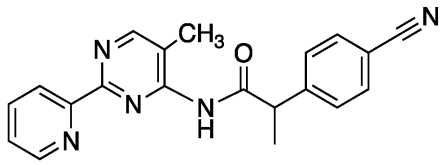
スキーム６の工程Ｂに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム６における化合物２５から標的化合物を調製した。
【１１４２】
実施例１１３
【化５０７】



スキーム７の工程Ｅに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム７における化合物３０から標的化合物を調製した。
【１１４３】

実施例１１４

【化５０８】

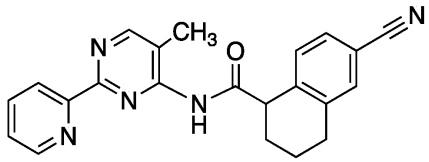


スキーム７の工程Ｅに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム７における化合物３０から標的化合物を調製した。

【１１４４】

実施例１１５

【化５０９】

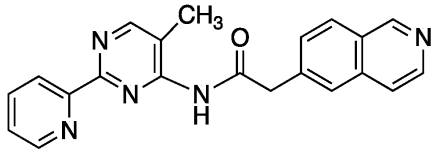


スキーム７の工程Ｅに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム７における化合物３０から標的化合物を調製した。

【１１４５】

実施例１１６

【化５１０】

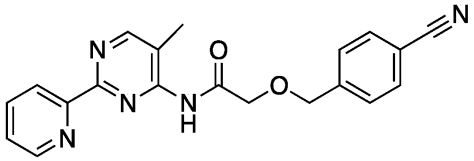


スキーム７の工程Ｅに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム７における化合物３０から標的化合物を調製した。

【１１４６】

実施例１１７

【化５１１】

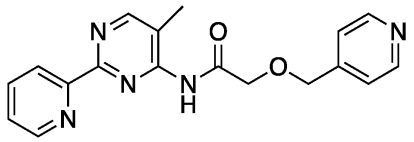


スキーム７の工程Ｅに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム７における化合物３０から標的化合物を調製した。

【１１４７】

実施例１１８

【化５１２】

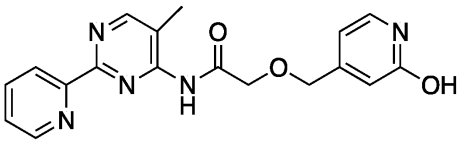


スキーム７の工程Ｅに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム７における化合物３０から標的化合物を調製した。

【１１４８】

実施例１１９

【化５１３】

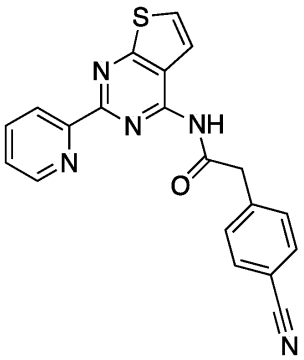


スキーム７の工程Ｅに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム７における化合物３０から標的化合物を調製した。

【１１４９】

実施例１２０

【化５１４】

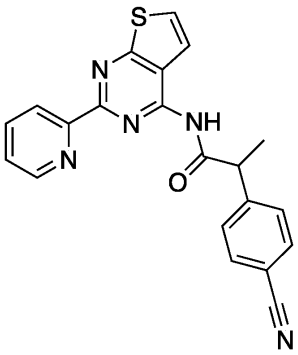


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５０】

実施例１２１

【化５１５】

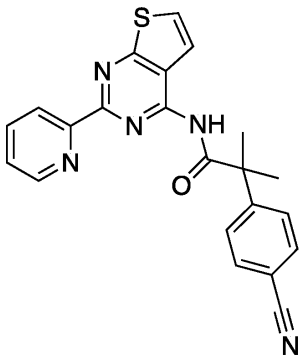


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５１】

実施例１２２

【化５１６】

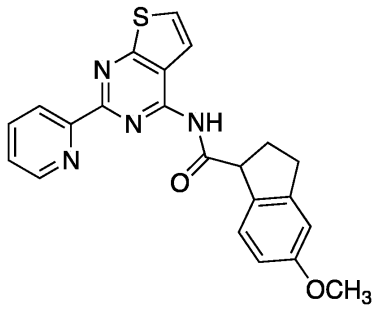


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５２】

実施例１２３

【化５１７】

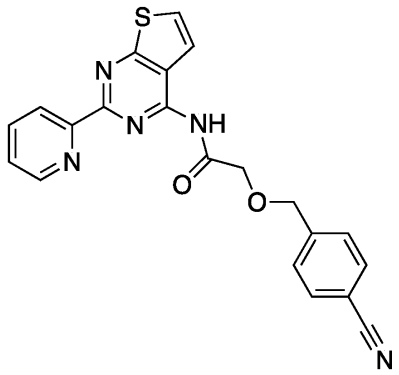


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５３】

実施例１２４

【化５１８】

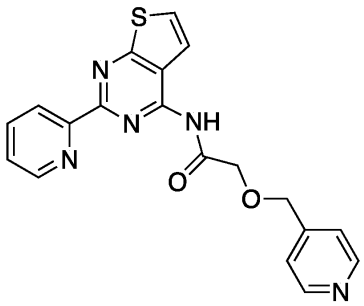


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５４】

実施例１２５

【化５１９】

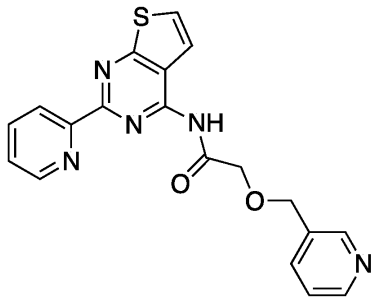


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５５】

実施例１２６

【化５２０】

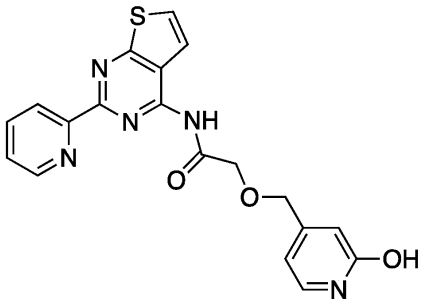


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５６】

実施例１２７

【化５２１】

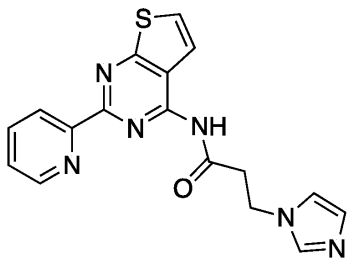


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５７】

実施例１２８

【化５２２】

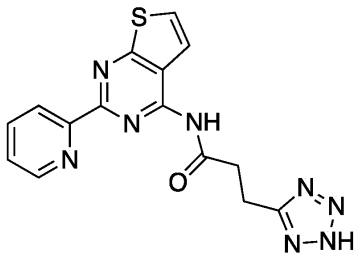


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５８】

実施例１２９

【化５２３】

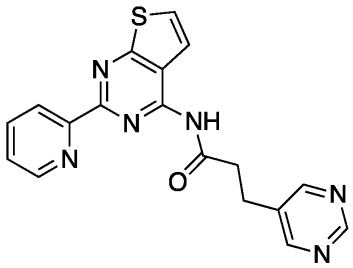


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１５９】

実施例１３０

【化５２４】

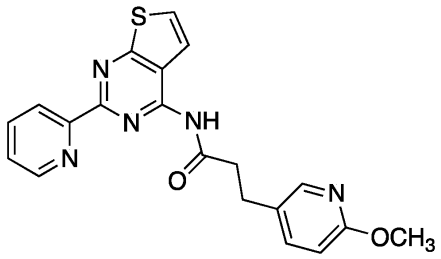


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１６０】

実施例１３１

【化５２５】

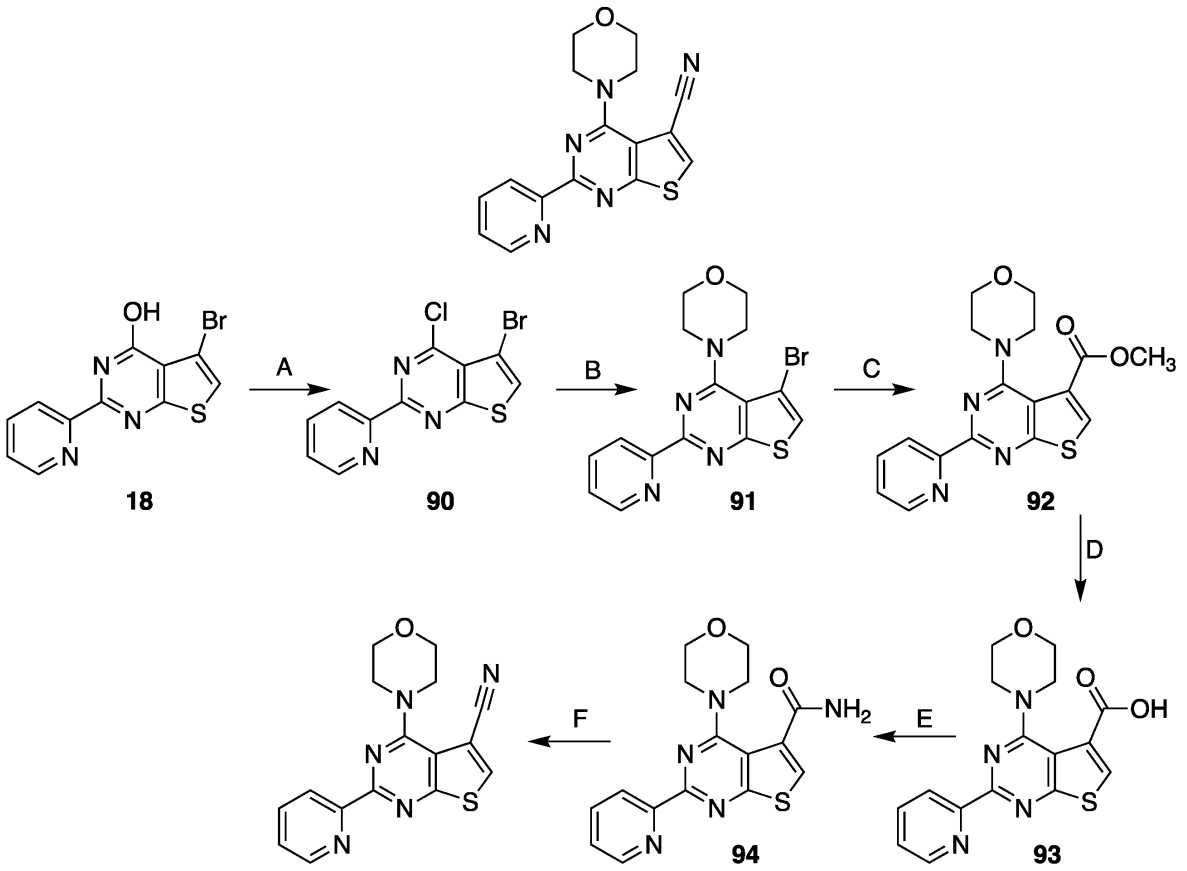


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１１６１】

実施例１３２

【化５２６】



工程Ａ：スキーム５に記載されたように調製された化合物１８（４０ｇ、０．１３ｍｏｌ、１当量）及び塩化ホスホリル（３００ｍＬ）を２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をＣＨ２Ｃｌ２に溶解し、氷水及び５％のＮａＨＣＯ３溶液で慎重に洗浄した。有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて、十分に純粋な化合物９０を黄色がかった粉末（４０ｇ、収率９５％）として得た。

【１１６２】

工程Ｂ：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の９０（１０ｇ、０．０３１ｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液にモルホリン（８．１ｇ、０．９９３ｍｏｌ、３当量）を添加し、反応物を５時間還流して撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＣＨＣｌ３で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。溶離液としてＣＨＣｌ３：ＭｅＣＮ（１：４）を使用してカラムクロマトグラフィによって粗物質を精製して化合物９１（９．２５ｇ、０．０２４ｍｏｌ、８０％の収率）を得た。

【１１６３】

工程Ｃ：メタノール（２００ｍｌ）中の化合物９１（９ｇ、０．０２３ｍｏｌ）及びジクロロメタンを有する１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体ＣＡＳ９５４６４０５４（２％ｍｏｌ）の混合物をＣＯ（１０バール）下でオートクレーブ内で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。得られた残渣を水で洗浄し、乾燥させた。９２の収率は、６．５５ｇ（０．０１８４ｍｏｌ、８０％の収率）であった。

【１１６４】

工程Ｄ：化合物９２をメタノール中のＮａＯＨの１Ｍ溶液に添加した。反応混合物を一晩還流して加熱し、蒸発させた。固体残渣を水に溶解し、３ＮのＨＣｌによってｐＨ約４～５に酸性化した。形成されている沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて９３を得た。

【１１６５】

工程Ｅ：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の９３（１ｇ、２．９３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にカルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ、ＣＡＳ５３０－６２－１）（０．５６８ｇ、３．５１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。得られた溶液を室温で１時間撹拌し、水性アンモニウム（２５％）と混合した。混合物を水で希釈し、沈殿物を濾過し、空気乾燥させて化合物９４を白色の固体（０．９ｇ、２．６３ｍｍｏｌ、９０％の収率）として得た。

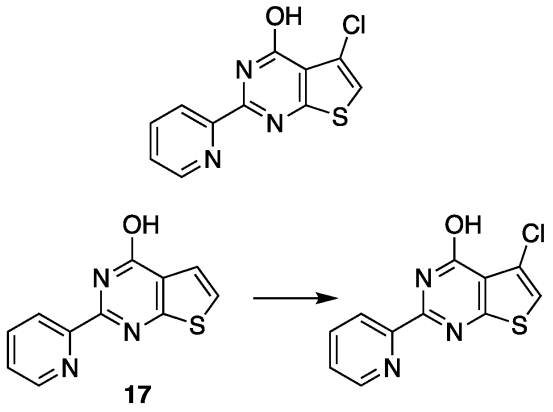
【１１６６】

工程Ｆ：無水トリフルオロ酢酸（０．４６ｇ、２．１９ｍｍｏｌ、１．５当量）をシリンジを介してジクロロメタン中の化合物９４（０．５ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１当量）及びトリエチルアミン（０．６１２ｍＬ、４．３９ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌溶液に５℃で添加した。冷却浴を除去し、得られた溶液を室温に温め、１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、生成物をジクロロメタン（３×７０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。生成物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィによって精製して標的化合物を淡黄色の固体（０．４３５ｇ、１．３４８ｍｍｏｌ、９２％の収率）として得た。

【１１６７】

実施例１３３

【化５２７】

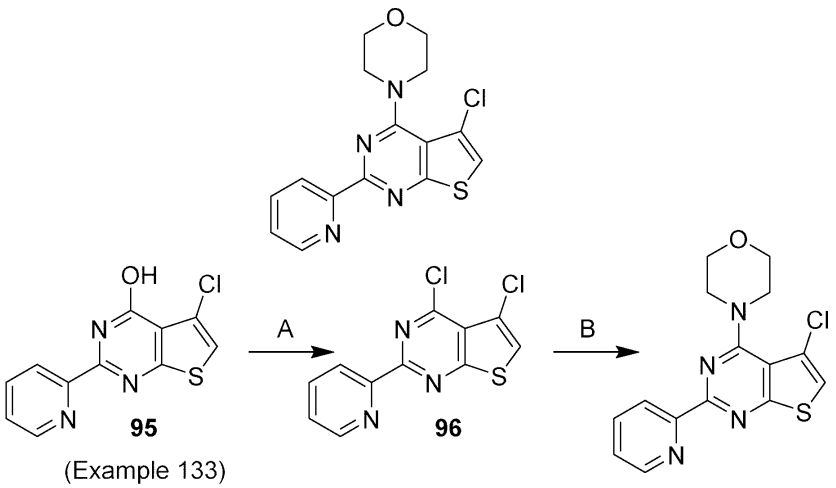


１Ｌの丸底フラスコ内でスキーム５の工程Ａに記載されたように調製された化合物１７（１０ｇ、４３．６ｍｍｏｌ）を酢酸（５００ｍＬ）に取り、ＮＣＳ（６．９５ｇ、５２．３ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応物を６０℃で６時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、水でクエンチした。形成されている沈殿物を濾過し、乾燥させて標的化合物を灰色の粉末（９．３ｇ、３５．３ｍｍｏｌ、８１％の収率）として得た。

【１１６８】

実施例１３４

【化５２８】



(Example 133)

工程Ａ：化合物９５（実施例１３３）（２０ｇ、０．０７６ｍｏｌ、１当量）及び塩化ホスホリル（４００ｍＬ）を２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をＣＨ２Ｃｌ２に溶解し、氷水及び５％のＮａＨＣＯ３溶液で慎重に洗浄した。有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて、十分に純粋な化合物９６を黄色がかった粉末（１９．２ｇ、収率９０％）として得た。

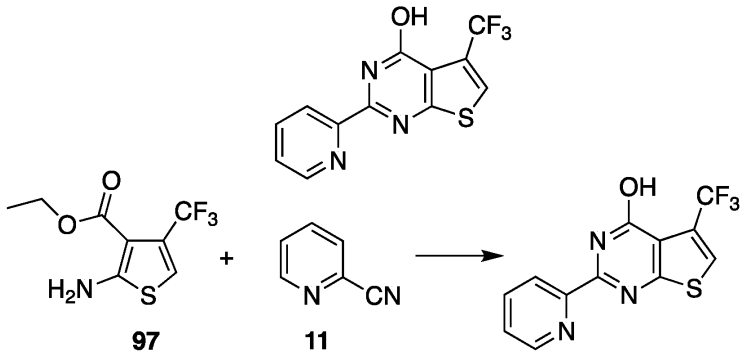
【１１６９】

工程Ｃ：ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の９６（１ｇ、３．５５８ｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、モルホリン（０．９３ｇ、１０．６７ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、反応物を５時間還流して撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＣＨＣｌ３で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。溶離液としてＣＨＣｌ３：ＭｅＣＮ（１：４）を使用してカラムクロマトグラフィによって粗物質を精製して標的化合物（０．８９６ｇ、２．７０ｍｍｏｌ、７６％の収率）を得た。

【１１７０】

実施例１３５

【化５２９】

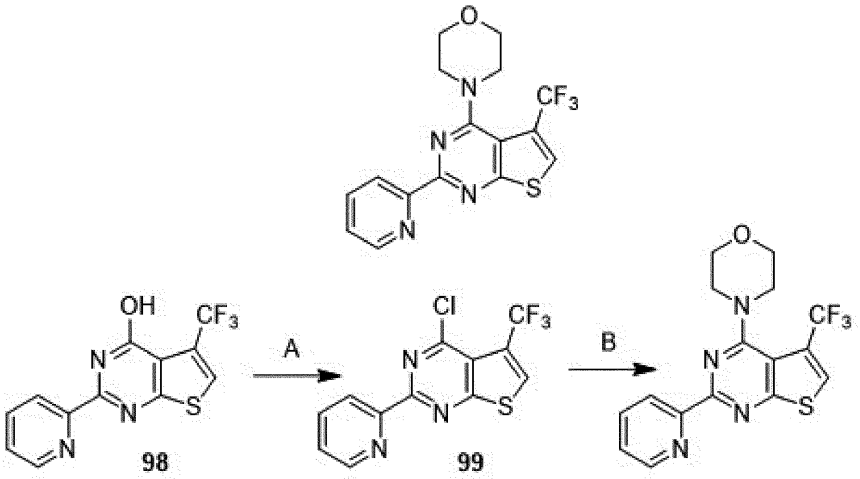


工程Ａ：化合物９７（１０ｇ、４１．８ｍｍｏｌ、１．０当量）及びピリジン－２－カルボニトリル１１（５．２２ｇ、５０．１６ｍｍｏｌ、１．２当量）をＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中で混合した。混合物を０℃に冷却し、ナトリウムメトキシド（６．７７ｇ、１２５．４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を４８時間還流して撹拌し、室温に冷却し、水で希釈し、ＡｃＯＨによって酸性化し、ＥｔＯＡｃによって３回抽出した。有機層を減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して標的化合物を淡黄色の固体（２．２ｇ、収率－１７．７％）として得た。

【１１７１】

実施例１３６

【化５３０】



（実施例１３５）

工程Ａ：化合物９８（実施例１３５）（２．０ｇ、６．７２ｍｍｏｌ、１当量）及び塩化ホスホリル（３０ｍＬ）を２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をＣＨ２Ｃｌ２に溶解し、氷水及び５％のＮａＨＣＯ３溶液で慎重に洗浄した。有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて、十分に純粋な化合物９９を灰色の粉末（２．０１ｇ、収率９５％）として得た。

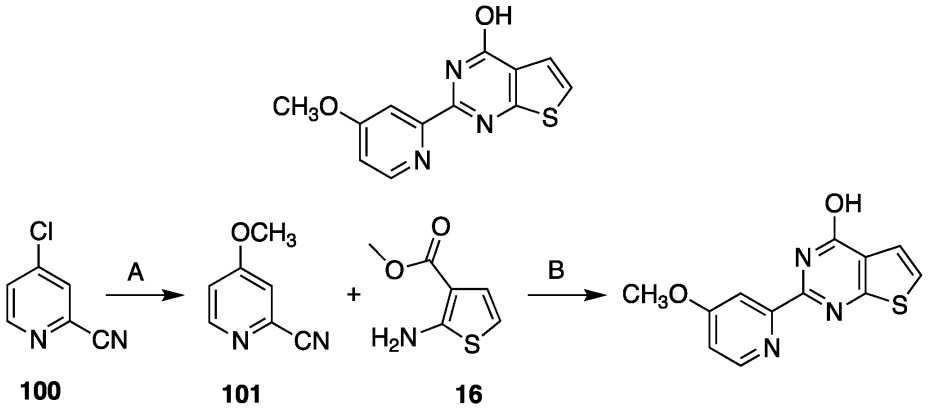
【１１７２】

工程Ｂ：ＭｅＯＨ中の化合物９９（１．５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、モルホリン（１．２４ｇ、１４．２８ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、反応物を５時間還流して撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＣＨＣｌ３で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。溶離液としてＣＨＣｌ３：ＭｅＣＮ（１０～３０パーセント）を使用してカラムクロマトグラフィによって粗物質を精製して標的化合物を白色の固体（１．２５ｇ、収率７２％）として得た。

【１１７３】

実施例１３７

【化５３１】

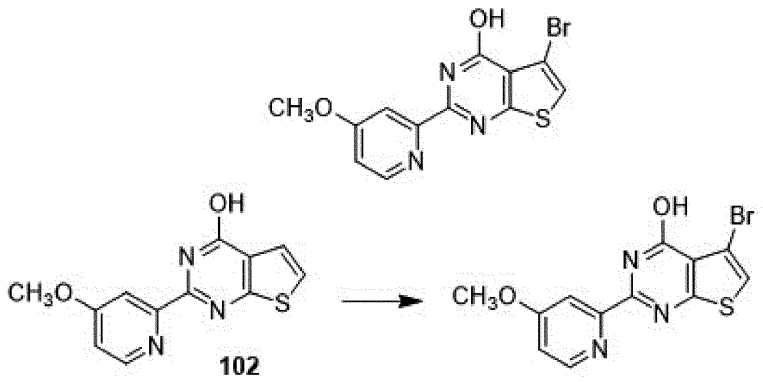


工程Ａ及びＢ：化合物１００（１．２０２ｇ、８．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）をメタノール（２０ｍＬ）中のナトリウムメトキシド（０．５１６ｇ、９．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）の冷却された（０℃）溶液に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌して１０１を得、次いで０℃に冷却した。化合物１６（１．３６４ｇ、８．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）及びナトリウムメトキシド（０．５１６ｇ、９．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を得られた混合物に０℃で添加した。反応混合物を１６～１８時間還流して撹拌し（ＴＣＬによってモニターした）、冷却し、真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、５％のＨＣｌによってｐＨ＝７に酸性化し、ＣＨ２Ｃｌ２（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。固体をＭＴＢＥで精製して標的化合物（１．１ｇ、４９％の収率）を得た。

【１１７４】

実施例１３８

【化５３２】



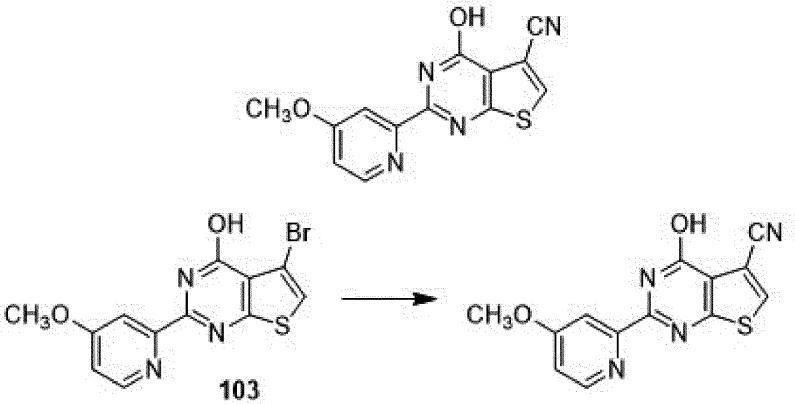
（実施例１３７）

化合物１０２（実施例１３７）（１．３８ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（０．８７３ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ）を酢酸（１０ｍＬ）に溶解した。この混合物にＢｒ２（０．９３６ｇ、５．８６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６～１８時間撹拌した。次いで反応混合物を冷却し、乾燥するまで蒸発させた。残渣を水（５０ｍＬ）によって沈殿させ、濾過し、イソプロピルアルコール、ヘキサンで順次洗浄し、真空中で乾燥させて１．２ｇの標的化合物を黄色がかった粉末（６７％の収率）として得た。

【１１７５】

実施例１３９

【化５３３】



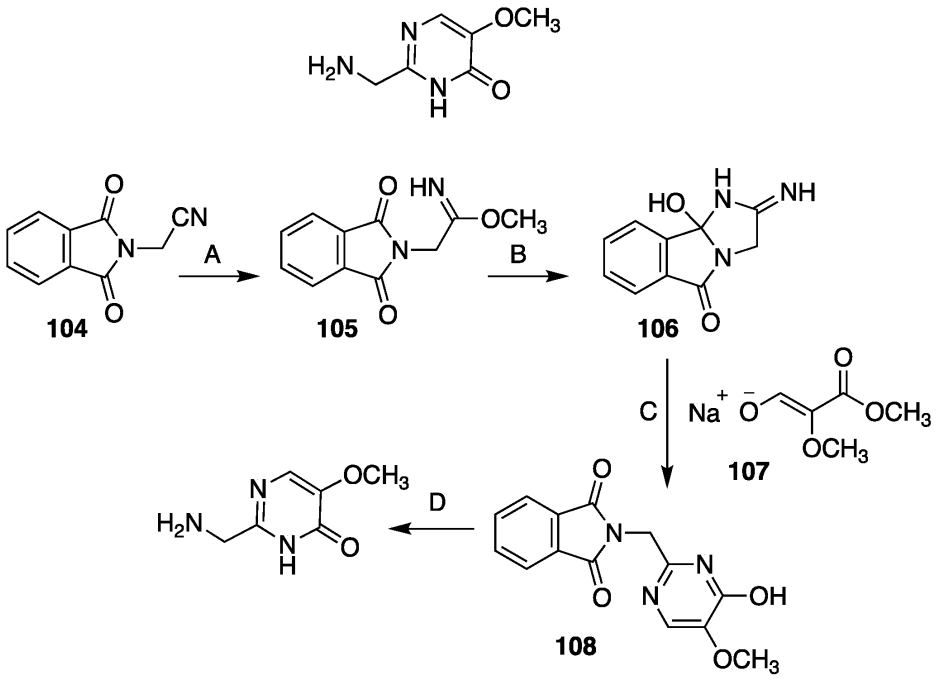
（実施例１３８）

１０３（実施例１３８）（０．３ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）とＣｕＣＮ（０．２３６ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）との混合物を１５０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、２５％アンモニア水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＣＨ２Ｃｌ２（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物（１１ｍｇ、６７％の収率）を得た。

【１１７６】

実施例１４０

【化５３４】



工程Ａ：１，３－ジオキソ－１，３ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－アセトニトリル１０４（２０ｇ、１０６．８ｍｍｏｌ）をジオキサン中の４ＮのＨＣｌ（２００ｍＬ）に溶解した。混合物を室温で撹拌し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を添加した。溶液はすぐに曇った。沈殿物を回収し、エーテルで洗浄して１８ｇ（６６％）の１０５を提供した。

【１１７７】

工程Ｂ：ＭｅＯＨ（２７０ｍＬ）中の１０５（１８ｇ、７０．７ｍｍｏｌ）の懸濁液を飽和ＮＨ３／ＭｅＯＨ溶液に添加した。混合物を０℃で撹拌し、次いで室温に温めた。全ての揮発物を除去した後、生成物１０６をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【１１７８】

工程Ｃ：化合物１０６（１６．９５ｇ、７０．７ｍｍｏｌ）及び３－ヒドロキシ－２－メトキシ－アクリル酸メチルエステル１０７のナトリウム塩（１３．０７ｇ、８４．８４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中で混合し、室温で２時間撹拌し、次いで一晩還流して加熱した。粗混合物を濾過した。濾液を濃縮した後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して１ｇ（５％の収率）の１０８を得た。

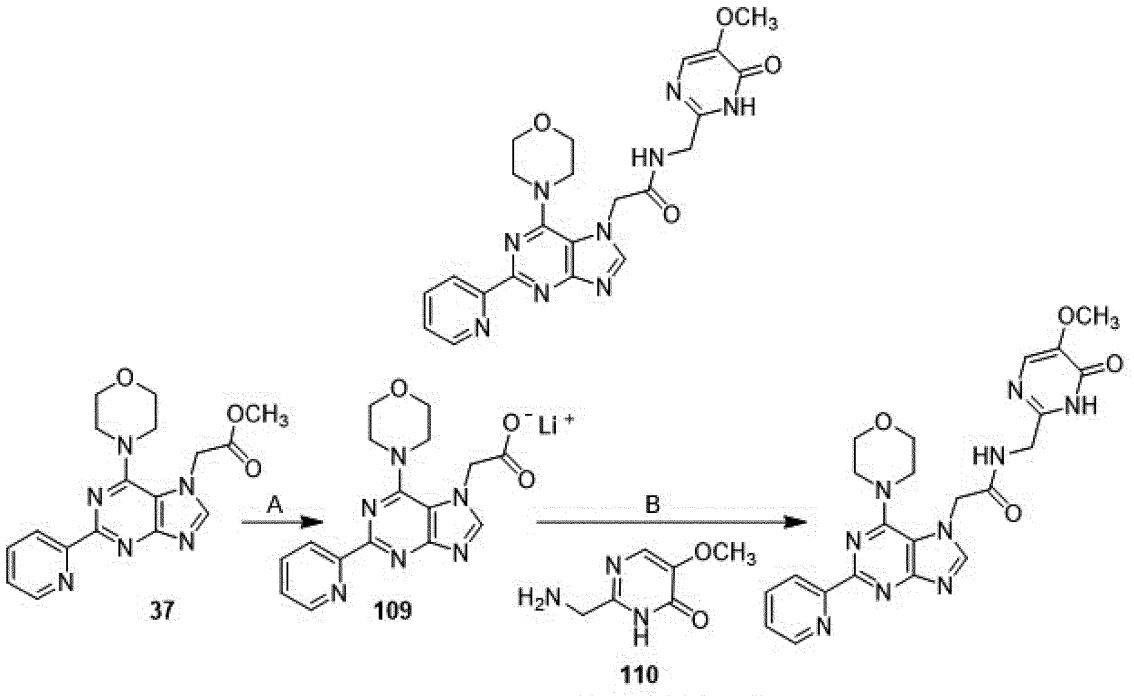
【１１７９】

工程Ｄ：ヒドラジン（４ｍＬ）をＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の１０８（０．５ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加し、混合物を撹拌した。ＴＣＬによって反応の完了をモニターした。沈殿物を濾過し、濾液をカラムクロマトグラフィによって精製して１０ｍｇ（４％の収率）の標的化合物を得た。

【１１８０】

実施例１４１

【化５３５】



（実施例１４０）

工程Ａ：水酸化リチウム（０．０２５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ／水（１：１、２０ｍＬ）中のスキーム９に記載されたように調製された３７（０．１４ｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣である化合物１０９をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

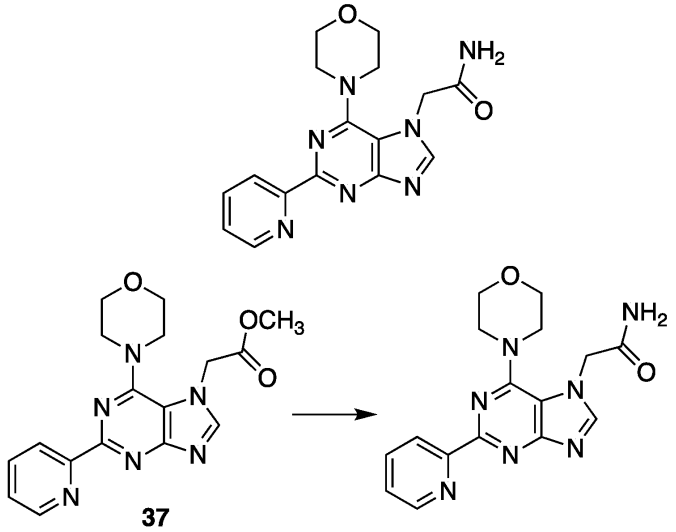
【１１８１】

工程Ｂ：ＨＡＴＵ（ＣＡＳ［１４８８９３－１０－１］、０．１６８ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１当量）、ＤＩＰＥＡ及び化合物１１０（実施例１４０）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のリチウム塩１０９（０．１３９ｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に順次添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物（０．０１ｇ、５％の収率）を得た。

【１１８２】

実施例１４２

【化５３６】



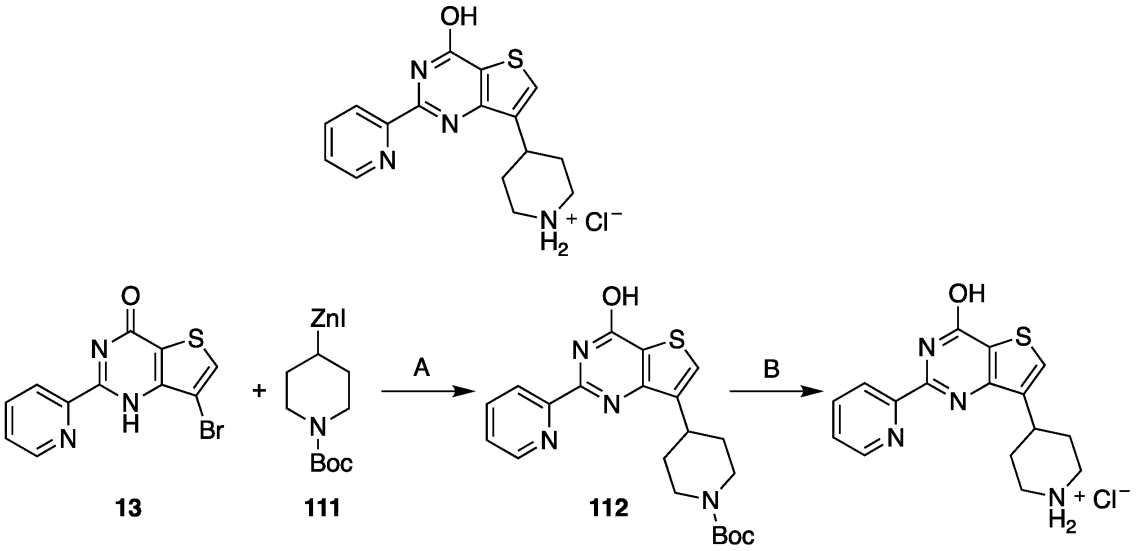
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のスキーム９の工程Ｃに記載されたように調製された３７（０．

０７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を飽和ＮＨ３／ＭｅＯＨ溶液に添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。沈殿物を回収し、エーテルで洗浄して０．０１ｇ（１５％の収率）の標的化合物を提供した。

【１１８３】

実施例１４３

【化５３７】



13 111 112

工程Ａ：５００ｍＬのフラスコに、１３（１ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）、［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．１３２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．０５当量）、ヨウ化第一銅（０．０６１ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びＴＨＦ（５０ｍＬ）を入れた。得られた混合物を真空／窒素パージを交互に行って脱気した。次いで濾過されたヨウ化４－ピペリジル亜鉛溶液１１１（９．７５ｍｍｏｌ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００４，６９，５１２０－５１２３に記載されたように調製）を添加した。混合物をもう一度脱気し、次いで２４時間還流して加熱した。次いで反応混合物を２０℃に冷却し、ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１３０ｍＬ）及び１Ｎの塩化アンモニウム（１３０ｍＬ）で処理した。混合物を２０～３０℃で３０分間撹拌し、次いで濾過した。下の水層を取り除き、残った有機層を飽和水性ＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ）で処理し、３０分間撹拌した。鎮静後、下の水層を除去し、有機層を回収した。次いで得られた有機溶液をＳｉＯ２の小さなパッドを通して濾過した。ＳｉＯ２パッドをＭＴＢＥ（２５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製した（０．２０２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、１５％の１１２の収率）。

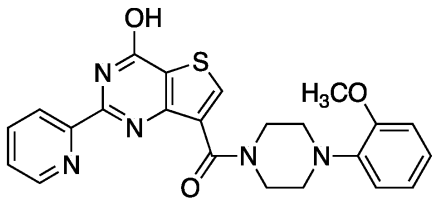
【１１８４】

工程Ｂ：１１２（０．１ｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）と６Ｎの水性ＨＣｌ（５ｍｌ）との混合物を５０℃で５時間撹拌した。得られた溶液を乾燥するまで蒸発させた。残渣をジオキサンで精製し、真空中で乾燥させて標的化合物を得た。収率は、８０％（０．８４ｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）であった。

【１１８５】

実施例１４４

【化５３８】

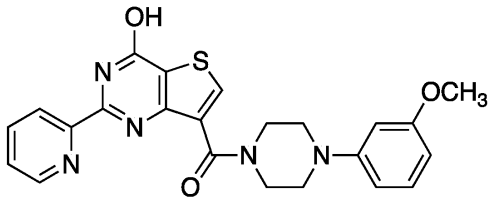


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１８６】

実施例１４５

【化５３９】

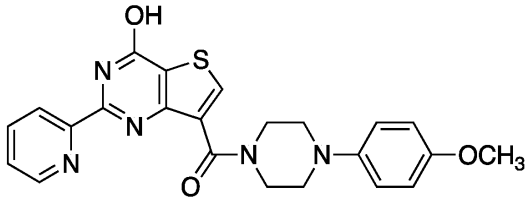


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１８７】

実施例１４６

【化５４０】

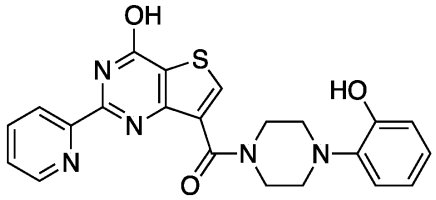


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１８８】

実施例１４７

【化５４１】

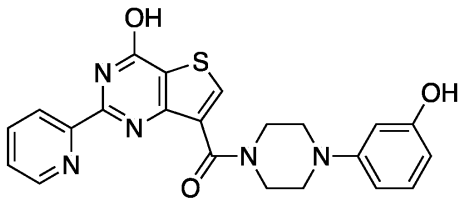


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１８９】

実施例１４８

【化５４２】

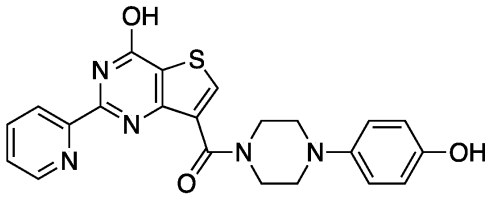


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９０】

実施例１４９

【化５４３】

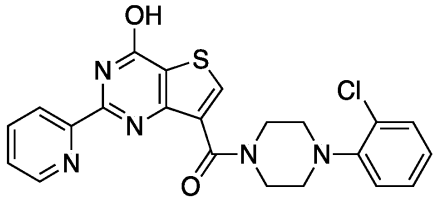


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９１】

実施例１５０

【化５４４】

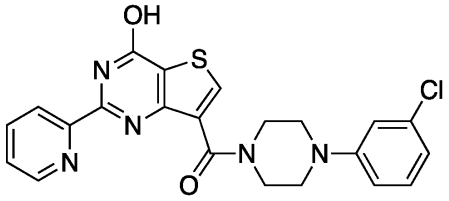


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９２】

実施例１５１

【化５４５】

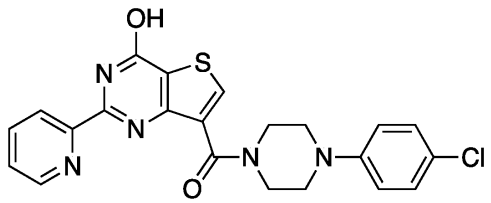


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９３】

実施例１５２

【化５４６】

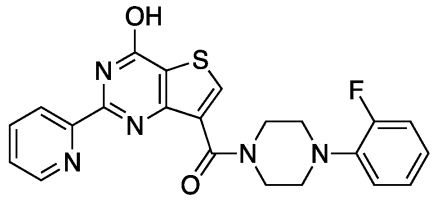


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９４】

実施例１５３

【化５４７】

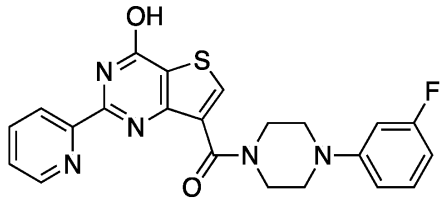


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９５】

実施例１５４

【化５４８】

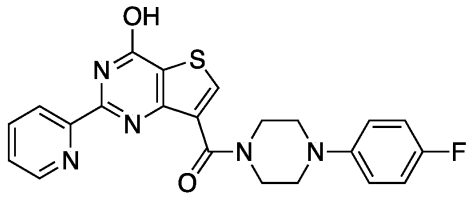


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９６】

実施例１５５

【化５４９】

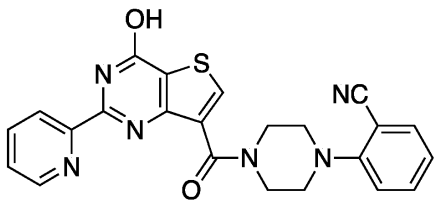


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９７】

実施例１５６

【化５５０】

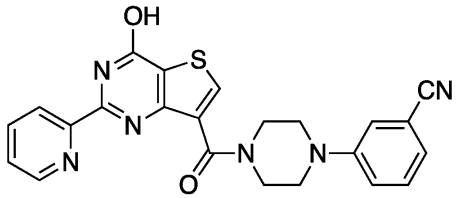


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９８】

実施例１５７

【化５５１】

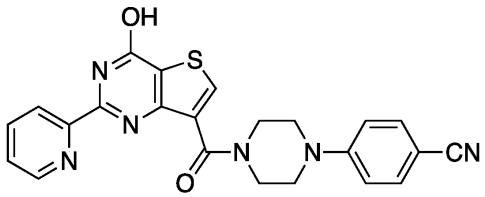


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１１９９】

実施例１５８

【化５５２】

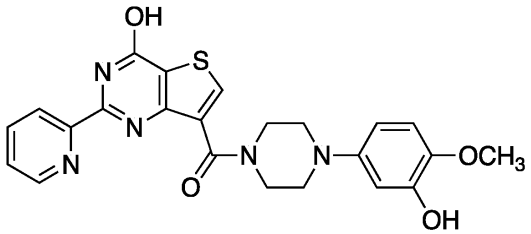


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２００】

実施例１５９

【化５５３】

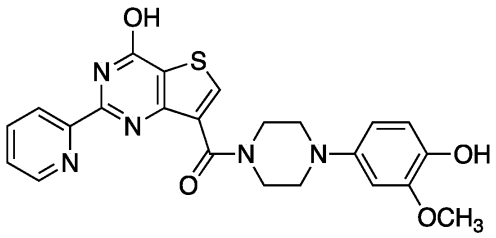


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０１】

実施例１６０

【化５５４】

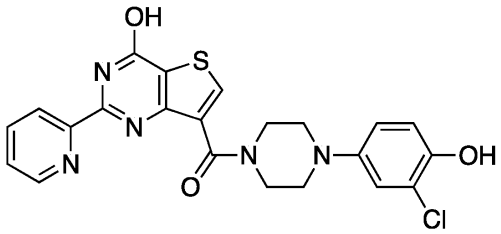


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０２】

実施例１６１

【化５５５】

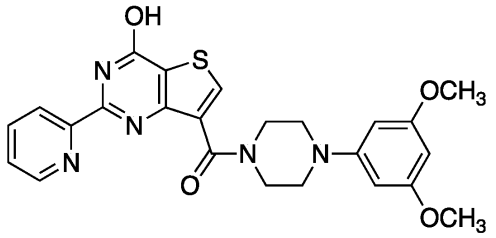


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０３】

実施例１６２

【化５５６】

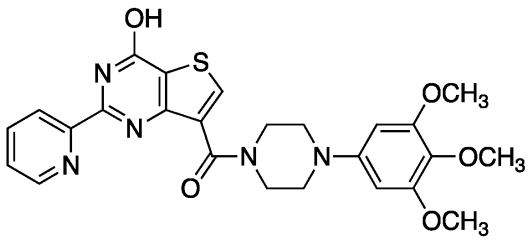


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０４】

実施例１６３

【化５５７】

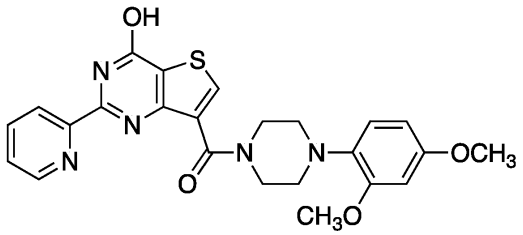


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０５】

実施例１６４

【化５５８】

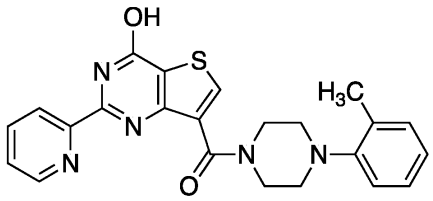


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０６】

実施例１６５

【化５５９】

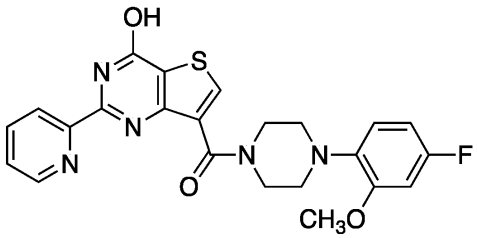


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０７】

実施例１６６

【化５６０】

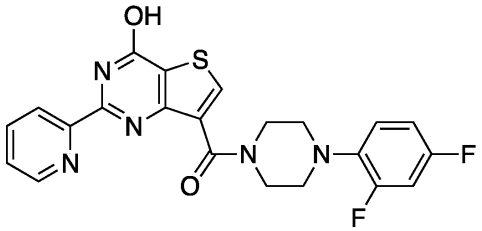


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０８】

実施例１６７

【化５６１】

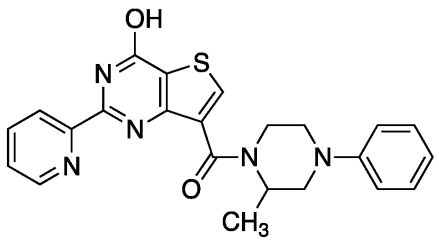


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２０９】

実施例１６８

【化５６２】

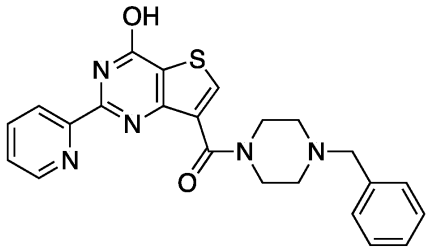


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２１０】

実施例１６９

【化５６３】

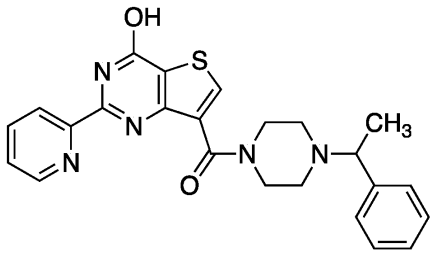


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２１１】

実施例１７０

【化５６４】

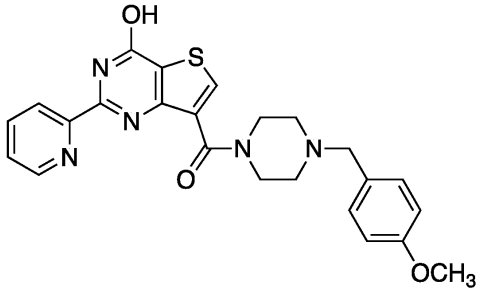


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

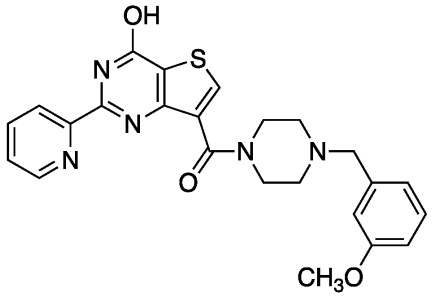
【１２１２】

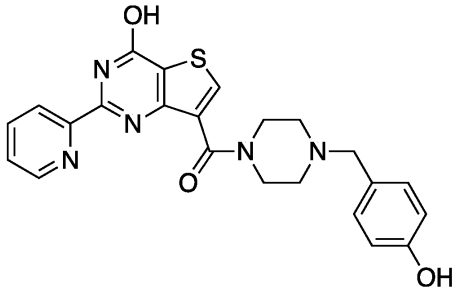
実施例１７１

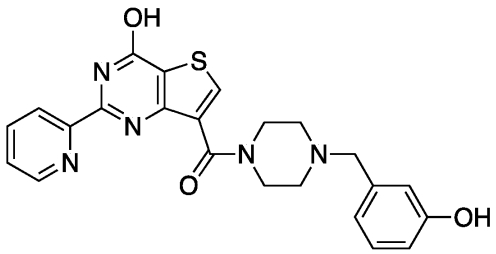
【化５６５】



スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

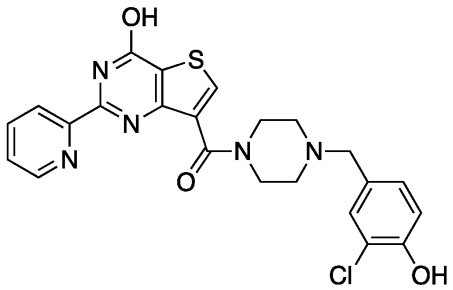
【１２１３】
実施例１７２
【化５６６】


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１２１４】
実施例１７３
【化５６７】


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１２１５】
実施例１７４
【化５６８】


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１２１６】
実施例１７５

【化５６９】

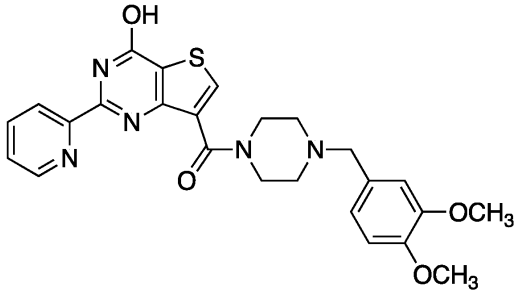


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２１７】

実施例１７６

【化５７０】

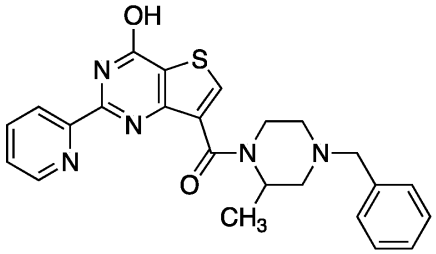


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２１８】

実施例１７７

【化５７１】

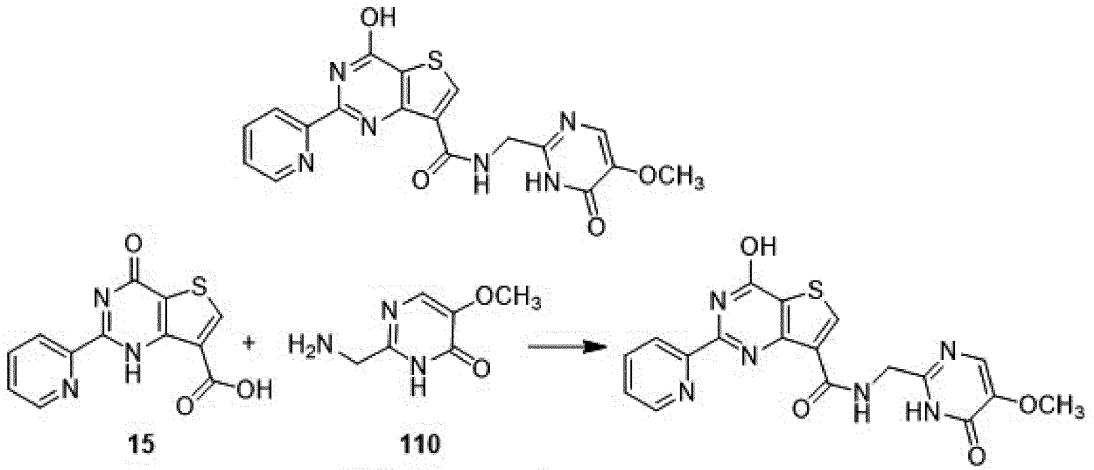


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２１９】

実施例１７８

【化５７２】



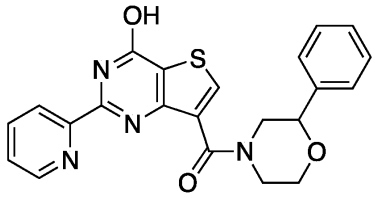
（実施例１４０）

スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、アミン１１０（実施例１４０）を使用して、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２０】

実施例１７９

【化５７３】

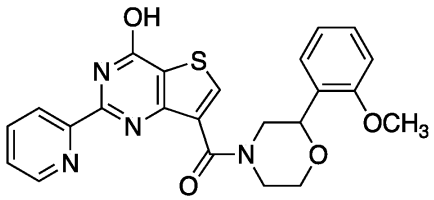


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２１】

実施例１８０

【化５７４】

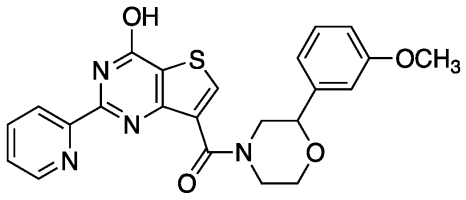


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２２】

実施例１８１

【化５７５】



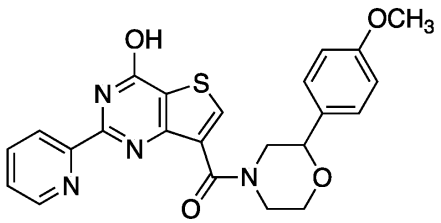
スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３におけ

る化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２３】

実施例１８２

【化５７６】

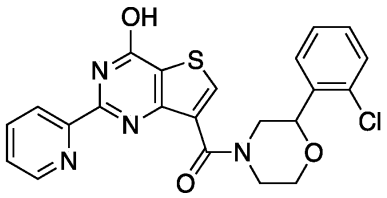


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２４】

実施例１８３

【化５７７】

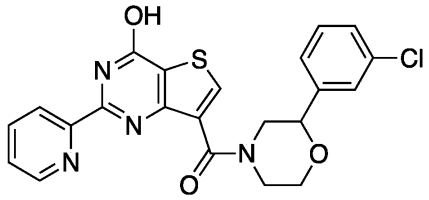


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２５】

実施例１８４

【化５７８】

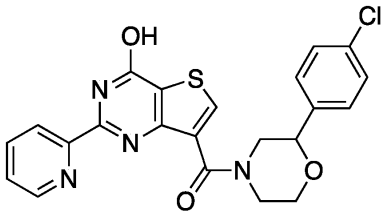


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２６】

実施例１８５

【化５７９】

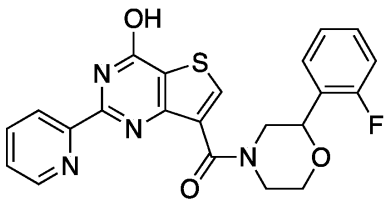


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２７】

実施例１８６

【化５８０】

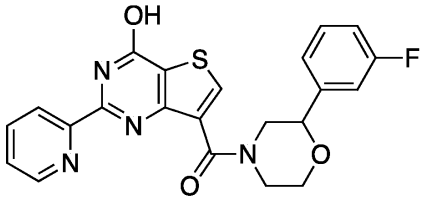


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２８】

実施例１８７

【化５８１】

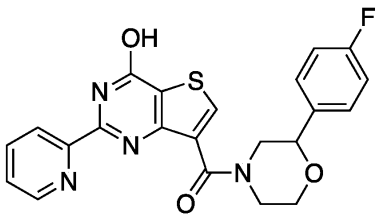


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２２９】

実施例１８８

【化５８２】

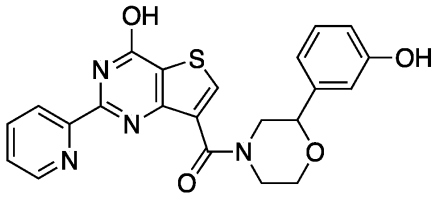


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３０】

実施例１８９

【化５８３】

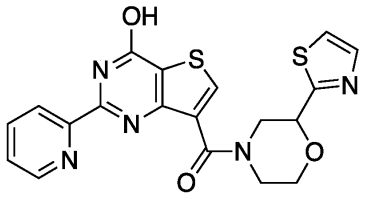


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３１】

実施例１９０

【化５８４】

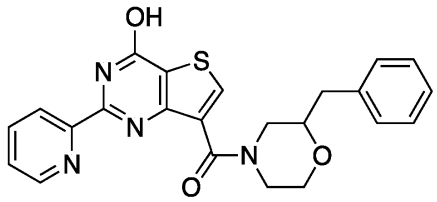


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３２】

実施例１９１

【化５８５】

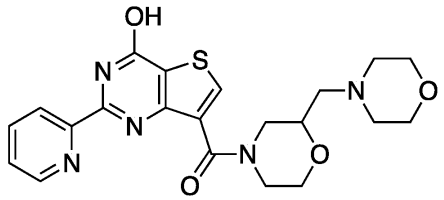


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３３】

実施例１９２

【化５８６】

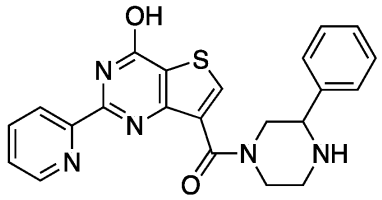


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３４】

実施例１９３

【化５８７】

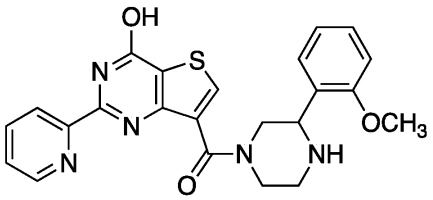


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３５】

実施例１９４

【化５８８】

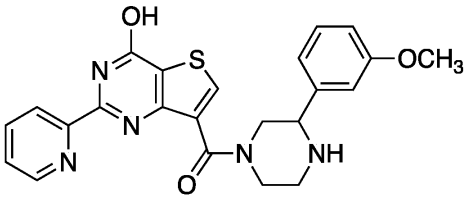


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３６】

実施例１９５

【化５８９】

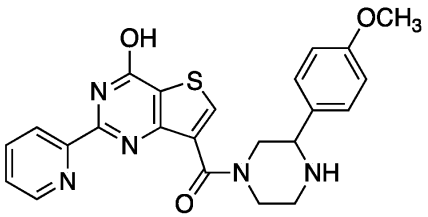


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３７】

実施例１９６

【化５９０】

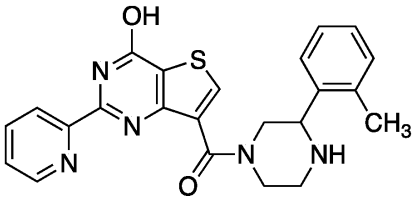


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３８】

実施例１９７

【化５９１】

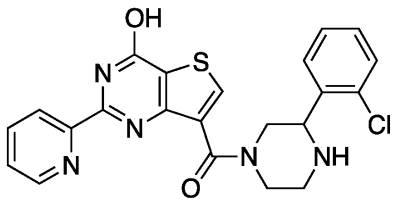


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２３９】

実施例１９８

【化５９２】

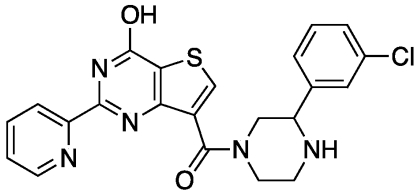


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４０】

実施例１９９

【化５９３】

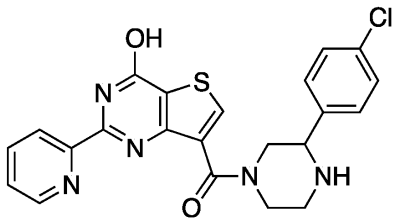


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４１】

実施例２００

【化５９４】

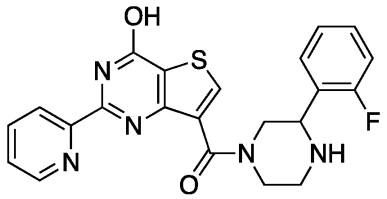


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４２】

実施例２０１

【化５９５】

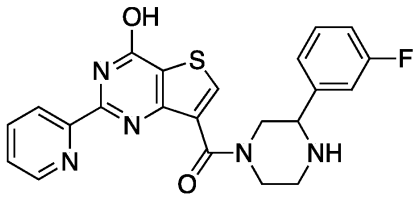


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４３】

実施例２０２

【化５９６】

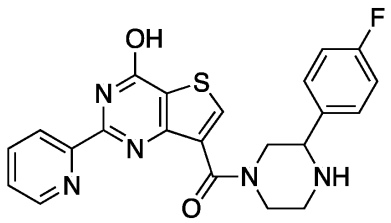


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４４】

実施例２０３

【化５９７】

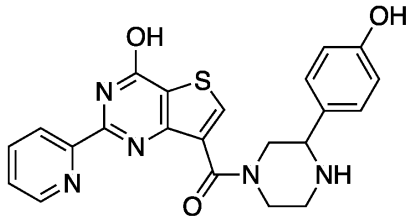


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４５】

実施例２０４

【化５９８】

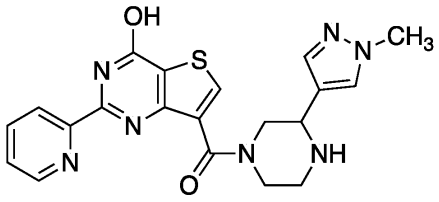


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４６】

実施例２０５

【化５９９】

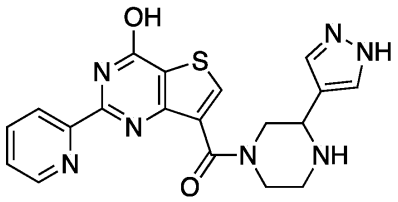


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４７】

実施例２０６

【化６００】

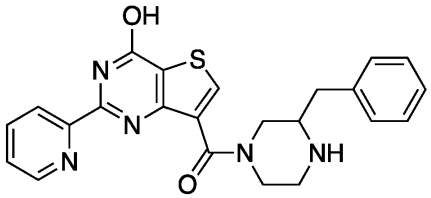


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４８】

実施例２０７

【化６０１】

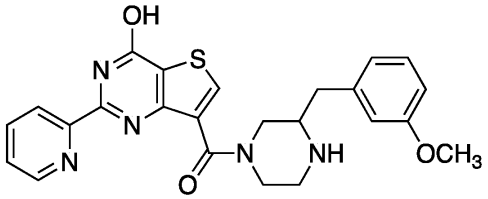


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２４９】

実施例２０８

【化６０２】

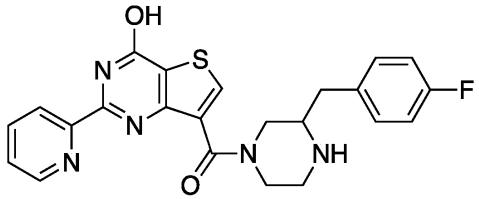


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２５０】

実施例２０９

【化６０３】

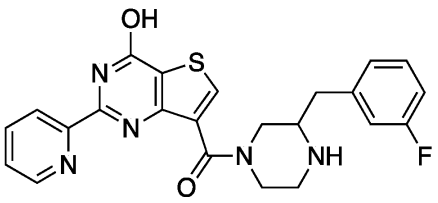


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２５１】

実施例２１０

【化６０４】

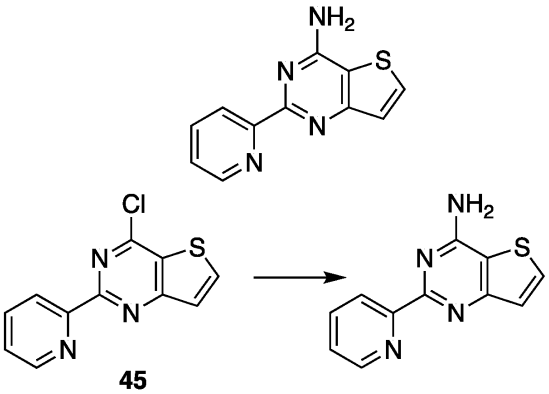


スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。

【１２５２】

実施例２１１

【化６０５】



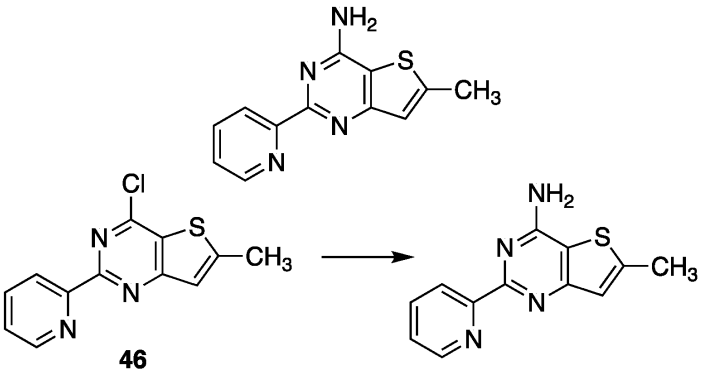
45

化合物３２の調製のためのスキーム８の工程Ｂに類似する手順を使用して、スキーム１０の工程Ｅに記載されたように合成された化合物４５から標的化合物を調製した。

【１２５３】

実施例２１２

【化６０６】



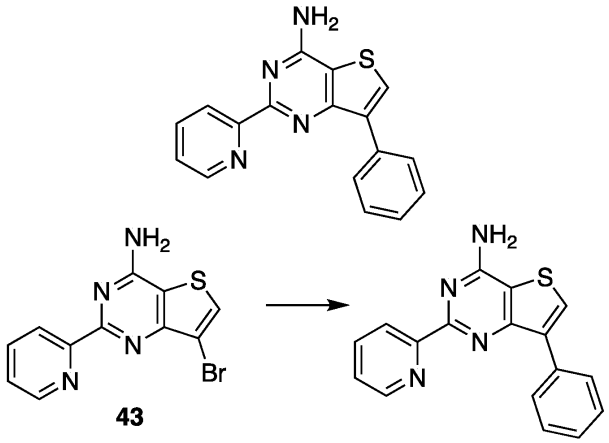
46

化合物３２の調製のためのスキーム８の工程Ｂに類似する手順を使用して、スキーム１０の工程Ｅに記載されたように調製された化合物４６から標的化合物を調製した。

【１２５４】

実施例２１３

【化６０７】

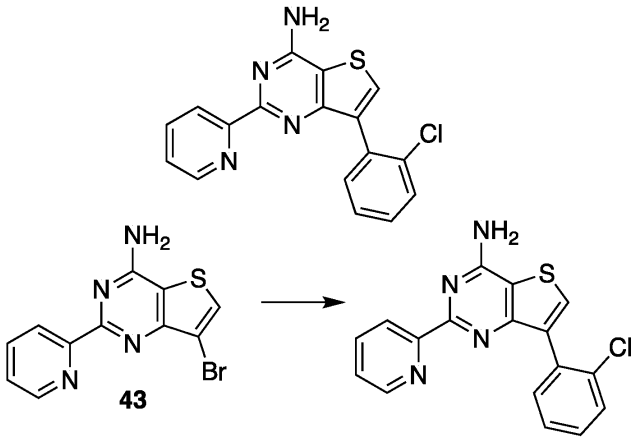


１００ｍｇスケールで反応を行った。ジオキサン（３ｍｌ）とＨ２Ｏ（１ｍｌ）との混合物中のスキーム１０の工程Ｄに記載されたように調製された化合物４３（１当量）、アリールボロン酸（１．５当量）、Ｋ２ＣＯ３（３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．０５当量）をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をＣＨ２Ｃｌ２で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標記化合物を得た（収率：３０～４０％）。

【１２５５】

実施例２１４

【化６０８】

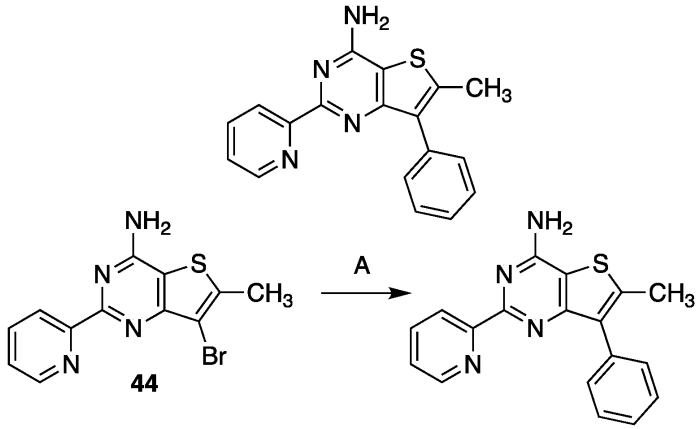


１００ｍｇスケールで反応を行った。ジオキサン（３ｍｌ）とＨ２Ｏ（１ｍｌ）との混合物中のスキーム１０の工程Ｄに記載されたように調製された化合物４３（１当量）、アリールボロン酸（１．５当量）、Ｋ２ＣＯ３（３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．０５当量）をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をＣＨ２Ｃｌ２で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標記化合物を得た（収率：３０～４０％）。

【１２５６】

実施例２１５

【化６０９】

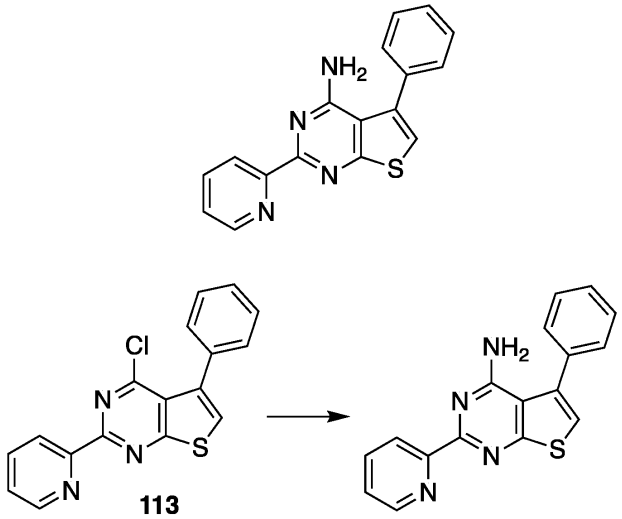


１００ｍｇスケールで反応を行った。ジオキサン（３ｍｌ）とＨ２Ｏ（１ｍｌ）との混合物中のスキーム１０の工程Ｄに記載されたように調製された化合物４４（１当量）、アリールボロン酸（１．５当量）、Ｋ２ＣＯ３（３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．０５当量）をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をＣＨ２Ｃｌ２で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標記化合物を得た（収率：３０～４０％）。

【１２５７】

実施例２１６

【化６１０】

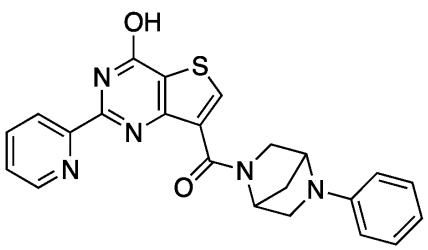


化合物３２の調製のためのスキーム８の工程Ｂに類似する手順を使用して、化合物１１３から標的化合物を調製した。

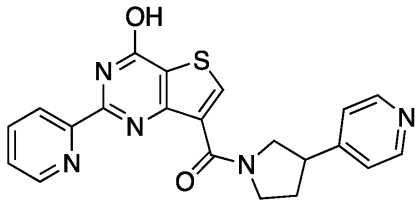
【１２５８】

実施例２１７

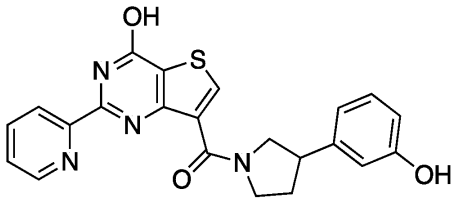
【化６１１】



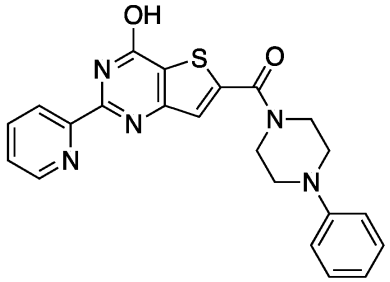
【１２５９】
スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１２６０】
実施例２１８
【化６１２】



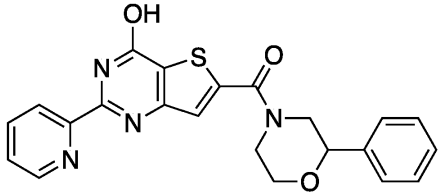
スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１２６１】
実施例２１９
【化６１３】



スキーム３の工程Ｅに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム３における化合物１５から標的化合物を調製した。
【１２６２】
実施例２２０
【化６１４】



スキーム１１の工程Ｄに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１１における化合物５０から標的化合物を調製した。
【１２６３】
実施例２２１
【化６１５】



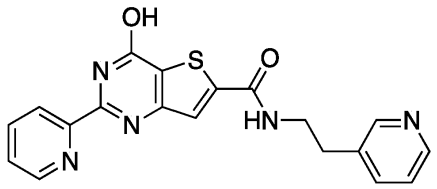
スキーム１１の工程Ｄに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１１に

おける化合物５０から標的化合物を調製した。

【１２６４】

実施例２２２

【化６１６】

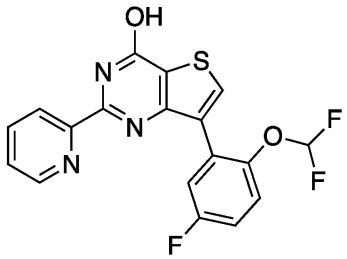


スキーム１１の工程Ｄに記載されたアミド合成の一般的手順に従って、スキーム１１における化合物５０から標的化合物を調製した。

【１２６５】

実施例２２３

【化６１７】

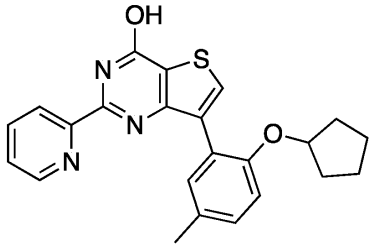


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２６６】

実施例２２４

【化６１８】

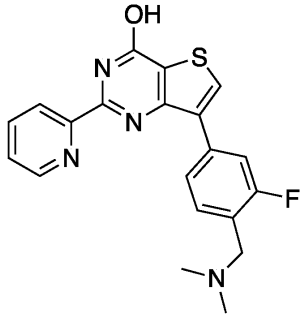


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

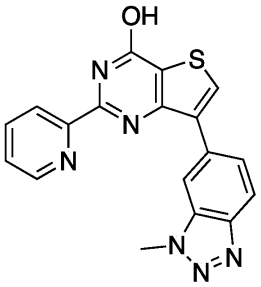
【１２６７】

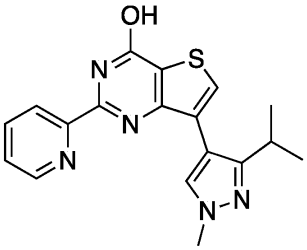
実施例２２５

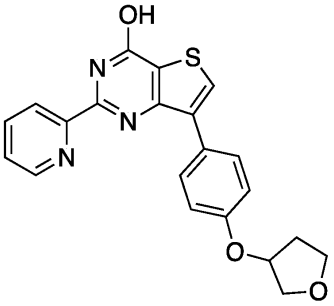
【化６１９】

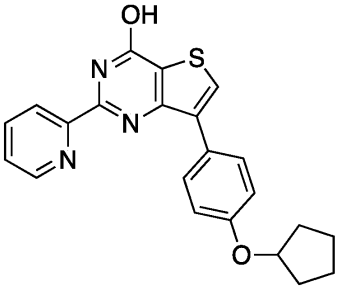


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２６８】
実施例２２６
【化６２０】


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。
【１２６９】
実施例２２７
【化６２１】


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。
【１２７０】
実施例２２８
【化６２２】


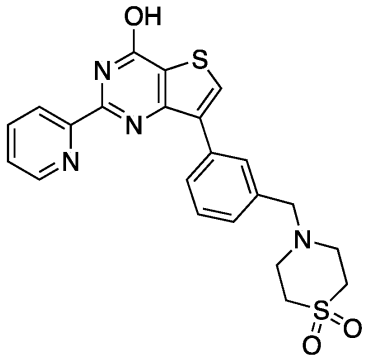
スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。
【１２７１】
実施例２２９
【化６２３】


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２７２】

実施例２３０

【化６２４】

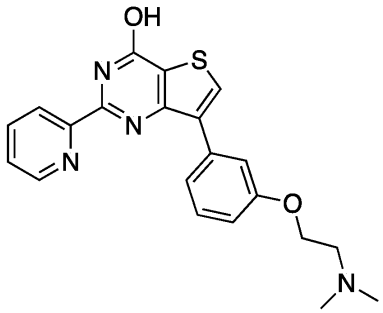


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２７３】

実施例２３１

【化６２５】

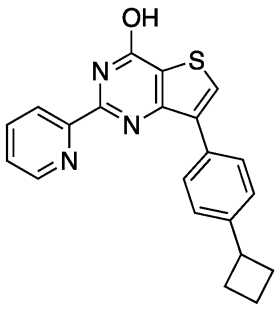


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２７４】

実施例２３２

【化６２６】

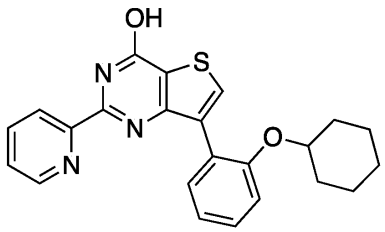


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２７５】

実施例２３３

【化６２７】

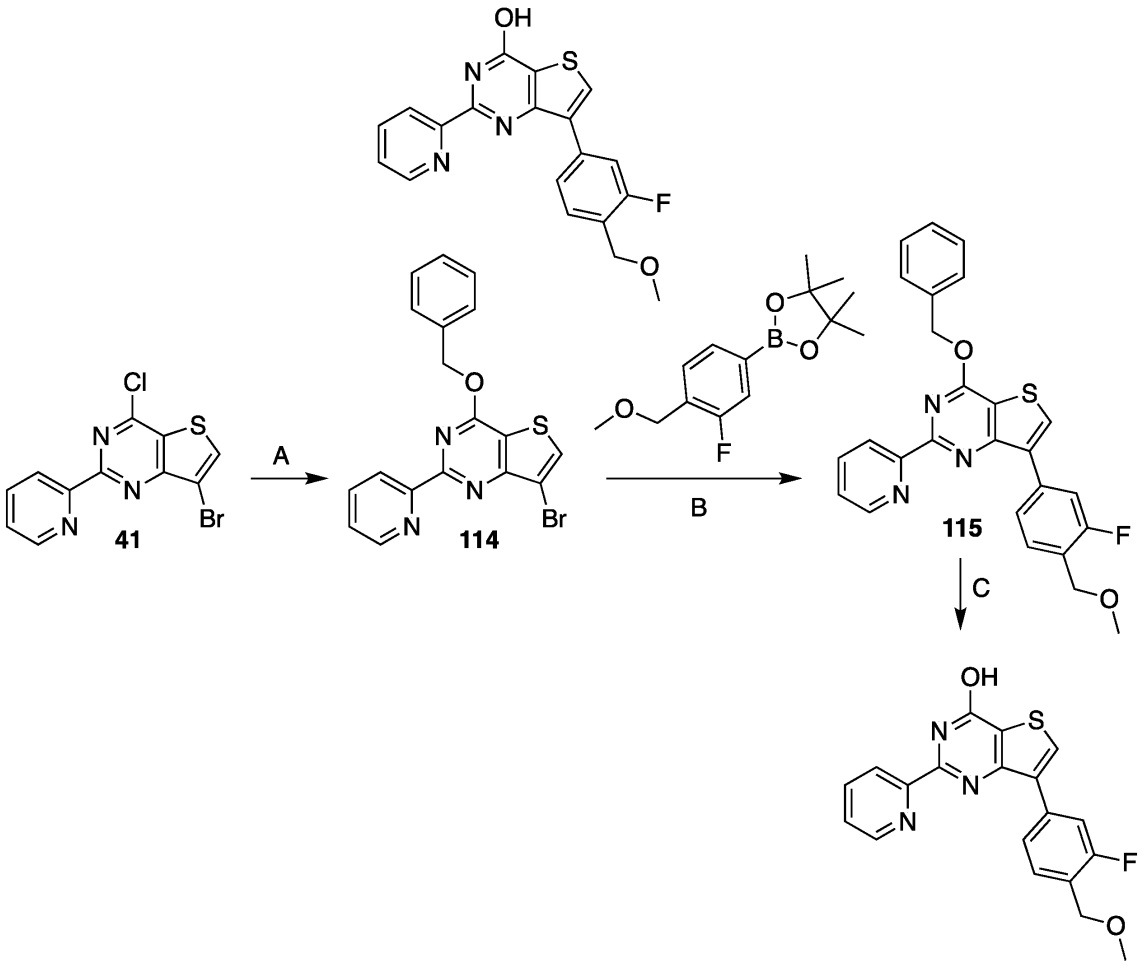


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２７６】

実施例２３４

【化６２８】



工程Ａ：ナトリウム（２．８ｇ、０．１２２ｍｏｌ、２当量）をＤＭＦ（４００ｍＬ）中のベンジルアルコール溶液（１３．１ｇ、０．１２２ｍｏｌ、２当量）に少しずつ添加した。全てのナトリウム金属が消失したら、スキーム１０の工程Ｃで調製された化合物４１（２０ｇ、０．０６１ｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して標記化合物１１４（１９．６ｇ、収率８１％）を橙色の固体として得、これを精製することなく次の工程で使用した。

【１２７７】

工程Ｂ：ジオキサン（３ｍｌ）とＨ２Ｏ（１ｍｌ）との混合物中の化合物１１４（１当量）、アリールボロン酸（１．５当量）、Ｋ２ＣＯ３（３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．０５当量）の混合物をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後

、混合物をＣＨ２Ｃｌ２で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して化合物１１５を５０％の収率で得た。

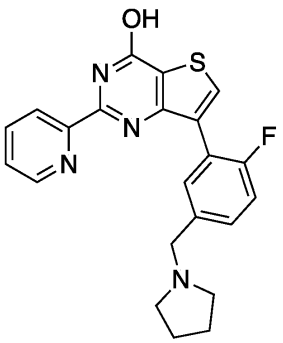
【１２７８】

工程Ｃ：メタノール（２００ｍＬ）中の化合物１１５及びＰｄ／Ｃ（１０％）を５０気圧の水素下で２４時間水素化した。次いで、混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで蒸発させて標的化合物を９０％の収率（２ｇのスケール）で得た。

【１２７９】

実施例２３５

【化６２９】

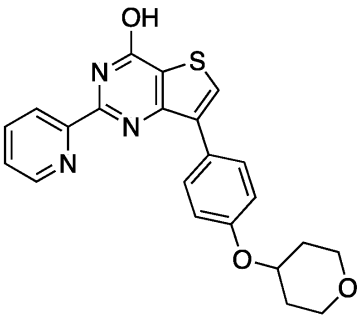


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８０】

実施例２３６

【化６３０】

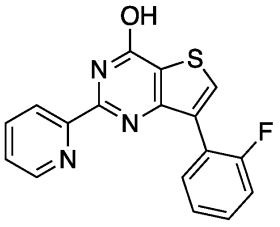


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８１】

実施例２３７

【化６３１】

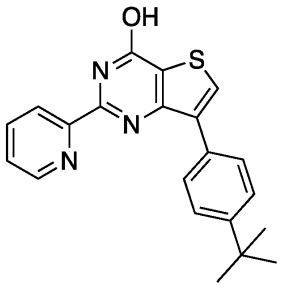


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８２】

実施例２３８

【化６３２】

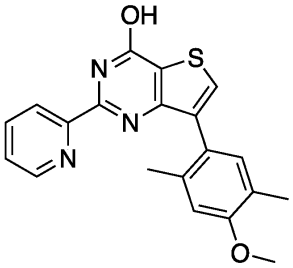


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８３】

実施例２３９

【化６３３】

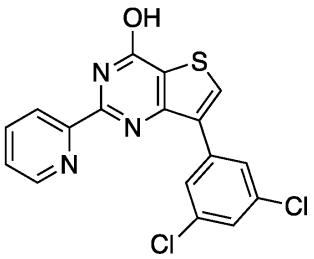


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８４】

実施例２４０

【化６３４】

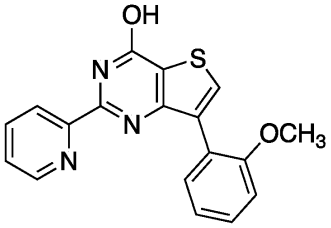


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８５】

実施例２４１

【化６３５】

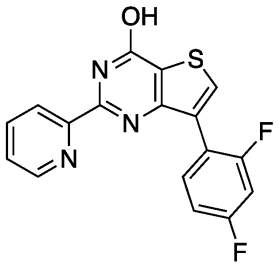


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８６】

実施例２４２

【化６３６】

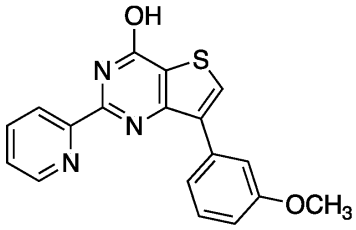


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８７】

実施例２４３

【化６３７】

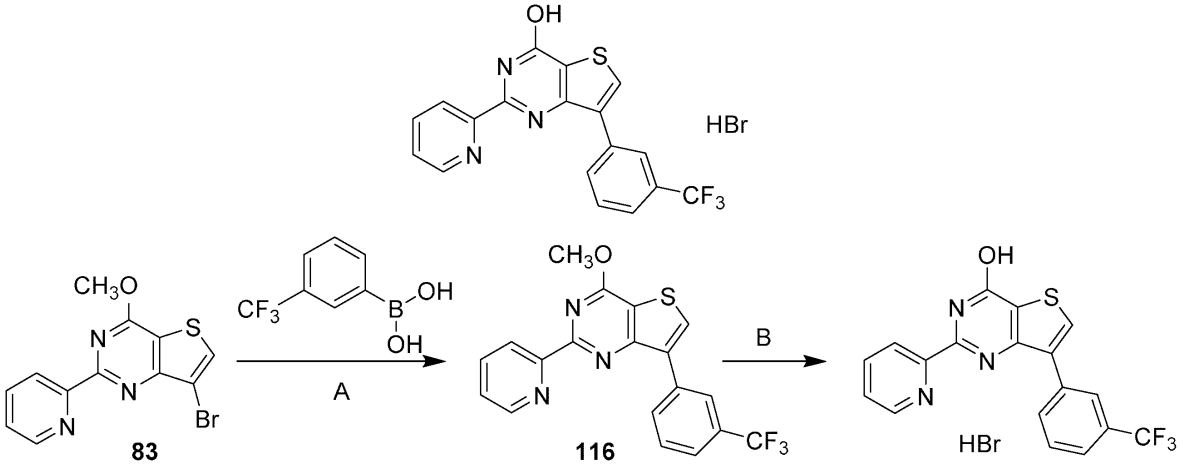


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２８８】

実施例２４４

【化６３８】



工程Ａ：ジオキサン（３００ｍｌ）とＨ２Ｏ（３００ｍｌ）との混合物中の化合物８３（実施例６５の工程Ｄで調製）（５ｇ、１当量）、（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（４．４４ｇ、１．５当量）、Ｋ２ＣＯ３（２．１５ｇ、３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．６２３ｇ、０．０５当量）の混合物をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をＣＨ２Ｃｌ２で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して１１６を得た（１．３ｇ、２２％の収率）。

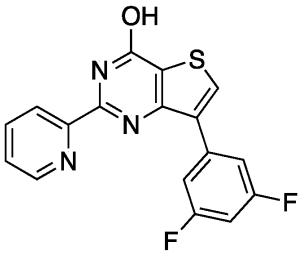
【１２８９】

工程Ｂ：化合物１１６（１．３ｇ）を５８％のＨＢｒ水溶液（１００ｍＬ）中で１００℃で２４時間加熱した。次いで、混合物を乾燥するまで蒸発させ、生成物を酢酸エチルで沈殿させて標的化合物を白色の固体（ＨＢｒ、１．４ｇ、８９％）として得た。

【１２９０】

実施例２４５

【化６３９】

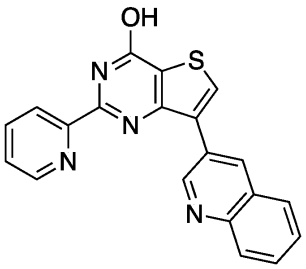


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９１】

実施例２４６

【化６４０】

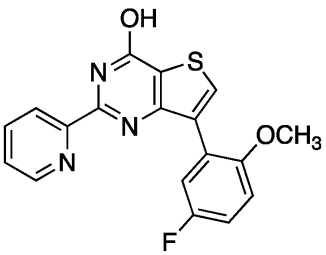


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９２】

実施例２４７

【化６４１】

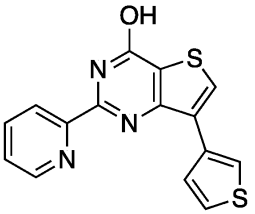


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９３】

実施例２４８

【化６４２】

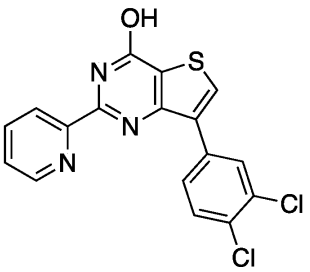


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９４】

実施例２４９

【化６４３】

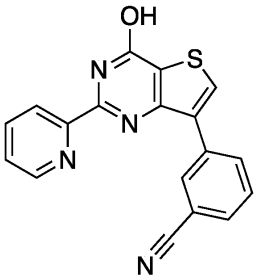


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９５】

実施例２５０

【化６４４】

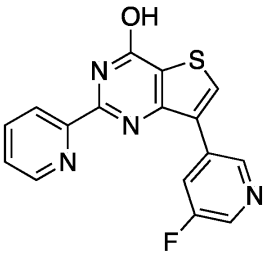


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９６】

実施例２５１

【化６４５】

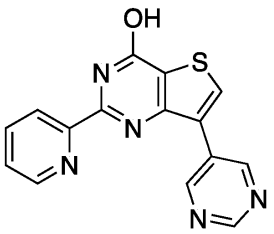


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９７】

実施例２５２

【化６４６】

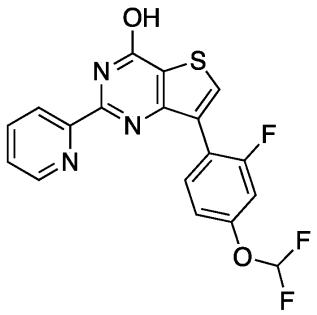


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９８】

実施例２５３

【化６４７】

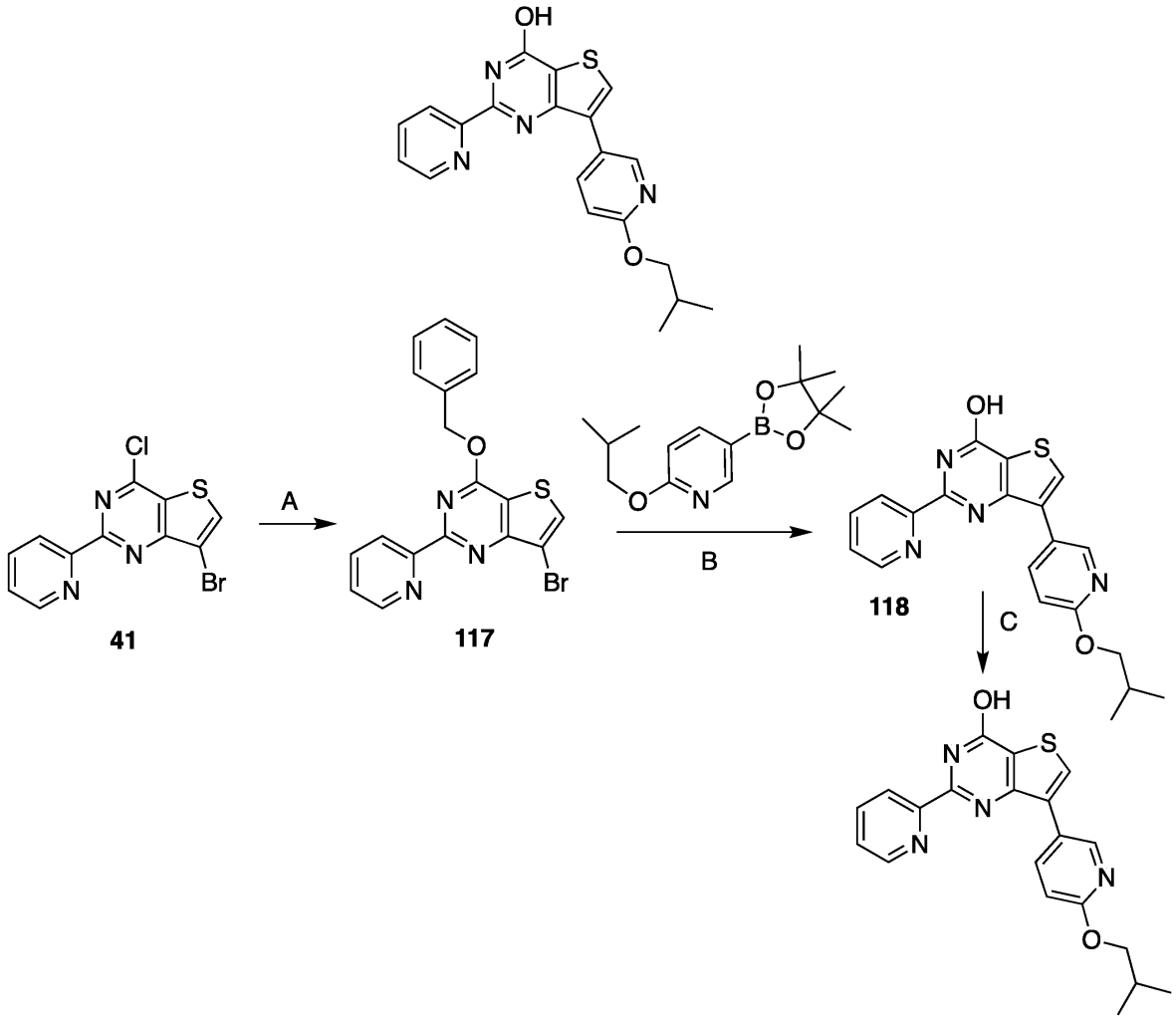


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１２９９】

実施例２５４

【化６４８】



工程Ａ：ナトリウム（２．８ｇ、０．１２２ｍｏｌ、２当量）をＤＭＦ（４００ｍＬ）中のベンジルアルコール溶液（１３．１ｇ、０．１２２ｍｏｌ、２当量）に少しずつ添加した。全てのナトリウム金属が消失したら、スキーム１０の工程Ｃで調製された化合物４１（２０ｇ、０．０６１ｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して標記化合物１１７（１９．６ｇ、収率８１％）を橙色の固体として得、これを精製することなく次の工程で使用した。

【１３００】

工程Ｂ：ジオキサン（３ｍｌ）とＨ２Ｏ（１ｍｌ）との混合物中の化合物１１７（１当量）、アリールボロン酸（１．５当量）、Ｋ２ＣＯ３（３当量）及び［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（０．０５当量）の混合物をアルゴン雰囲気下で９５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をＣＨ２Ｃｌ２で希釈し、水で洗浄した。有機層を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を５０％の収率で得た。

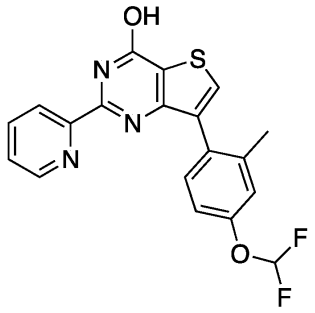
【１３０１】

工程Ｃ：メタノール（２００ｍＬ）中の化合物１１８及びＰｄ／Ｃ（１０％）を５０気圧の水素下で２４時間水素化した。次いで、混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで蒸発させて標的化合物を９０％の収率（２ｇのスケール）で得た。

【１３０２】

実施例２５５

【化６４９】

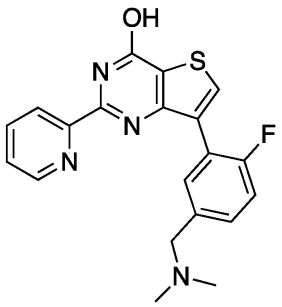


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３０３】

実施例２５６

【化６５０】

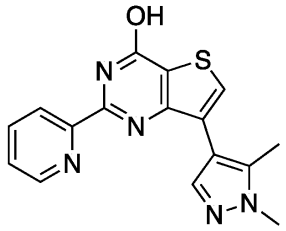


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３０４】

実施例２５７

【化６５１】

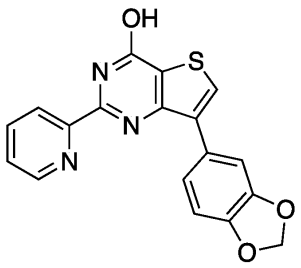


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３０５】

実施例２５８

【化６５２】

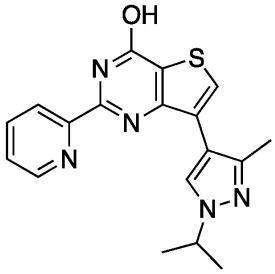


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３０６】

実施例２５９

【化６５３】

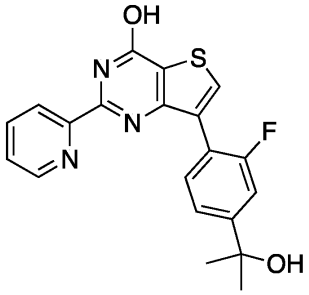


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３０７】

実施例２６０

【化６５４】

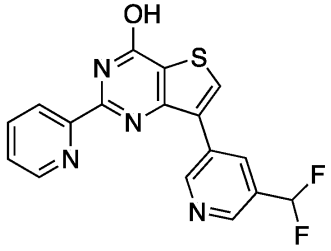


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３０８】

実施例２６１

【化６５５】

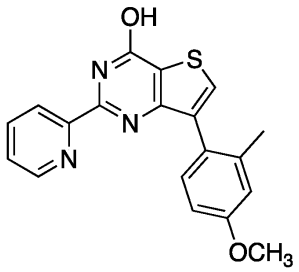


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３０９】

実施例２６２

【化６５６】

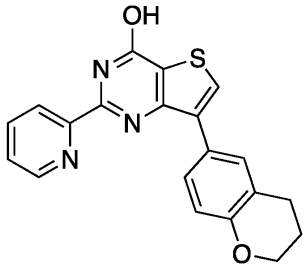


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１０】

実施例２６３

【化６５７】

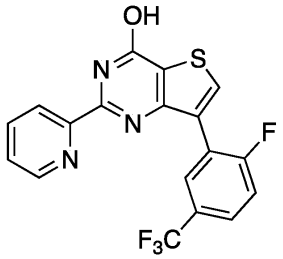


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１１】

実施例２６４

【化６５８】

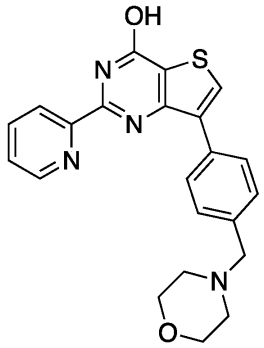


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１２】

実施例２６５

【化６５９】

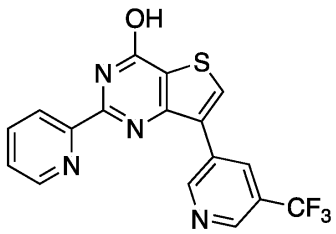


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１３】

実施例２６６

【化６６０】

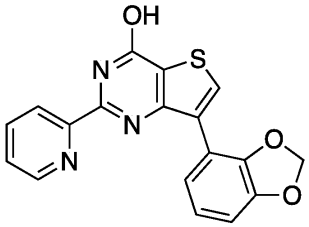


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１４】

実施例２６７

【化６６１】

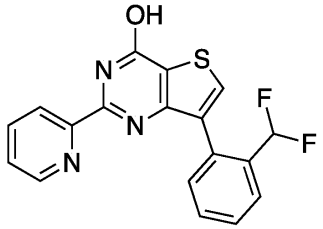


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１５】

実施例２６８

【化６６２】

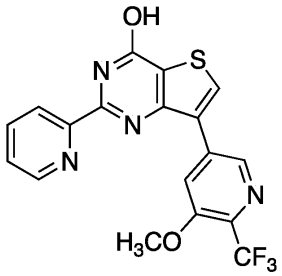


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１６】

実施例２６９

【化６６３】

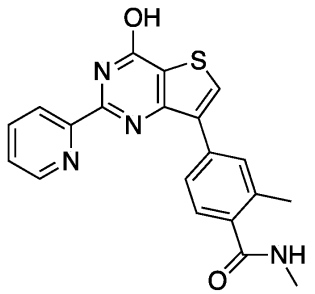


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１７】

実施例２７０

【化６６４】

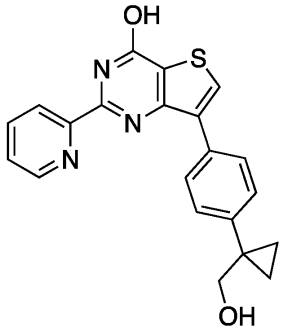


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１８】

実施例２７１

【化６６５】

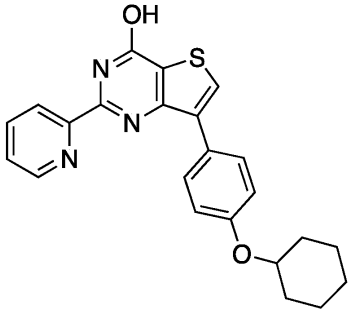


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３１９】

実施例２７２

【化６６６】

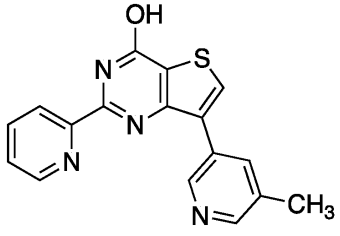


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３２０】

実施例２７３

【化６６７】

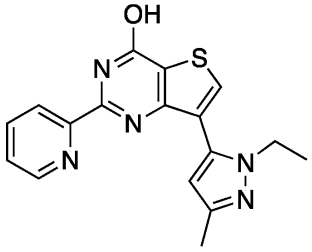


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３２１】

実施例２７４

【化６６８】

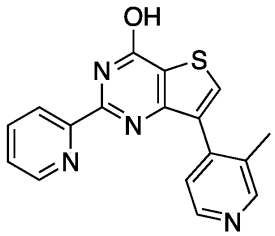


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３２２】

実施例２７５

【化６６９】

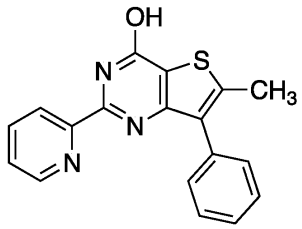


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して化合物１３から標的化合物を調製した。

【１３２３】

実施例２７６

【化６７０】

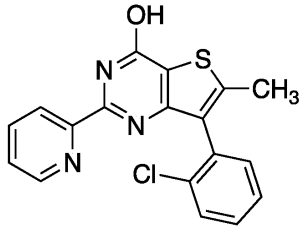


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して、スキーム１０の工程Ｂで調製された化合物４０から標的化合物を調製した。

【１３２４】

実施例２７７

【化６７１】

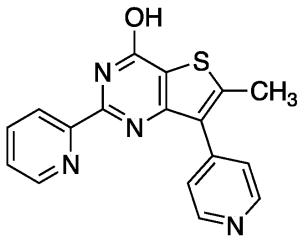


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して、スキーム１０の工程Ｂで調製された化合物４０から標的化合物を調製した。

【１３２５】

実施例２７８

【化６７２】

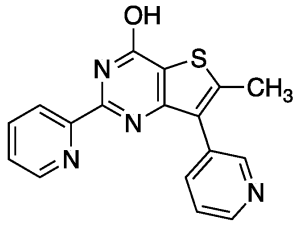


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して、スキーム１０の工程Ｂで調製された化合物４０から標的化合物を調製した。

【１３２６】

実施例２７９

【化６７３】

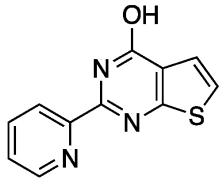


スキーム１２に記載された一般的手順を使用して、スキーム１０の工程Ｂで調製された化合物４０から標的化合物を調製した。

【１３２７】

実施例２８０

【化６７４】

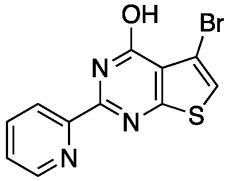


スキーム５の工程Ａで標的化合物を調製した（化合物１７）。

【１３２８】

実施例２８１

【化６７５】

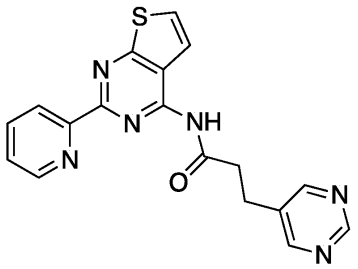


スキーム５の工程Ｂで標的化合物を調製した（化合物１８）。

【１３２９】

実施例２８２

【化６７６】

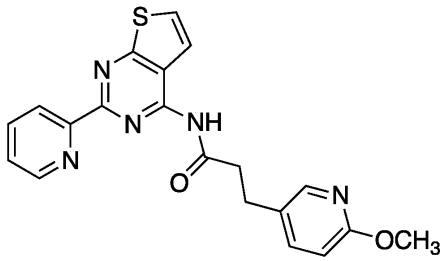


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１３３０】

実施例２８３

【化６７７】

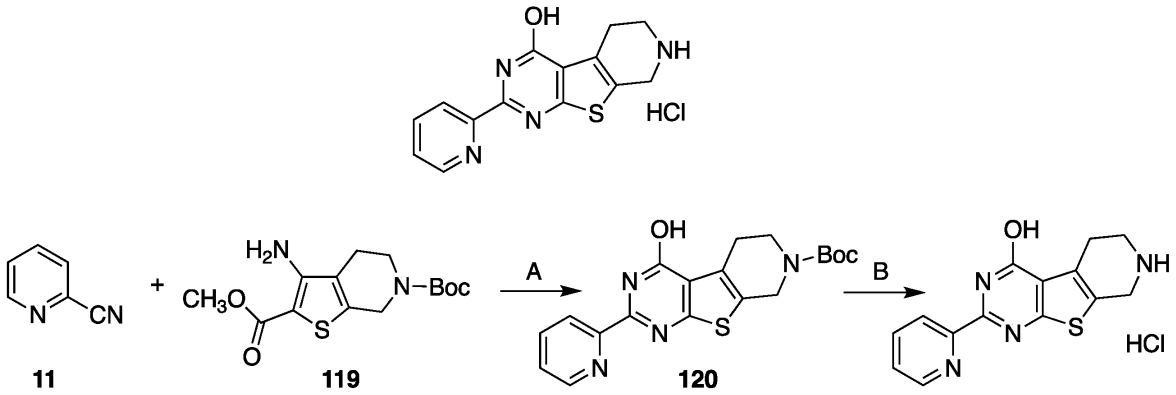


スキーム８の工程Ｃに記載されたアミド合成の手順に従って、スキーム８における化合物３２から標的化合物を調製した。

【１３３１】

実施例２８４

【化６７８】



工程Ａ：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１１４（０．５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯ－ｔＢｕ（０．１ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びピコリノニトリル１１（０．２ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４日間９０℃に加熱し、減圧下で濃縮した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフィを行って化合物１１５を得た。収率は、１８ｍｇ（０．０４７ｍｍｏｌ、３％）であった。

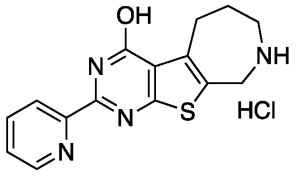
【１３３２】

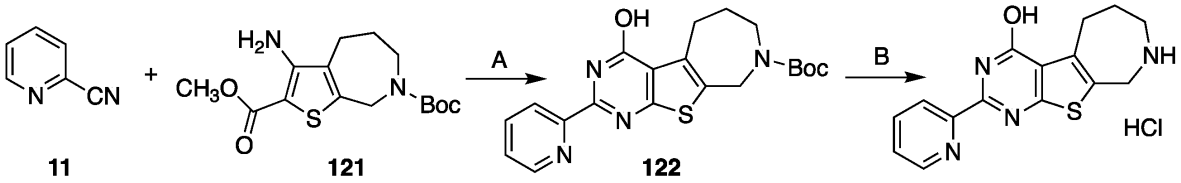
工程Ｂ：化合物１１５（１８ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をＨＣｌの２Ｍメタノール性溶液５ｍＬに溶解した。反応混合物を一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をＥｔ２Ｏで洗浄し、乾燥させた。標的化合物の収率は、８ｍｇ（０．０２５ｍｍｏｌ、５３％）であった。

【１３３３】

実施例２８５

【化６７９】





工程Ａ：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１１６（０．５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯ－ｔＢｕ（０．１ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びピコリノニトリル（０．２ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４日間９０℃に加熱し、減圧下で濃縮した。得られた混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフィを行った。化合物１１７の収率は、１５ｍｇ（０．０３８ｍｍｏｌ、２．５％）であった。

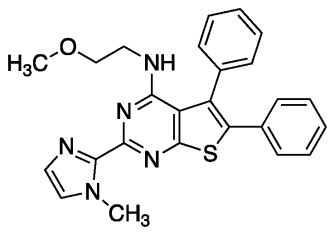
【１３３４】

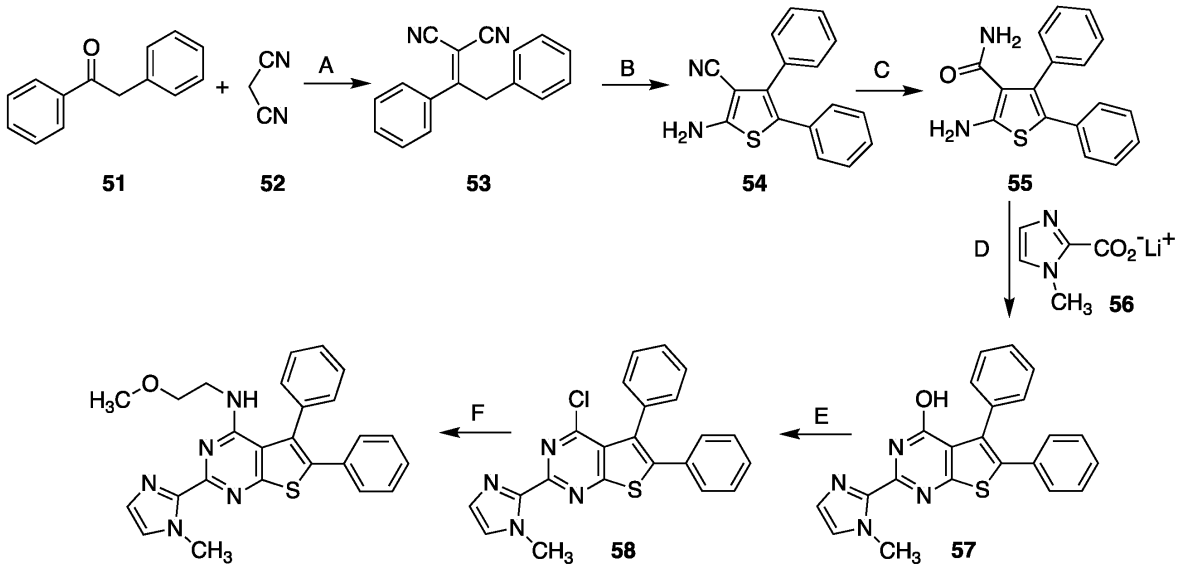
工程Ｂ：化合物１１７（１５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）をＨＣｌの２Ｍメタノール性溶液５ｍＬに溶解した。反応混合物を一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をＥｔ２Ｏで洗浄し、乾燥させた。収率は、８ｍｇ（０．０２４ｍｍｏｌ、６３％）であった。

【１３３５】

実施例２８６

【化６８０】





工程Ａ：ヘキサメチルジシラザン（８．１１ｍＬ、０．０３８ｍｏｌ、１．５当量）を

ＨＯＡｃ（７ｍＬ）に滴下して添加した。得られた混合物を、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）中のマロノニトリル５２（２．７８ｍＬ、０．０５ｍｏｌ、２．０当量）及び化合物５１（５ｇ、０．０２５ｍｏｌ、５ｇ、１．０当量）の懸濁液に添加した。反応混合物を還流しながら一晩撹拌し、次いで室温に冷却し、トルエン（３０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水（３＊２ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物５３（４．７５ｇ、７８％の収率）を得た。

【１３３６】

工程Ｂ：硫黄（０．７５、０．０２３ｍｏｌ、１．２当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物５３（４．７５ｇ、０．０１９ｍｏｌ、１．０当量）の溶液に添加した。得られた混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いでＮａＨＣＯ３（１．６４ｇ、０．１９ｍｏｌ、１．０当量）を添加した。次いで、反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で蒸発させて化合物５４（３．３９ｇ、６３％の収率）を得た。

【１３３７】

工程Ｃ：化合物５４（３．９３ｇ、０．０１２ｍｏｌ、１．０当量）及び８０％のＨ２ＳＯ４（１０ｍＬ）を室温で１８時間撹拌した。完了後（ＬＣＭＳによってモニターした）、反応混合物を氷に注ぎ、水性アンモニア（５ｍＬ）を添加した。形成した沈殿物を濾別し、水で洗浄し、空気乾燥させて化合物５５を得た。収率は、２．３５ｇ（６５％）であった。

【１３３８】

工程Ｄ：リチウム１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート５６（１．３２ｇ、０．０１ｍｏｌ、１．３当量）、トリエチルアミン（１．６７ｇ、０．０１ｍｏｌ、１．４当量）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１．６４ｇ、０．０２ｍｏｌ、２．５当量）をＣＨ２Ｃｌ２（１５ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を０℃に冷却し、塩化メタンスルホニル（１．１ｇ、９．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下して添加した。次いで、得られた懸濁液を３０分間撹拌し、化合物５５（２．３５ｇ、８．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を一度に添加した。反応混合物を一晩撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＤＭＳＯに溶解し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．７９ｇ、０．０１６ｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた懸濁液を８０℃で一晩撹拌し、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）を添加した。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて化合物５７を得た。収率は、２．３４ｇ（７６％）であった。

【１３３９】

工程Ｅ：化合物５７（２．３４ｇ、６．１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び塩化ホスホリル（７ｍＬ）を９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して化合物５８（１．９８ｇ、８１％）を得た。

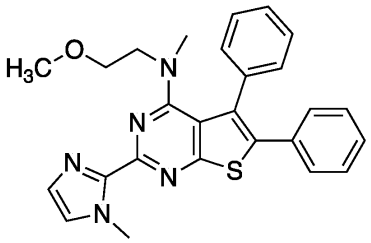
【１３４０】

工程Ｆ：ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の化合物５８（１．９８ｇ、４．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２－メトキシエタンアミン（０．３７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（０．８３ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。次いで、反応懸濁液を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物（１．３６ｇ、６３％の収率）を得た。

【１３４１】

実施例２８７

【化６８１】

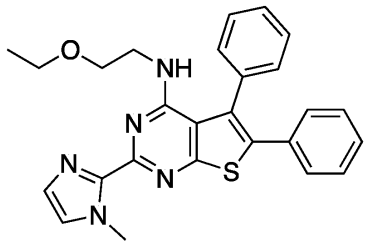


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６１ｇ（８０．５％）；工程Ｂ１．０ｇ（７１．４％）；工程Ｃ３４２ｍｇ（６８％）；工程Ｄ１５５ｍｇ（５２％）；工程Ｅ１３６ｍｇ（８０％）；工程Ｆ４８．３ｍｇ（４９％）であった。

【１３４２】

実施例２８８

【化６８２】

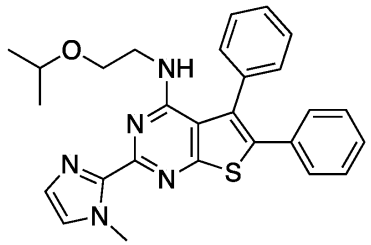


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．７２ｇ（８６％）；工程Ｂ１．０２ｇ（７３％）；工程Ｃ３７１ｍｇ（７４％）；工程Ｄ１６７ｍｇ（５６％）；工程Ｅ１４３ｍｇ（８４％）；工程Ｆ５０．６ｍｇ（５１％）であった。

【１３４３】

実施例２８９

【化６８３】

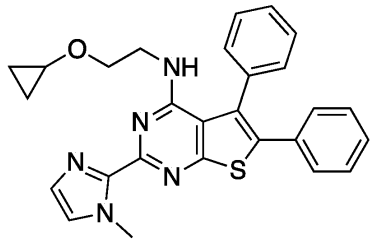


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．４９ｇ（７２．５％）；工程Ｂ０．８１ｇ（５７％）；工程Ｃ４１１ｍｇ（８２％）；工程Ｄ１７２ｍｇ（５７％）；工程Ｅ１３８ｍｇ（８１％）；工程Ｆ５１．７ｍｇ（５２％）であった。

【１３４４】

実施例２９０

【化６８４】

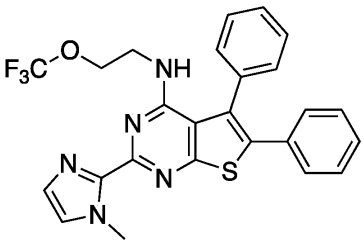


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．７９ｇ（８９．５％）；工程Ｂ１．１０ｇ（８０％）；工程Ｃ０．３９３ｇ（７８％）；工程Ｄ１６９ｍｇ（５６％）；工程Ｅ１４２ｍｇ（８３％）；工程Ｆ１８．３ｍｇ（１８％）であった。

【１３４５】

実施例２９１

【化６８５】

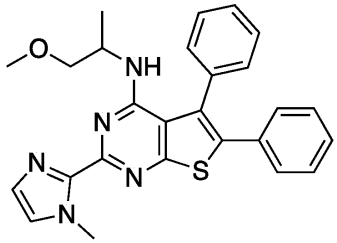


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６６ｇ（８３％）；工程Ｂ１．０６ｇ（７６％）；工程Ｃ０．３６６ｇ（７３％）；工程Ｄ１７６ｍｇ（５９％）；工程Ｅ１５２ｍｇ（８９％）；工程Ｆ１１．１ｍｇ（１１％）であった。

【１３４６】

実施例２９２

【化６８６】

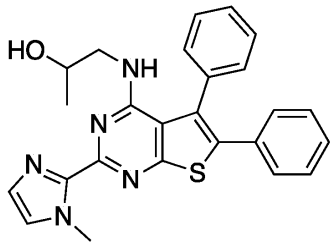


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．７３ｇ（８６．５％）；工程Ｂ０．９７ｇ（６９．３％）；工程Ｃ０．３３１ｇ（６６％）；工程Ｄ１８１ｍｇ（６０％）；工程Ｅ１４６ｍｇ（８６％）；工程Ｆ４８．３ｍｇ（４８％）であった。

【１３４７】

実施例２９３

【化６８７】

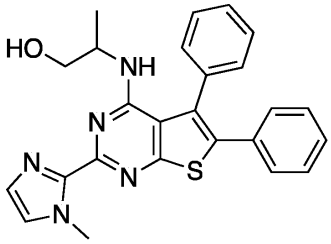


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６８ｇ（８４％）；工程Ｂ１．１１ｇ（７９％）；工程Ｃ０．３７８ｇ（７５％）；工程Ｄ１５９ｍｇ（５３％）；工程Ｅ１５１ｍｇ（８９％）；工程Ｆ４６．１ｍｇ（４６％）であった。

【１３４８】

実施例２９４

【化６８８】

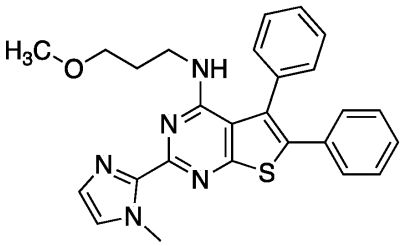


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．７４ｇ（８７％）；工程Ｂ１．０７ｇ（７６％）；工程Ｃ０．３５８ｇ（７１％）；工程Ｄ１７９ｍｇ（６０％）；工程Ｅ１４９ｍｇ（８７％）；工程Ｆ１１．２ｍｇ（１１％）であった。

【１３４９】

実施例２９５

【化６８９】

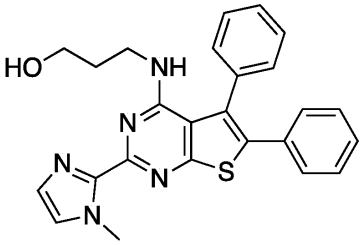


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６３ｇ（８１．５％）；工程Ｂ０．８９ｇ（６３％）；工程Ｃ０．３６２ｇ（７２％）；工程Ｄ１７７ｍｇ（５９％）；工程Ｅ１３７ｍｇ（８０％）；工程Ｆ５２．９ｍｇ（５３％）であった。

【１３５０】

実施例２９６

【化６９０】

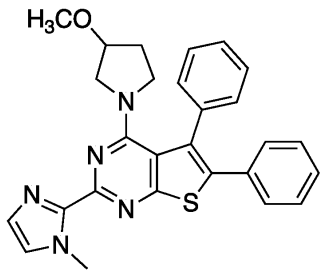


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６４ｇ（８２％）；工程Ｂ１．０１ｇ（７２％）；工程Ｃ０．４０１ｇ（８０％）；工程Ｄ１６４ｍｇ（５５％）；工程Ｅ１３１ｍｇ（７７％）；工程Ｆ５１．０ｍｇ（５１％）であった。

【１３５１】

実施例２９７

【化６９１】

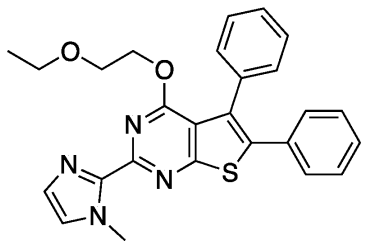


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６７ｇ（８３．５％）；工程Ｂ０．９８ｇ（７０％）；工程Ｃ０．３７２ｇ（７４％）；工程Ｄ１８５ｍｇ（６２％）；工程Ｅ１４７ｍｇ（８６％）；工程Ｆ５８．６ｍｇ（５９％）であった。

【１３５２】

実施例２９８

【化６９２】

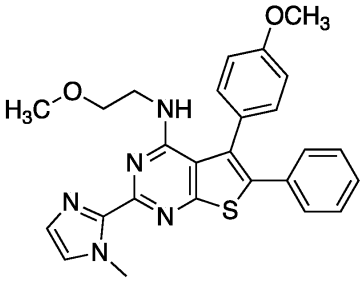


スキーム１３に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．７６ｇ（８８％）；工程Ｂ１．０４ｇ（７４％）；工程Ｃ０．３６９ｇ（７４％）；工程Ｄ１６３ｍｇ（５４％）；工程Ｅ１５０ｍｇ（８８％）；工程Ｆ２４．４ｍｇ（２５％）であった。

【１３５３】

実施例２９９

【化６９３】

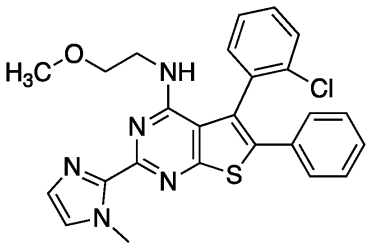


スキーム１４に記載された手順に従って、Ｒ＝４－メトキシフェニルの場合の工程Ｃの条件を使用して標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６６ｇ（８３％）；工程Ｂ１．２１ｇ（８１％）；工程Ｃ０．３０５ｇ（６１％）；工程Ｄ１７６ｍｇ（５９％）；工程Ｅ１４９ｍｇ（８３％）；工程Ｆ９７ｍｇ（９７％）であった。

【１３５４】

実施例３００

【化６９４】

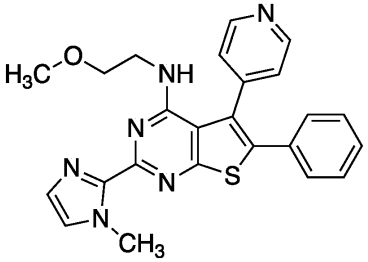


スキーム１４に記載された手順に従って、Ｒ＝２－クロロフェニルの場合の工程Ｃの条件を使用して標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．７３ｇ（８６．５％）；工程Ｂ１．１４ｇ（７６％）；工程Ｃ０．３６５ｇ（７３％）；工程Ｄ１８３ｍｇ（６１％）；工程Ｅ１５９ｍｇ（８８％）；工程Ｆ５７．２ｍｇ（５２％）であった。

【１３５５】

実施例３０１

【化６９５】

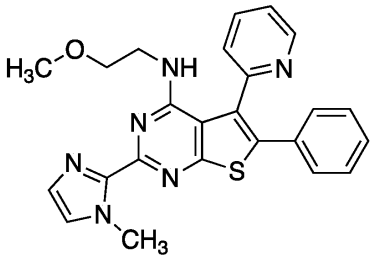


スキーム１４に記載された手順に従って、Ｒ＝４－ピリジニルの場合の工程Ｃの条件を使用して標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６８ｇ（８４％）；工程Ｂ１．１９ｇ（８０％）；工程Ｃ０．３５ｇ（７０％）；工程Ｄ１６９ｍｇ（５６％）；工程Ｅ１６４ｍｇ（９１％）；工程Ｆ１５ｍｇ（１５％）であった。

【１３５６】

実施例３０２

【化６９６】

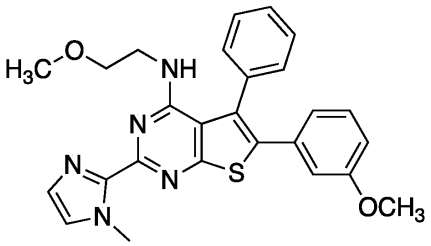


スキーム１４に記載された手順に従って、Ｒ＝２－ピリジニルの場合の工程Ｃの条件を使用して標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．５９ｇ（７９．５％）；工程Ｂ１．０５ｇ（７５％）；工程Ｃ０．３７ｇ（７４％）；工程Ｄ１７４ｍｇ（５８％）；工程Ｅ１３８ｍｇ（７７％）；工程Ｆ４７．３ｍｇ（４７％）であった。

【１３５７】

実施例３０３

【化６９７】

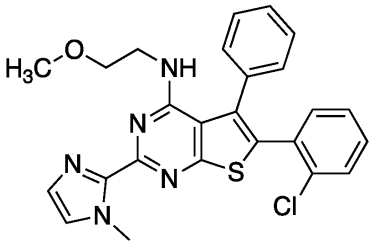


スキーム１５に記載された手順に従って、Ｒ＝３－メトキシフェニルの場合の工程Ｃの条件を使用して標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６５ｇ（８２．５％）；工程Ｂ１．１４ｇ（７６％）；工程Ｃ０．３６５ｇ（７３％）；工程Ｄ１６４ｍｇ（５５％）；工程Ｅ１３４ｍｇ（７８％）；工程Ｆ４９．３ｍｇ（５０％）であった。

【１３５８】

実施例３０４

【化６９８】

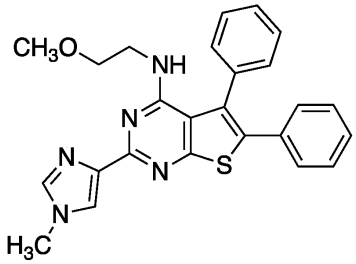


スキーム１５に記載された手順に従って、Ｒ＝２－クロロフェニルの場合の工程Ｃの条件を使用して標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６７ｇ（８３．５％）；工程Ｂ１．０７ｇ（７１％）；工程Ｃ０．３０５ｇ（６１％）；工程Ｄ１７９ｍｇ（６０％）；工程Ｅ１４７ｍｇ（８６％）；工程Ｆ５６．５ｍｇ（５７％）であった。

【１３５９】

実施例３０５

【化６９９】

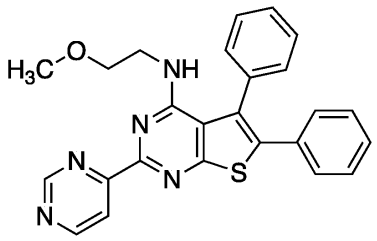


スキーム１６に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．７８ｇ（８９％）；１．２１ｇ（８１％）；工程Ｃ０．３８９ｇ（７８％）；工程Ｄ１５９ｍｇ（５３％）；工程Ｅ１４１ｍｇ（８８％）；工程Ｆ９４．０ｍｇ（９４％）であった。

【１３６０】

実施例３０６

【化７００】

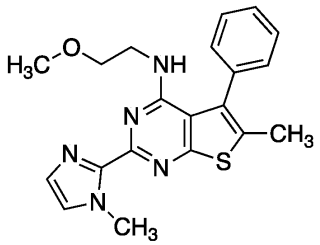


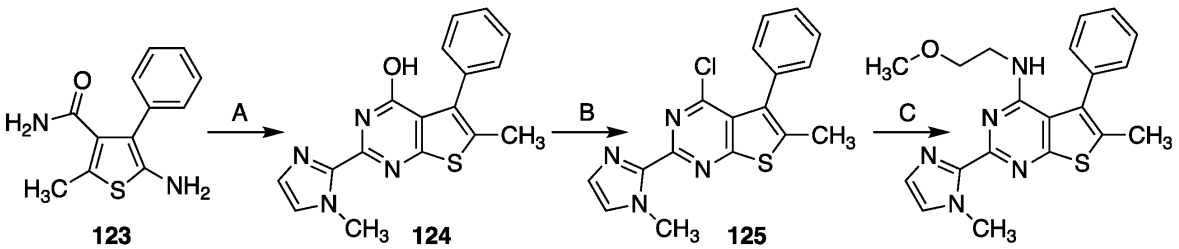
スキーム１６に記載された手順に従って標的化合物を調製した。収率は：工程Ａ１．６５ｇ（８２．５％）；工程Ｂ１．２６ｇ（８４％）；工程Ｃ０．３６７ｇ（７３％）；工程Ｄ１７３ｍｇ（５８％）、工程Ｅ１３４ｍｇ（８３％）；工程Ｆ５７．３ｍｇ（５７％）であった。

【１３６１】

実施例３０７

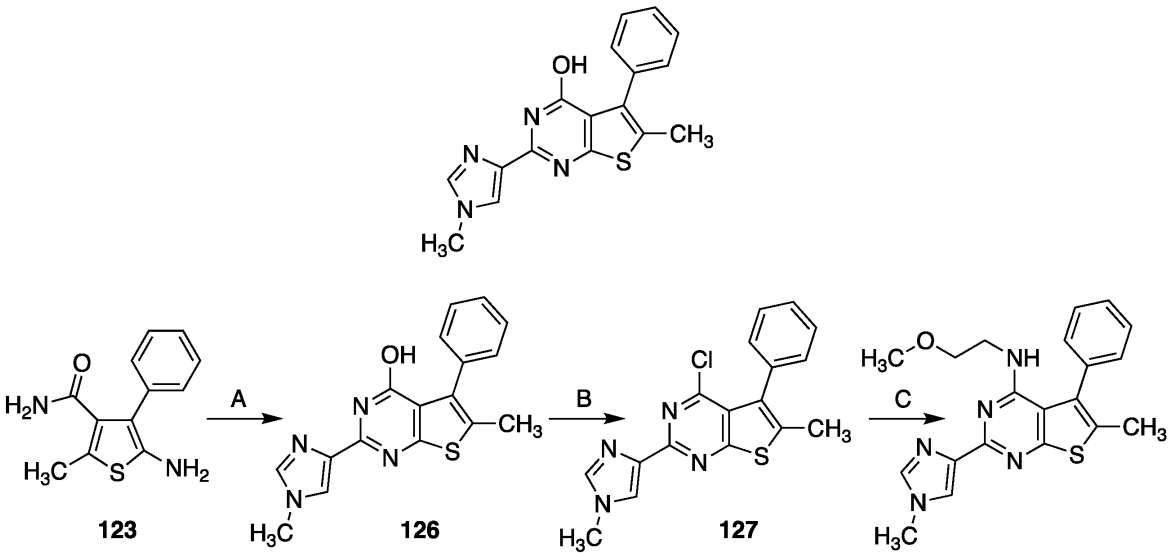
【化７０１】





工程Ａ：２－アミノ－５－メチル－４－フェニルチオフェン－３－カルボキサミド１２３（１．０当量）を酢酸（５ｍＬ）中の１－メチルイミダゾール－２－カルボキシアルデヒド（１．１当量）と共に２４時間還流した。反応の完了後（ＴＬＣによって確認）、溶液を冷却し、水で希釈した。沈殿物を濾別し、乾燥させて化合物１２４（収率－８７％）を茶色の固体として得た。７００ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。収率：５９５ｍｇ（８５％）。

【１３６２】
工程Ｂ：化合物１２４（１．０当量）を三塩化リン（３ｍＬ）に添加し、混合物を還流しながら１２時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水（３０ｍｌ）中の２５％アンモニア溶液に注ぎ、１時間撹拌した。標的化合物をＤＣＭ（２＊４０ｍｌ）で抽出し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、溶媒を真空中で除去して粗生成物１２５を茶色の固体として得た。反応混合物を精製をすることなく次の工程で使用した。１ｇの生成物の理論収率でスケールを計算した。収率：０．６６ｇ（６５％）。
【１３６３】
工程Ｃ：クロロホルム（１０ｍＬ）中の化合物１２５（１．０当量）の溶液に、トリエチルアミン（１．５当量）及び次いで２－メトキシエチルアミン（１．０当量）を添加した。反応物を６０℃でさらに２４時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによって確認）、混合物を減圧下で濃縮し、Ｈ２Ｏに注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２＊４０ｍｌ）で抽出し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、溶媒を真空中で除去して粗生成物ｘを茶色の固体として得た。粗生成物をＨＰＬＣ（勾配Ｈ２Ｏ／ＣＨ３ＣＮ混合物）を使用して精製して０．０４５ｇの標的化合物を生成した。０．４５ｇの最終化合物の理論収率に基づいてスケールを計算した。収率：０．０４５ｇ（１１．２％）。
【１３６４】
実施例３０８
【化７０２】



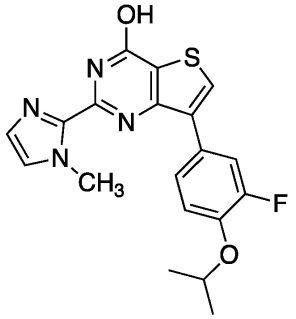
工程Ａ：２－アミノ－５－メチル－４－フェニルチオフェン－３－カルボキサミド１２３（１．０当量）を酢酸（５ｍＬ）中の１－メチルイミダゾール－２－カルボキシアルデヒド（１．１当量）と共に２４時間還流した。反応の完了後（ＴＬＣによって確認）、溶液を冷却し、水で希釈した。沈殿物を濾別し、乾燥させて化合物１２６（収率－８７％）を茶色の固体として得た。７００ｍｇの生成物の理論収率に基づいてスケールを計算した。収率：６０９ｍｇ（８７％）。
【１３６５】
工程Ｂ：化合物１２６（１．０当量）を三塩化リン（３ｍＬ）に添加し、混合物を還流しながら１２時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水（３０ｍｌ）中の２５％アンモニア溶液に注ぎ、１時間撹拌した。標的化合物をＤＣＭ（２＊４０ｍｌ）で抽出し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、溶媒を真空中で除去して粗生成物１２７を茶色の固体として得た。反応混合物を精製をすることなく次の工程で使用した。１ｇの生成物の理論収率でスケールを計算した。収率：０．４７ｇ（４７％）。
【１３６６】
工程Ｃ：クロロホルム（１０ｍＬ）中の化合物１２７（１．０当量）の溶液に、トリエ

チルアミン（１．５当量）及び次いで２－メトキシエチルアミン（１．０当量）を添加した。反応物を６０℃でさらに２４時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによって確認）、混合物を減圧下で濃縮し、Ｈ２Ｏに注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２＊４０ｍｌ）で抽出し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、溶媒を真空中で除去して粗生成物ｘを茶色の固体として得た。粗生成物をＨＰＬＣ（勾配Ｈ２Ｏ／ＣＨ３ＣＮ混合物）を使用して精製して０．２５ｇの標的化合物を生成した。０．４５ｇの最終化合物の理論収率に基づいてスケールを計算した。収率：０．２５ｇ（５１．２％）。

【１３６７】

実施例３０９

【化７０３】

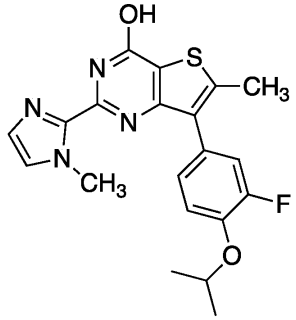


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８２ｇ（８２％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２３ｇ（４６％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１５２ｍｇ（７６％）であった。

【１３６８】

実施例３１０

【化７０４】

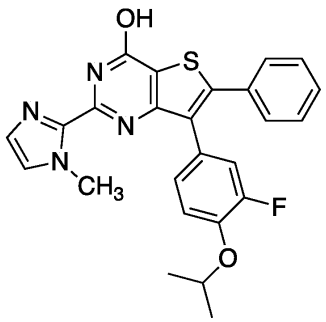


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．６３ｇ（６３％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２５ｇ（５０％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、３１．５ｍｇ（１６％）であった。

【１３６９】

実施例３１１

【化７０５】

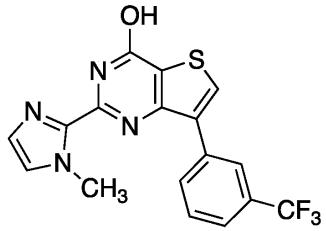


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．７７ｇ（５７％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３３ｇ（６６％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、３１．３ｍｇ（１６％）であった。

【１３７０】

実施例３１２

【化７０６】

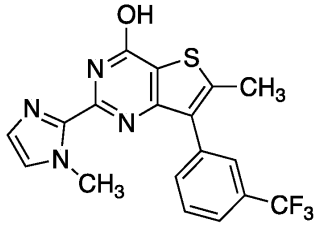


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８６ｇ（８７％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２７ｇ（５４％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１３７ｍｇ（６８．５％）であった。

【１３７１】

実施例３１３

【化７０７】

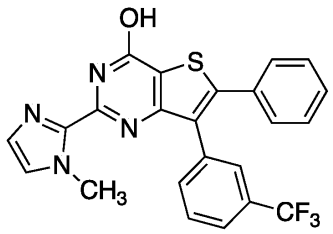


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９１ｇ（９１％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３４ｇ（６８％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、３６．５ｍｇ（１８％）であった。

【１３７２】

実施例３１４

【化７０８】

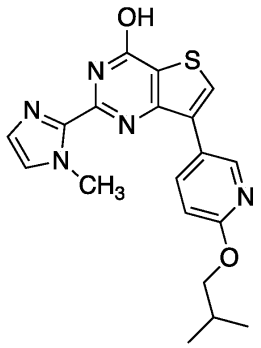


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．７６ｇ（７６％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２８ｇ（５６％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、９９．８ｍｇ（５０％）であった。

【１３７３】

実施例３１５

【化７０９】

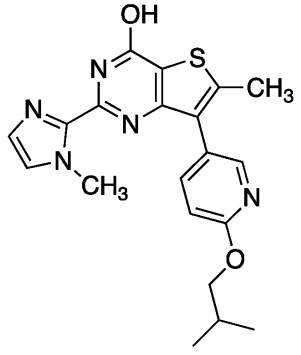


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８６ｇ（８６％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３１ｇ（６２％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、９３．６ｍｇ（４７％）であった。

【１３７４】

実施例３１６

【化７１０】

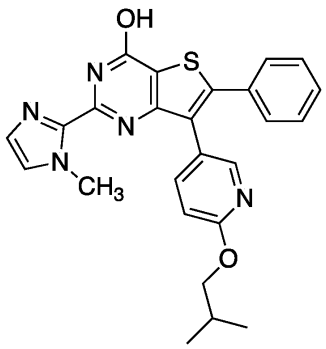


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９３ｇ（９３％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２３ｇ（４６％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、９６．８ｍｇ（４９％）であった。

【１３７５】

実施例３１７

【化７１１】

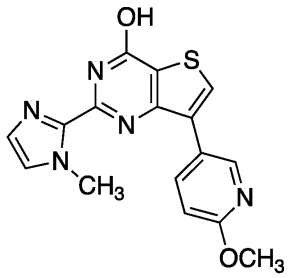


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８４ｇ（８４％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３３ｇ（６６％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、５５．１ｍｇ（２８％）であった。

【１３７６】

実施例３１８

【化７１２】

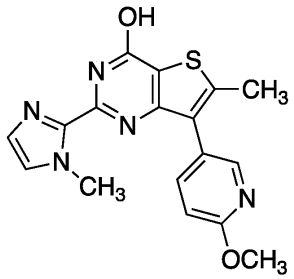


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．７９ｇ（７９％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３４ｇ（６８％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、２０．５ｍｇ（１０％）であった。

【１３７７】

実施例３１９

【化７１３】

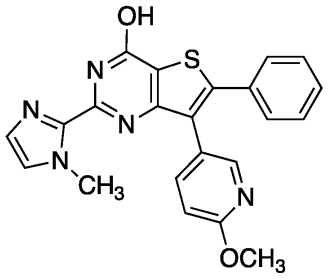


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８４ｇ（８４％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２９ｇ（５８％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、５７．５ｍｇ（２９％）であった。

【１３７８】

実施例３２０

【化７１４】

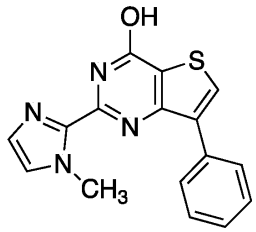


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９２ｇ（９２％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３１ｇ（６２％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１１２．６ｍｇ（５６％）であった。

【１３７９】

実施例３２１

【化７１５】

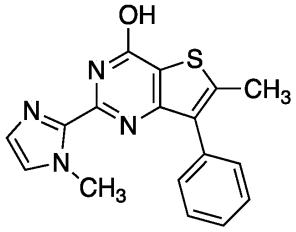


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８８ｇ（８８％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２９ｇ（５８％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１４２．７ｍｇ（７１％）であった。

【１３８０】

実施例３２２

【化７１６】

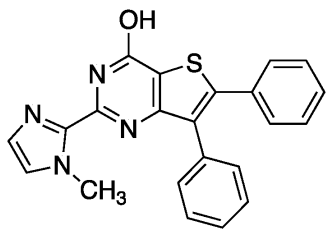


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９４ｇ（９４％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３０ｇ（６０％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１１２．２ｍｇ（５６％）であった。

【１３８１】

実施例３２３

【化７１７】

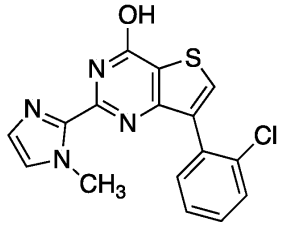


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．６９ｇ（６９％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２６ｇ（５２％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１５．２ｍｇ（８％）であった。

【１３８２】

実施例３２４

【化７１８】

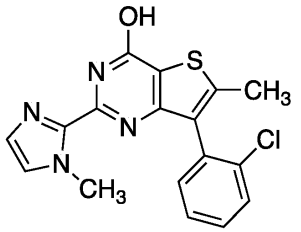


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９０ｇ（９０．５％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３５ｇ（７０％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、７１．１ｍｇ（３５．５％）であった。

【１３８３】

実施例３２５

【化７１９】

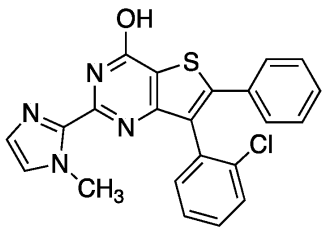


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９３ｇ（９３％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２７ｇ（５４％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、７７．２ｍｇ（３８％）であった。

【１３８４】

実施例３２６

【化７２０】

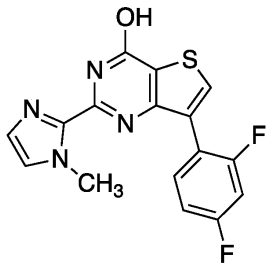


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８９ｇ（８９％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３２ｇ（６４％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１９．８ｍｇ（１０％）であった。

【１３８５】

実施例３２７

【化７２１】

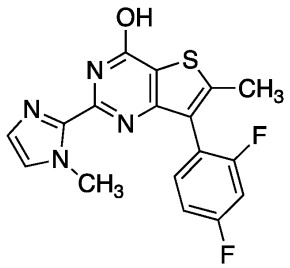


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．７９ｇ（７９％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２９ｇ（５８％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１７４．８ｍｇ（８７％）であった。

【１３８６】

実施例３２８

【化７２２】

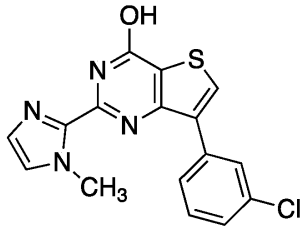


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９１ｇ（９１％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３４ｇ（６８％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、４２．８ｍｇ（２１％）であった。

【１３８７】

実施例３２９

【化７２３】

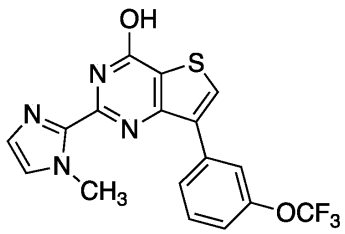


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８８ｇ（８８％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２７ｇ（５４％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、８２．７ｍｇ（４１％）であった。

【１３８８】

実施例３３０

【化７２４】

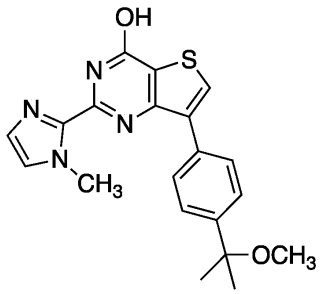


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．９４ｇ（９４％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２４ｇ（４８％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１８０．５ｍｇ（９０％）であった。

【１３８９】

実施例３３１

【化７２５】

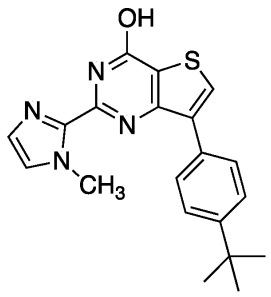


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８７ｇ（８７％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．３０ｇ（６０％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、１１６．８ｍｇ（５８％）であった。

【１３９０】

実施例３３２

【化７２６】

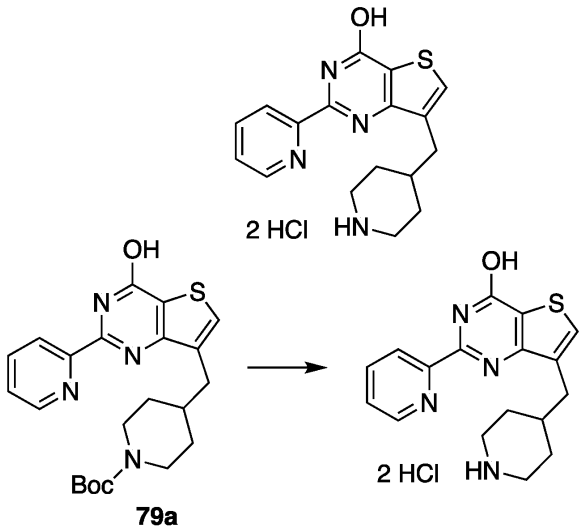


適切な試薬及び出発材料を使用して化合物７６のためのスキーム１７に記載された手順に従って標的化合物を調製した。工程Ａ後の収率は、０．８５ｇ（８５％）であった。工程Ｂ後の収率は、０．２７ｇ（５４％）であった。工程Ｃから得られた標的化合物の収率は、３１．５ｍｇ（１６％）であった。

【１３９１】

実施例３３３

【化７２７】

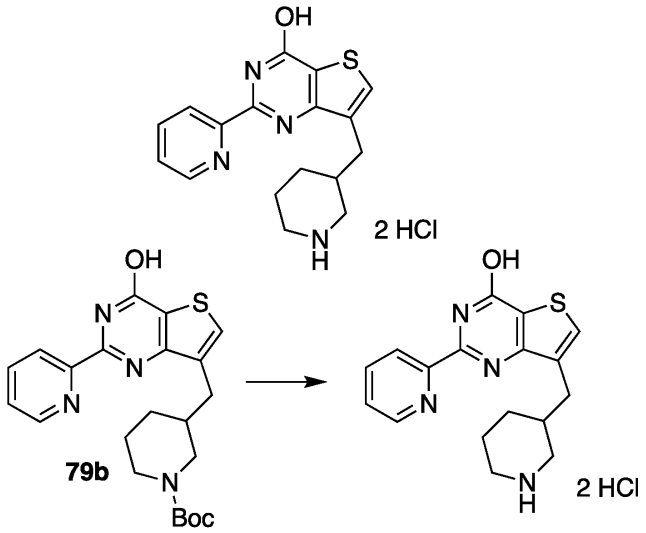


スキーム１８の工程Ａ～Ｂに記載の手順に従って化合物７９ａを１５％の収率で調製した。７９ａ（０．２５ｍｍｏｌ）と６Ｎの水性ＨＣｌ（５ｍｌ）との混合物を５０℃で５時間撹拌した。得られた溶液を乾燥するまで蒸発させた。残渣をジオキサンで精製し、真空中で乾燥させて純粋な標的化合物をＨＣｌ塩として９０％の収率で得た。

【１３９２】

実施例３３４

【化７２８】

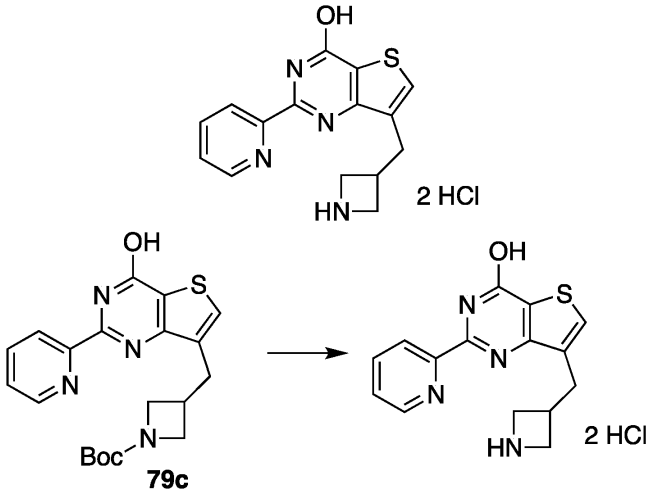


スキーム１８の工程Ａ～Ｂに記載の手順に従って化合物７９ｂを１７％の収率で調製した。７９ｂ（０．２５ｍｍｏｌ）と６Ｎの水性ＨＣｌ（５ｍｌ）との混合物を５０℃で５時間撹拌した。得られた溶液を乾燥するまで蒸発させた。残渣をジオキサンで精製し、真空中で乾燥させて純粋な標的化合物をＨＣｌ塩として９０％の収率で得た。

【１３９３】

実施例３３５

【化７２９】

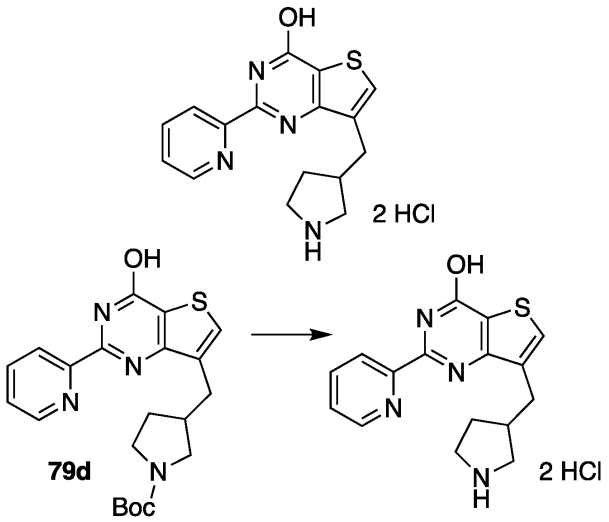


スキーム１８の工程Ａ～Ｂに記載の手順に従って化合物７９ｃを１９％の収率で調製した。７９ｃ（０．２５ｍｍｏｌ）と６Ｎの水性ＨＣｌ（５ｍｌ）との混合物を５０℃で５時間撹拌した。得られた溶液を乾燥するまで蒸発させた。残渣をジオキサンで精製し、真空中で乾燥させて純粋な標的化合物をＨＣｌ塩として９０％の収率で得た。

【１３９４】

実施例３３６

【化７３０】

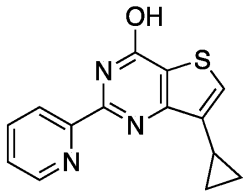


スキーム１８の工程Ａ～Ｂに記載の手順に従って化合物７９ｄを１３％の収率で調製した。７９ｄ（０．２５ｍｍｏｌ）と６Ｎの水性ＨＣｌ（５ｍｌ）との混合物を５０℃で５時間撹拌した。得られた溶液を乾燥するまで蒸発させた。残渣をジオキサンで精製し、真空中で乾燥させて純粋な標的化合物をＨＣｌ塩として９０％の収率で得た。

【１３９５】

実施例３３７

【化７３１】

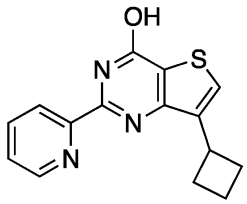


適切な有機亜鉛試薬を使用して、スキーム１９に記載されたように標的化合物を調製した（１３％の収率）。

【１３９６】

実施例３３８

【化７３２】

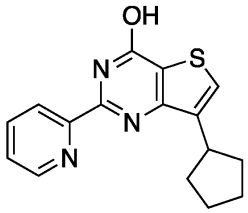


適切な有機亜鉛試薬を使用して、スキーム１９に記載されたように標的化合物を調製した（１９％の収率）。

【１３９７】

実施例３３９

【化７３３】

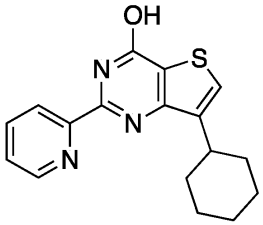


適切な有機亜鉛試薬を使用して、スキーム１９に記載されたように標的化合物を調製した（１７％の収率）。

【１３９８】

実施例３４０

【化７３４】

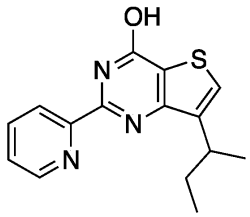


適切な有機亜鉛試薬を使用して、スキーム１９に記載されたように標的化合物を調製した（１２％の収率）。

【１３９９】

実施例３４１

【化７３５】

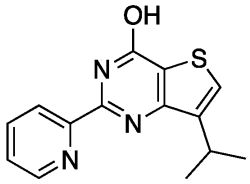


適切な有機亜鉛試薬を使用して、スキーム１９に記載されたように標的化合物を調製した（１１％の収率）。

【１４００】

実施例３４２

【化７３６】

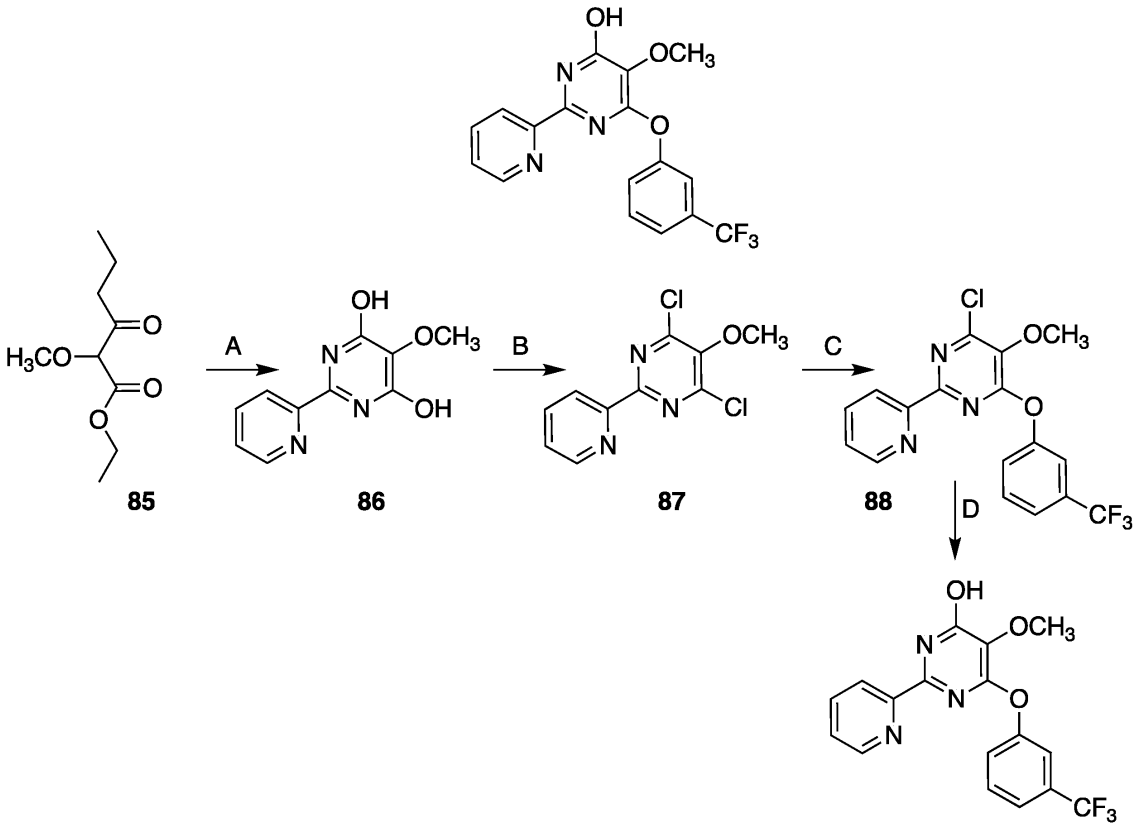


適切な有機亜鉛試薬を使用して、スキーム１９に記載されたように標的化合物を調製した（１５％の収率）。

【１４０１】

実施例３４３

【化７３７】



工程Ａ：ナトリウム（２．２７ｇ、４当量）をＭｅＯＨ（８０ｍｌ）に溶解した。この溶液に、化合物８５（４ｇ、１当量）及びアミジン塩酸塩（３．８８ｇ、１当量）を添加した。得られた混合物を６５℃で１２時間加熱し、真空中で蒸発させた。残渣を冷水（１０ｍｌ）に取り、濃ＨＣｌで酸性化してｐＨ＝４とし、冷蔵庫内で２時間静置した。沈殿物を濾過し、水１０ｍｌで洗浄し、乾燥させて化合物８６（４．３ｇ）を得た。

【１４０２】

工程Ｂ：ＰＯＣｌ３（３５ｍｌ）中の化合物８６（４．３ｇ）の懸濁液に、ＤＭＦ（０．５ｍｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１２時間加熱し、蒸発させた。残渣を氷冷水（５０ｍｌ）でクエンチし、ＭＴＢＥ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。有機抽出物をブライン（２＊５０ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で蒸発させて化合物８７（２．３ｇ）を得た。

【１４０３】

工程Ｃ：ＤＭＦ５ｍｌ中の化合物８７（０．５ｇ、１当量）の溶液にフェノール（０．３２ｇ、１当量）及びＫ２ＣＯ３（０．４ｇ、１．５当量）を添加した。得られた混合物

を７０℃で１２時間加熱し、冷却し、水（５０ｍｌ）に取り、ＭＴＢＥ（３＊３０ｍｌ）で抽出した。有機抽出物をブライン（２＊３０ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で蒸発させて化合物８８（約０．６ｇ、７０％の純度）を得た。この化合物を精製をすることなく次の工程に使用した。

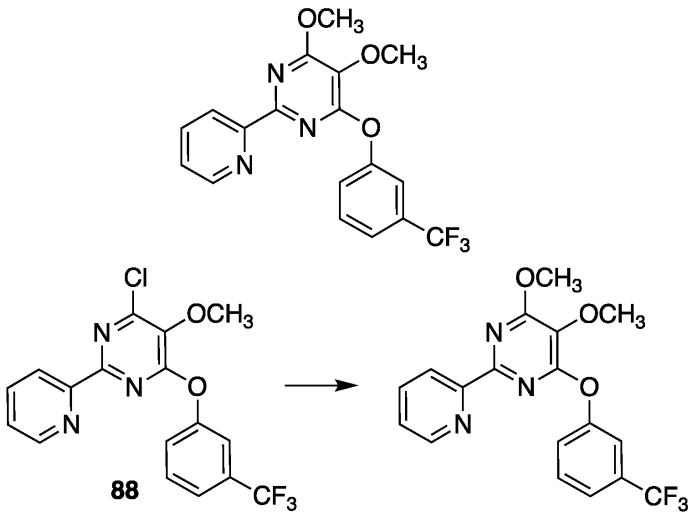
【１４０４】

工程Ｄ：ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の化合物８８（０．２ｇ、１当量）の溶液に、水（２ｍｌ）中のＮａＯＨ（０．１ｇ、５当量）の溶液を添加した。得られた混合物を６０℃で１２時間撹拌し、ＨＣｌで酸性化し、蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。

【１４０５】

実施例３４４

【化７３８】

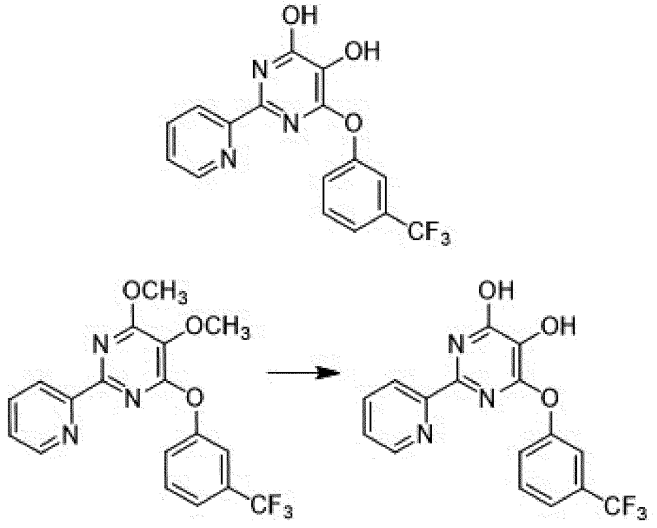


乾燥ＭｅＯＨ（２０ｍｌ）中の、実施例３４３の工程Ｃに記載されたように調製された化合物８８（０．２ｇ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（０．０６ｇ、１当量）を添加した。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。

【１４０６】

実施例３４５

【化７３９】



89

（実施例３４４）

ＤＣＭ（４０ｍｌ）中の、実施例３３８に記載されたように調製された化合物８９（実施例３４４）（０．６ｇ、１当量）の溶液に、ＢＢｒ３（１．２ｇ、３当量）を添加した。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣を水（１０ｍｌ）でクエンチし、ＤＣＭ（３＊３０ｍｌ）で抽出した。有機抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して標的化合物を得た。

【１４０７】

本開示は、個々の態様の単一の例示として意図される例に開示された実施形態によって範囲が限定されることはなく、機能的に均等な任意の方法は本開示の範囲内である。実際、本明細書に示され、記載されたものに加えて様々な改変が、前述の記載から当業者にとって明らかである。そのような改変は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【１４０８】

特許、特許出願、及び刊行物などの様々な参考文献が本明細書に引用されており、その開示はそれらの全体が本明細書に参照により本明細書によって組み込まれる。

特定の態様では、例えば以下の項目が提供される：

（項目１）

ＲａｓスーパーファミリーのＧＴＰ結合ドメインに対して１０マイクロモル濃度未満の結合親和性（Ｋｄ）を有する化合物。

（項目２）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目１に記載の化合物。

（項目３）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目１に記載の化合物。

（項目４）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目１に記載の化合物。

（項目５）

ＲａｓスーパーファミリーのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつ１０マイクロモル濃度未満のIC_{50}値で前記Ｒａｓスーパーファミリーの前記１つ以上のメンバーを阻害する化合物。

（項目６）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目５に記載の化合物。
（項目７）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目５に記載の化合物。
（項目８）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目５に記載の化合物。
（項目９）
Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーのＧＴＰ結合ドメインに結合し、かつ２０μＭで２５％を超える阻害で前記Ｒａｓスーパーファミリーの前記１つ以上のメンバーを阻害する化合物。
（項目１０）
前記化合物は、２０μＭで５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９９％を超える阻害で前記Ｒａｓスーパーファミリーの前記１つ以上のメンバーを阻害する、項目９に記載の化合物。
（項目１１）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目９または１０に記載の化合物。
（項目１２）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目９または１０に記載の化合物。
（項目１３）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目９または１０に記載の化合物。
（項目１４）
１つ以上の化合物が、ＧＴＰ結合ドメインに結合する、及びＲａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーのＧＴＰ結合に競合する能力を試験する方法であって、
ａ）Ｒａｓスーパーファミリータンパク質またはその変異体をタグ付きタンパク質として発現させること；
ｂ）前記１つ以上の化合物を前記タグ付きタンパク質に接触させ、続いてその組み合わせたものをインキュベートすること；
ｃ）標識ＧＴＰまたは標識ＧＤＰを各タンパク質－化合物の組み合わせに添加し、続いて得られた混合物をインキュベートすること；及び
ｄ）結合した標識ＧＴＰまたは結合した標識ＧＤＰの量を測定すること
を含む、前記方法。
（項目１５）
工程ａ）と工程ｂ）との間に：リガンドがコーティングされたシングルまたはマルチウェルプレートの１つ以上のウェルに前記タグ付きタンパク質を添加すること及び前記タグ付きタンパク質をインキュベートすることをさらに含む、項目１４に記載の方法。
（項目１６）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目１４または項目１５に記載の方法。
（項目１７）
前記Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である、項目１６に記載の方法。

（項目１８）
前記Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、またはその変異体である、項目１７に記載の方法。
（項目１９）
前記Ｒａｓは、ＨＲＡＳまたはその変異体である、項目１８に記載の方法。
（項目２０）
前記Ｒａｓは、ＫＲＡＳまたはその変異体である、項目１８に記載の方法。
（項目２１）
前記Ｒａｓは、ＮＲＡＳまたはその変異体である、項目１８に記載の方法。
（項目２２）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質である、項目２０に記載の方法。
（項目２３）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異タンパク質である、項目２０に記載の方法。
（項目２４）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲａｓ野生型タンパク質である、項目２０に記載の方法。
（項目２５）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ変異タンパク質である、項目２０に記載の方法。
（項目２６）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ／Ｑ６１Ｈ二重変異タンパク質である、項目２０に記載の方法。
（項目２７）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ／Ｑ６１Ｈ二重変異タンパク質である、項目２０に記載の方法。
（項目２８）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目１４または項目１５に記載の方法。
（項目２９）
前記Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＣＤＣ４２、またはその変異体である、項目２８に記載の方法。
（項目３０）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、Ｒｈｏ－Ａタンパク質である、項目２９に記載の方法。
（項目３１）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目１４または項目１５に記載の方法。
（項目３２）
前記Ｒｈｏは、Ｒａｃまたはその変異体である、項目２９に記載の方法。
（項目３３）
前記Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＲＨＯＧ、またはその変異体である、項目３１または項目３２に記載の方法。
（項目３４）
前記Ｒａｓスーパーファミリータンパク質は、Ｒａｃ－１タンパク質である、項目３３に記載の方法。
（項目３５）

前記タグ付きタンパク質は、Ｈｉｓでタグ付けされている、項目１４～３４のいずれか１項に記載の方法。
（項目３６）
前記リガンドは、ニッケルである、項目１５～３５のいずれか１項に記載の方法。
（項目３７）
前記標識ＧＴＰは、Ｃｙ３－ＧＴＰまたはＣｙ５－ＧＴＰである、項目１４～３６のいずれか１項に記載の方法。
（項目３８）
前記緩衝液は、５０ｍＭのＴｒｉｓ（ｐＨ７．５）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭのＭｇＣｌ２、及び１ｍＭのＤＴＴを含む緩衝液－Ｉである、項目１４～３７のいずれか１項に記載の方法。
（項目３９）
項目１４～３８のいずれか１項に記載の無細胞競合アッセイにおいて１０μＭ未満のＩＣ５０で前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの前記ＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰ結合を阻害する化合物。
（項目４０）
項目１４～３８のいずれか１項に記載の無細胞競合アッセイにおいて２０μＭで２５％を超える阻害で前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの前記ＧＴＰ結合ドメインへのＧＴＰ結合を阻害する化合物。
（項目４１）
前記化合物は、２０μＭで５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９９％を超える阻害で前記Ｒａｓスーパーファミリーの前記１つ以上のメンバーを阻害する、項目４０に記載の化合物。
（項目４２）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目３９～４１のいずれか１項に記載の化合物。
（項目４３）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目３９～４１のいずれか１項に記載の化合物。
（項目４４）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目３９～４１のいずれか１項に記載の化合物。
（項目４５）
前記Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である、項目２、６、１１または４２のいずれかに記載の化合物。
（項目４６）
前記Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、またはその変異体である、項目４５に記載の化合物。
（項目４７）
前記Ｒａｓは、ＨＲＡＳまたはその変異体である、項目４６に記載の化合物。
（項目４８）
前記Ｒａｓは、ＫＲＡＳまたはその変異体である、項目４６に記載の化合物。
（項目４９）
前記Ｒａｓは、ＮＲＡＳまたはその変異体である、項目４６に記載の化合物。
（項目５０）
前記Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ

３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＣＤＣ４２、またはその変異体である、項目３、７、１２または４３のいずれかに記載の化合物。

（項目５１）

前記Ｒｈｏは、Ｒａｃである、項目３、７、１２または４３のいずれかに記載の化合物。

（項目５２）

前記Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＲＨＯＧ、またはその変異体である、項目４、８、１３、４４または５１のいずれかに記載の化合物。

（項目５３）

Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する方法であって、前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーのＧＴＰ結合ドメインに対して１０μＭ未満の結合親和性（Ｋｄ）を有する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目５４）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目５３に記載の方法。

（項目５５）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目５３に記載の方法。

（項目５６）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目５３に記載の方法。

（項目５７）

Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する方法であって、１０μＭ未満のIC_{50}値で前記Ｒａｓスーパーファミリーの前記１つ以上のメンバーを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目５８）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目５７に記載の方法。

（項目５９）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目５７に記載の方法。

（項目６０）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目５７に記載の方法。

（項目６１）

Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの機能を阻害する方法であって、２０μＭ以下で２５％を超える阻害で前記Ｒａｓスーパーファミリーの前記１つ以上のメンバーを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目６２）

前記化合物は、２０μＭ以下で５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９９％を超える阻害で前記Ｒａｓスーパーファミリーの前記１つ以上のメンバーを阻害する、項目６１に記載の方法。

（項目６３）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目６１または６２に記載の方法。

（項目６４）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目６１または６２に記載の方法。

（項目６５）

前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目６１また

は６２に記載の方法。
（項目６６）
ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。
（項目６７）
Ｒａｓの機能を阻害する方法であって、１０μＭ未満の結合親和性（Ｋｄ）でＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。
（項目６８）
Ｒｈｏの機能を阻害する方法であって、１０μＭ未満の結合親和性（Ｋｄ）でＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。
（項目６９）
Ｒａｃの機能を阻害する方法であって、１０μＭ未満の結合親和性（Ｋｄ）でＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。
（項目７０）
Ｒａｓの機能を阻害する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。
（項目７１）
Ｒａｓの機能を阻害する方法であって、ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。
（項目７２）
Ｒｈｏの機能を阻害する方法であって、ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、

Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$でＲｈｏを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目７３）

ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$でＲａｃを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目７４）

ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目７５）

ＲａｓのＧＴＰ結合ドメインにおけるＡｌａ１１、Ｇｌｙ１２、Ｖａｌ１４、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｓｅｒ１７、Ａｌａ１８、Ｐｈｅ２８、Ｖａｌ２９、Ａｓｐ３０、Ｇｌｕ３１、Ｔｙｒ３２、Ａｓｐ３３、Ｐｒｏ３４、Ｔｈｒ３５、Ｌｙｓ３６、Ｇｌｙ６０、Ｇｌｎ６１、Ｌｙｓ１１７、Ａｓｐ１１９、Ｌｅｕ１２０、Ｓｅｒ１４５、Ａｌａ１４６、Ｌｙｓ１４７またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｓを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目７６）

ＲｈｏのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１４、Ａｌａ１５、Ｃｙｓ１６、Ｇｌｙ１７、Ｌｙｓ１８、Ｔｈｒ１９、Ｃｙｓ２０、Ｐｈｅ３０、Ｐｒｏ３１、Ｇｌｕ３２、Ｔｙｒ３４、Ｖａｌ３５、Ｐｒｏ３６、Ｔｈｒ３７、Ａｓｐ５９、Ｌｙｓ１１８、Ａｓｐ１２０、Ｌｙｓ１６２またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで５０％を超える阻害でＲｈｏを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目７７）

ＲａｃのＧＴＰ結合ドメインにおけるＧｌｙ１２、Ａｌａ１３、Ｇｌｙ１５、Ｌｙｓ１６、Ｔｈｒ１７、Ｃｙｓ１８、Ｌｅｕ１９、Ｐｈｅ２８、Ｉｌｅ３３、Ｐｒｏ３４、Ｖａｌ３６、Ａｌａ５９、Ｔｈｒ１１５、Ｌｙｓ１１６、Ａｓｐ１１８、Ｌｅｕ１１９、Ｃｙｓ１５７、Ａｌａ１５９またはＭｇ２０２のうちの１種以上に結合し、かつ２０μＭで５０％を超える阻害でＲａｃを阻害する化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

（項目７８）

前記Ｒａｓは、ＤＩＲＡＳ１；ＤＩＲＡＳ２；ＤＩＲＡＳ３；ＥＲＡＳ；ＧＥＭ；ＨＲＡＳ；ＫＲＡＳ；ＭＲＡＳ；ＮＫＩＲＡＳ１；ＮＫＩＲＡＳ２；ＮＲＡＳ；ＲＡＬＡ；ＲＡＬＢ；ＲＡＰ１Ａ；ＲＡＰ１Ｂ；ＲＡＰ２Ａ；ＲＡＰ２Ｂ；ＲＡＰ２Ｃ；ＲＡＳＤ１；ＲＡＳＤ２；ＲＡＳＬ１０Ａ；ＲＡＳＬ１０Ｂ；ＲＡＳＬ１１Ａ；ＲＡＳＬ１１Ｂ；ＲＡＳＬ１２；ＲＥＭ１；ＲＥＭ２；ＲＥＲＧ；ＲＥＲＧＬ；ＲＲＡＤ；ＲＲＡＳ；またはＲＲＡＳ２である、項目５４、５８、６３、６６、７０または７４のいずれか１項に記載の方法。

（項目７９）

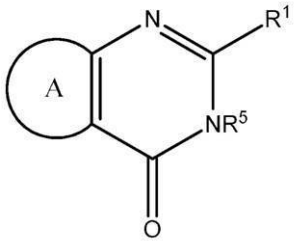
前記Ｒａｓは、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳまたはその変異体である、項目７８に記

載の方法。
（項目８０）
前記Ｒａｓは、ＨＲＡＳまたはその変異体である、項目７９に記載の方法。
（項目８１）
前記Ｒａｓは、ＫＲＡＳまたはその変異体である、項目７９に記載の方法。
（項目８２）
前記Ｒａｓは、ＮＲＡＳまたはその変異体である、項目７９に記載の方法。
（項目８３）
前記Ｒｈｏは、ＲＨＯＡ；ＲＨＯＢ；ＲＨＯＢＴＢ１；ＲＨＯＢＴＢ２；ＲＨＯＢＴＢ３；ＲＨＯＣ；ＲＨＯＤ；ＲＨＯＦ；ＲＨＯＧ；ＲＨＯＨ；ＲＨＯＪ；ＲＨＯＱ；ＲＨＯＵ；ＲＨＯＶ；ＲＮＤ１；ＲＮＤ２；ＲＮＤ３；ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＣＤＣ４２、またはその変異体である、項目５５、５９、６４、６８、７２または７６のいずれかに記載の方法。
（項目８４）
前記Ｒｈｏは、Ｒａｃである、項目８３に記載の方法。
（項目８５）
前記Ｒａｃは、ＲＡＣ１；ＲＡＣ２；ＲＡＣ３；ＲＨＯＧ、またはその変異体である、項目５６、６０、６５、６９、７３、７７または８４のいずれかに記載の方法。
（項目８６）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの前記機能の前記阻害は、がんの１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５３、５７または６２のいずれかに記載の方法。
（項目８７）
Ｒａｓの前記機能の前記阻害は、がんの１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５４、５８、６３、６６、７０、７４または７８～８２のいずれかに記載の方法。
（項目８８）
Ｒｈｏの前記機能の前記阻害は、がんの１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５５、５９、６４、６８、７２、７６、８３または８４のいずれかに記載の方法。
（項目８９）
Ｒａｃの前記機能の前記阻害は、がんの１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５６、６０、６５、６９、７３、７７、８４または８５のいずれかに記載の方法。
（項目９０）
前記がんは、固形腫瘍である、項目８６～８９のいずれかに記載の方法。
（項目９１）
前記固形腫瘍は、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、または膠芽腫である、項目９０に記載の方法。
（項目９２）
前記固形腫瘍は、膵臓癌である、項目９１記載の方法。
（項目９３）
前記固形腫瘍は、結腸癌である、項目９１記載の方法。
（項目９４）
前記固形腫瘍は、小腸癌である、項目９１記載の方法。
（項目９５）
前記固形腫瘍は、胆道癌である、項目９１記載の方法。
（項目９６）
前記固形腫瘍は、子宮内膜癌である、項目９１記載の方法。
（項目９７）
前記固形腫瘍は、肺癌である、項目９１記載の方法。
（項目９８）

前記固形腫瘍は、皮膚癌である、項目９１記載の方法。
（項目９９）
前記固形腫瘍は、子宮頸癌である、項目９１記載の方法。
（項目１００）
前記固形腫瘍は、尿路癌である、項目９１記載の方法。
（項目１０１）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの前記機能の前記阻害は、炎症性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５３、５７または６２のいずれかに記載の方法。
（項目１０２）
Ｒａｓの前記機能の阻害は、炎症性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５４、５８、６３、６６、７０、７４または７８～８２のいずれかに記載の方法。
（項目１０３）
Ｒｈｏの前記機能の前記阻害は、炎症性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５５、５９、６４、６８、７２、７６、８３または８４のいずれかに記載の方法。
（項目１０４）
Ｒａｃの前記機能の前記阻害は、炎症性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５６、６０、６５、６９、７３、７７、８４または８５のいずれかに記載の方法。
（項目１０５）
前記炎症性疾患は、胃炎、住血吸虫症、胆管炎、慢性胆嚢炎、骨盤炎症性疾患、慢性子宮頸部炎、骨髄炎、炎症性腸疾患、逆流性食道炎、バレット食道、膀胱炎症（膀胱炎）、石綿症、珪肺症、歯肉炎、扁平苔癬、膵炎、プロテアーゼ変異、硬化性苔癬、唾液腺炎、気管支炎、シェーグレン症候群または橋本甲状腺炎である、項目９５～９８のいずれかに記載の方法。
（項目１０６）
前記炎症性疾患は、アルツハイマー病（ＡＤ）、強直性脊椎関節炎、関節炎（変形性関節症、関節リウマチ（ＲＡ）、乾癬性関節炎）、喘息、アテローム性動脈硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛、肝炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、全身性狼瘡、エリテマトーデス（ＳＬＥ）、腎炎、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎である、項目１０１～１０４のいずれかに記載の方法。
（項目１０７）
前記炎症性疾患は、アルツハイマー病（ＡＤ）である、項目１０６に記載の方法。
（項目１０８）
前記炎症性疾患は、強直性脊椎関節炎である、項目１０６に記載の方法。
（項目１０９）
前記炎症性疾患は、関節炎（変形性関節症、関節リウマチ（ＲＡ）、乾癬性関節炎）である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１０）
前記炎症性疾患は、喘息である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１１）
前記炎症性疾患は、アテローム性動脈硬化症である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１２）
前記炎症性疾患は、クーロン病である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１３）
前記炎症性疾患は、大腸炎である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１４）
前記炎症性疾患は、皮膚炎である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１５）

前記炎症性疾患は、憩室炎である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１６）
前記炎症性疾患は、線維筋痛である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１７）
前記炎症性疾患は、肝炎である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１８）
前記炎症性疾患は、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）である、項目１０６に記載の方法。
（項目１１９）
前記炎症性疾患は、全身性狼瘡である、項目１０６に記載の方法。
（項目１２０）
前記炎症性疾患は、エリテマトーデス（ＳＬＥ）である、項目１０６に記載の方法。
（項目１２１）
前記炎症性疾患は、腎炎である、項目１０６に記載の方法。
（項目１２２）
前記炎症性疾患は、パーキンソン病である、項目１０６に記載の方法。
（項目１２３）
前記炎症性疾患は、潰瘍性大腸炎である、項目１０６に記載の方法。
（項目１２４）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの前記機能の前記阻害は、ラソパシーの１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５３、５７または６２のいずれかに記載の方法。
（項目１２５）
Ｒａｓの前記機能の前記阻害は、ラソパシーの治療である、項目５４、５８、６３、６６、７０、７４または７８～８２のいずれかに記載の方法。
（項目１２６）
Ｒｈｏの前記機能の前記阻害は、ラソパシーの治療である、項目５５、５９、６４、６８、７２、７６、８３または８４のいずれかに記載の方法。
（項目１２７）
Ｒａｃの前記機能の前記阻害は、ラソパシーのための治療である、項目５６、６０、６５、６９、７３、７７、８４または８５のいずれかに記載の方法。
（項目１２８）
前記ラソパシーは、神経線維腫症１型、ヌーナン症候群またはコステロ症候群である、項目１２４～１２７のいずれかに記載の方法。
（項目１２９）
Ｒａｓの前記機能の前記阻害は、Ｒａｓ関連自己免疫性白血球増殖障害のための治療である、項目５４、５８、６３、６６、７０、７４または７８～８２のいずれかに記載の方法。
（項目１３０）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーの前記機能の前記阻害は、線維性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５３、５７または６２のいずれかに記載の方法。
（項目１３１）
Ｒａｓの前記機能の前記阻害は、線維性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５４、５８、６３、６６、７０、７４または７８～８２のいずれかに記載の方法。
（項目１３２）
Ｒｈｏの前記機能の前記阻害は、線維性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５５、５９、６４、６８、７２、７６、８３または８４のいずれかに記載の方法。
（項目１３３）

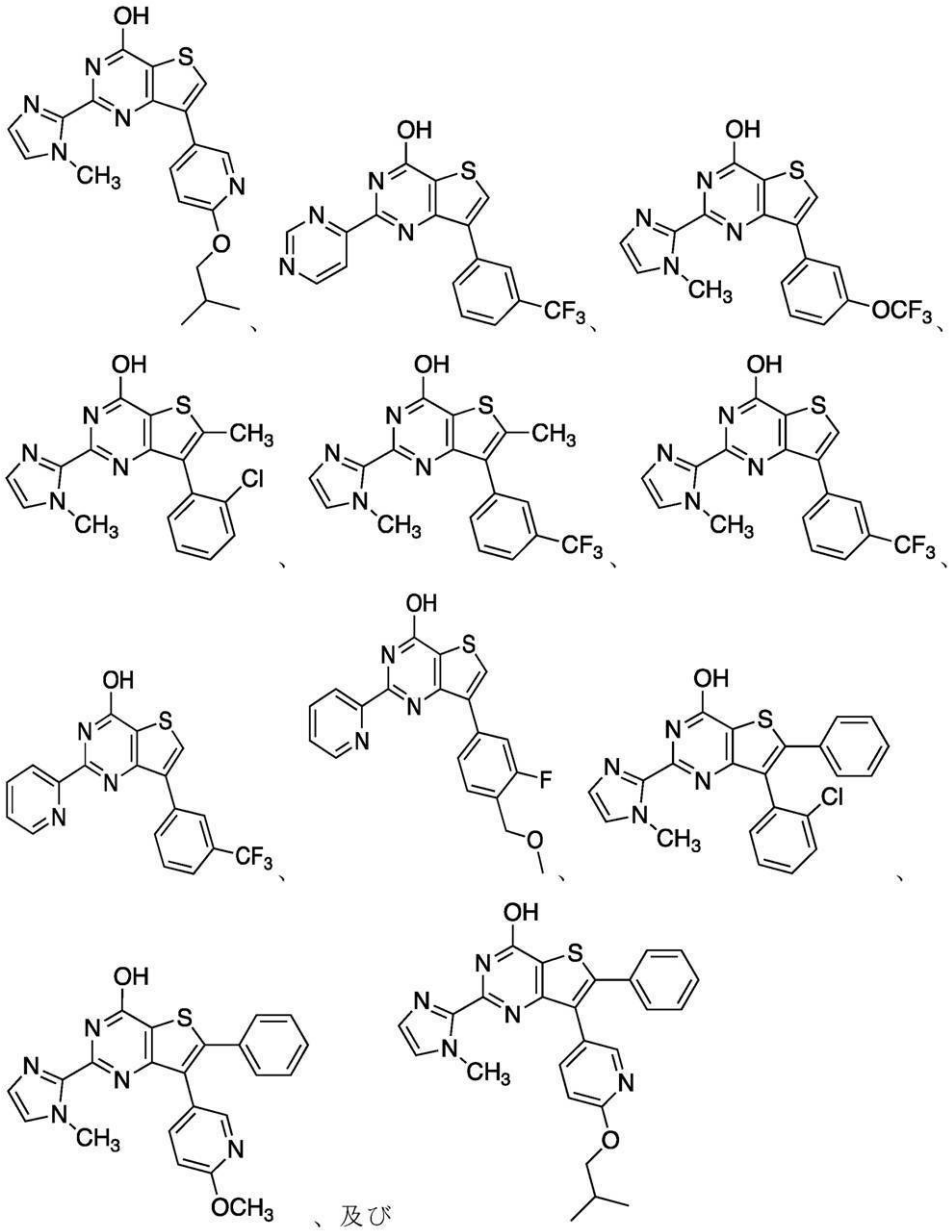
Ｒａｃの前記機能の前記阻害は、線維性疾患の１つ以上の症状の治療、予防または改善である、項目５６、６０、６５、６９、７３、７７、８４または８５に記載の方法。
（項目１３４）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｓである、項目８０、９５、１１８または１２４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３５）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒｈｏである、項目８０、９５、１１８または１２４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３６）
前記Ｒａｓスーパーファミリーの１つ以上のメンバーは、Ｒａｃである、項目８０、９５、１１８または１２４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３７）
前記化合物は、式ＶＩの化合物：
【化７４０】



式ＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または$-NR^6R^7$であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１３８）
式ＶＩの前記化合物は：

【化７４１】



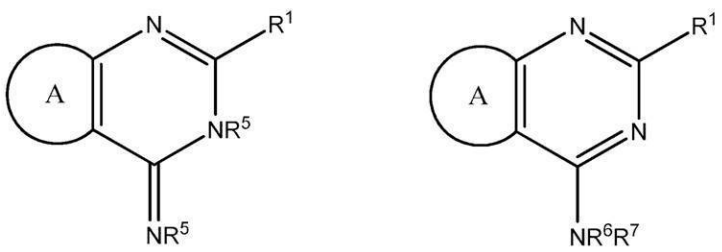
、及び

からなる群から選択される、項目１３７に記載の化合物。

（項目１３９）

前記化合物は、式ＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂの化合物：

【化７４２】



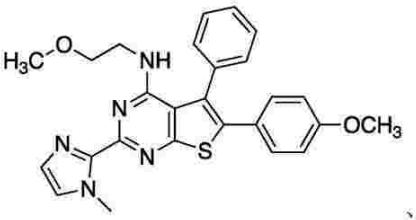
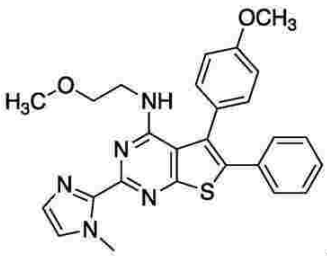
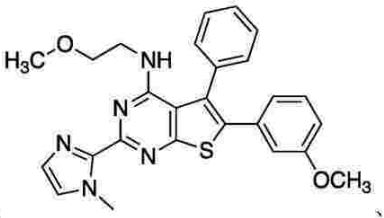
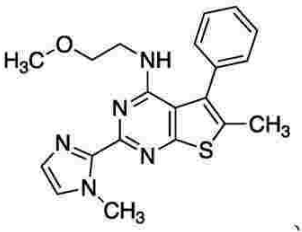
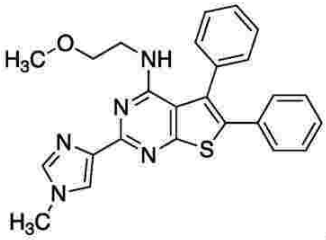
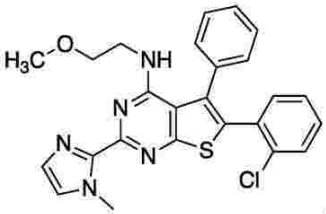
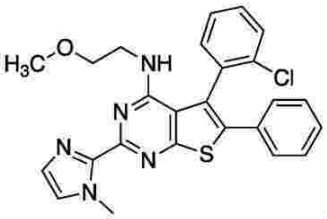
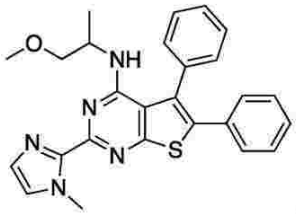
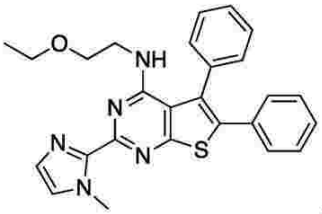
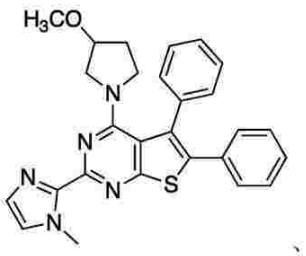
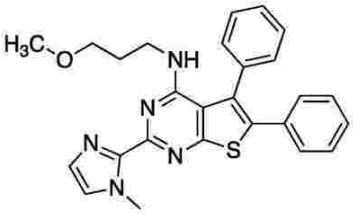
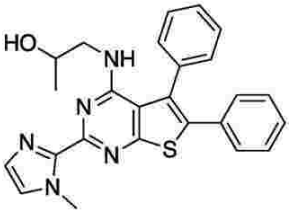
式ＶＩＩＩａ　　式ＶＩＩＩｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、

Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
各Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１４０）
式ＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂの前記化合物は、：

【化７４３】

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

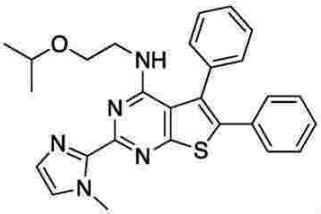
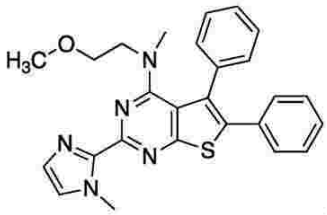
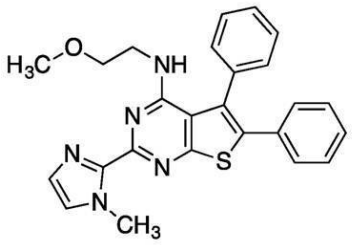
、

、

、

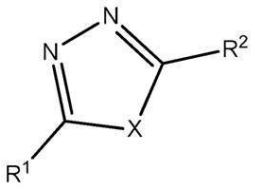
、

、

、

、

、及び


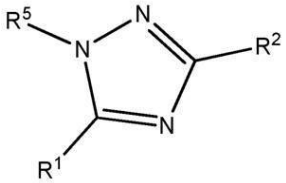
<u>からなる群から選択される、項目１３９に記載の化合物。</u>

（項目１４１）
前記化合物は、式Ｉの化合物：
【化７４４】



式Ｉ

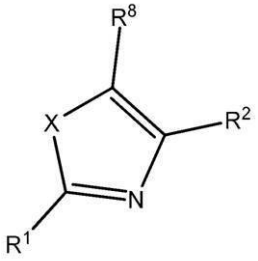
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮR^5である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１４２）
前記化合物は、式ＩＩの化合物：
【化７４５】



式ＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

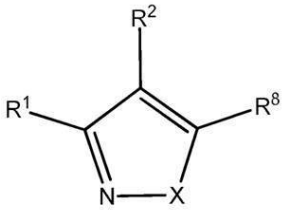
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１４３）
前記化合物は、式ＩＩＩの化合物：
【化７４６】



式ＩＩＩ

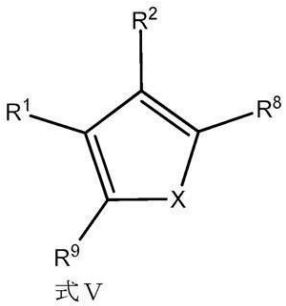
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＯまたはＳであり；またはＸは、ＮＲ（式中、Ｒは、それが結合している５員環

上の窒素に隣接する炭素原子のうちの１つと非芳香族環を形成する）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１４４）
前記化合物は、式ＩＶの化合物：
【化７４７】



式ＩＶ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または$-NR^6R^7$であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＯまたはNR^5である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１４５）
前記化合物は、式Ｖの化合物：
【化７４８】



式Ｖ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；Ｒ２及びＲ８は、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

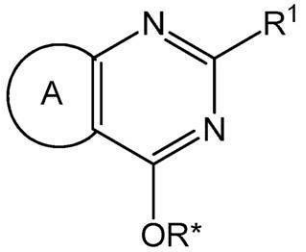
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮR^5である）

である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。

（項目１４６）

前記化合物は、式ＶＩｔの化合物：

【化７４９】



式ＶＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

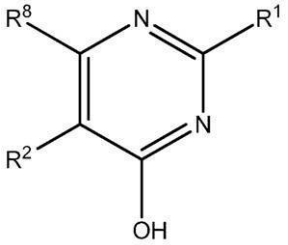
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^*は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

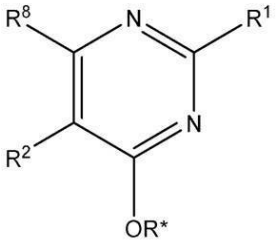
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ７は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１４７）
前記化合物は、式ＶＩＩの化合物：
【化７５０】



式ＶＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１４８）
前記化合物は、式ＶＩＩｔの化合物：

【化７５１】



式ＶＩＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

R^*は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

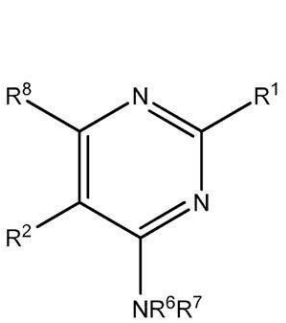
ｐは、０～２である）

である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。

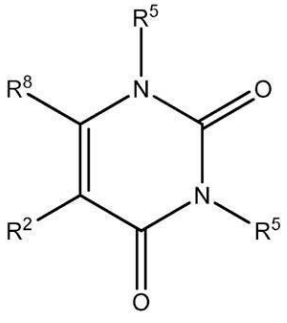
（項目１４９）

前記化合物は、式ＩＸａまたは式ＩＸｂの化合物：

【化７５２】



式ＩＸａ



式ＩＸｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア

リール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

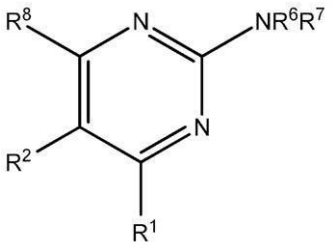
ｐは、０～２である）

である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。

（項目１５０）

前記化合物は、式Ｘの化合物：

【化７５３】



式Ｘ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

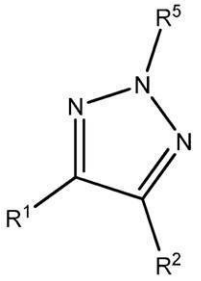
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ６Ｒ７であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカ

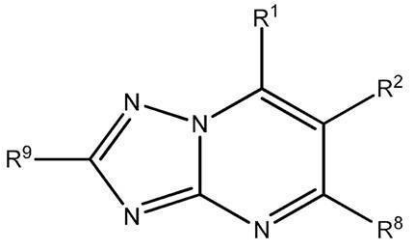
ルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５１）
前記化合物は、式ＸＩの化合物：
【化７５４】



式ＸＩ

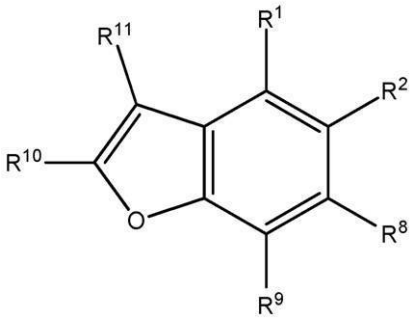
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５２）
前記化合物は、式ＸＩＩの化合物：

【化７５５】



式ＸＩＩ

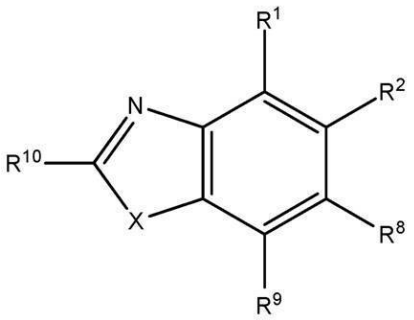
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５３）
前記化合物は、式ＸＩＩＩの化合物：
【化７５６】



式ＸＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}及びR^{11}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からな

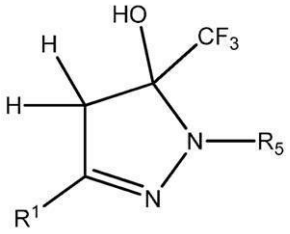
る群から選択され；
　R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
　R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
　R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
　R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　pは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５４）
　前記化合物は、式ＸＩＶの化合物：
【化７５７】



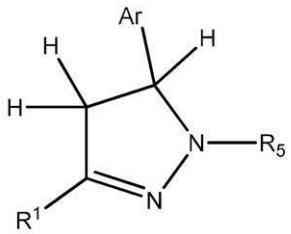
式ＸＩＶ

　またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
　R^1、R^2、R^8、R^9及びR^{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
　R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
　R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
　R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
　R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカ

ルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＳまたはＮR^5である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５５）
前記化合物は、式ＸＶａまたは式ＸＶｂの化合物：
【化７５８】



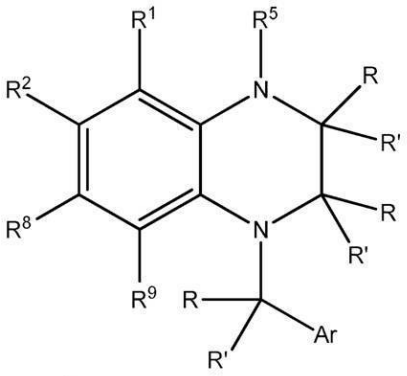
式ＸＶａ



式ＸＶｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、Ｎ$R^5$Ｃ（Ｏ）$R^4$、及びＮ$R^6$$R^7$からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－Ｎ$R^6$$R^7$であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５６）
前記化合物は、式ＸＶＩの化合物：

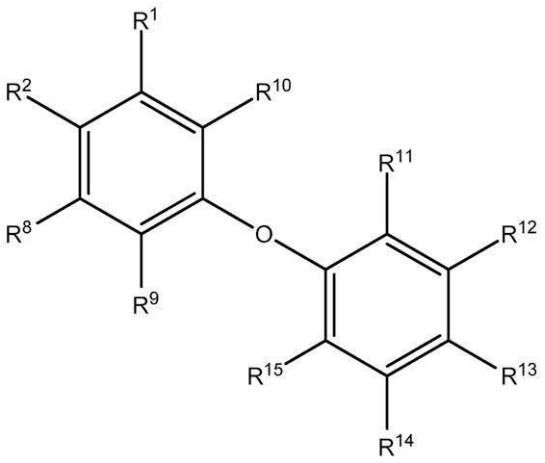
【化７５９】



式ＸＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
各Ｒ及びＲ’は、独立して、Ｈ、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５７）
前記化合物は、式ＸＶＩＩの化合物：

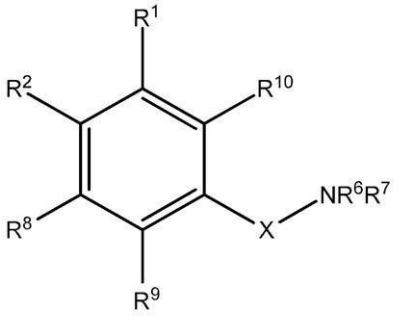
【化７６０】



式ＸＶＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_pR^4$、NR^5C（Ｏ）R^4、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５８）
前記化合物は、式ＸＶＩＩＩの化合物：

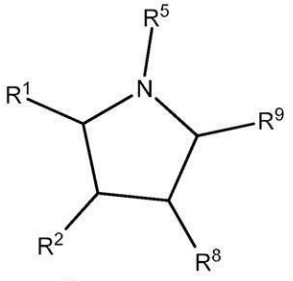
【化７６１】



式ＸＶＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ$_{6}$及びＲ$_{7}$は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、Ｓ（Ｏ）$_{p}$またはＣＲ$_{2}$（式中、各Ｒは、独立して、水素及び低級アルキルから選択される）である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１５９）
前記化合物は、式ＸＩＸの化合物：

【化７６２】



式ＸＩＸ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

ール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、オキソ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ６Ｒ７であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

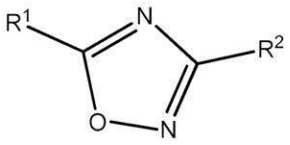
ｐは、０～２である）

である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。

（項目１６０）

前記化合物は、式ＸＸの化合物：

【化７６３】



式ＸＸ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

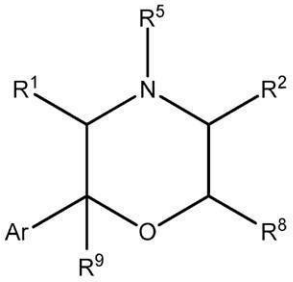
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を

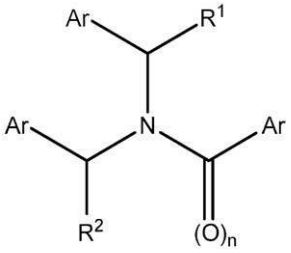
含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１６１）
前記化合物は、式ＸＸＩの化合物：
【化７６４】



式ＸＸＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、NR^5C（Ｏ）R^4、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^9は、Ｈまたはアルキルであり；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１６２）
前記化合物は、式ＸＸＩＩの化合物：

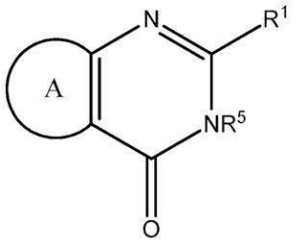
【化７６５】



式ＸＸＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｎは、０または１であり；
ｐは、０～２であり；
各Ａｒは、独立して、アリールまたはヘテロアリールから選択される）
である、項目１～１３または３９～５２のいずれかに記載の化合物。
（項目１６３）
前記化合物は、式ＶＩの化合物：

【化７６６】

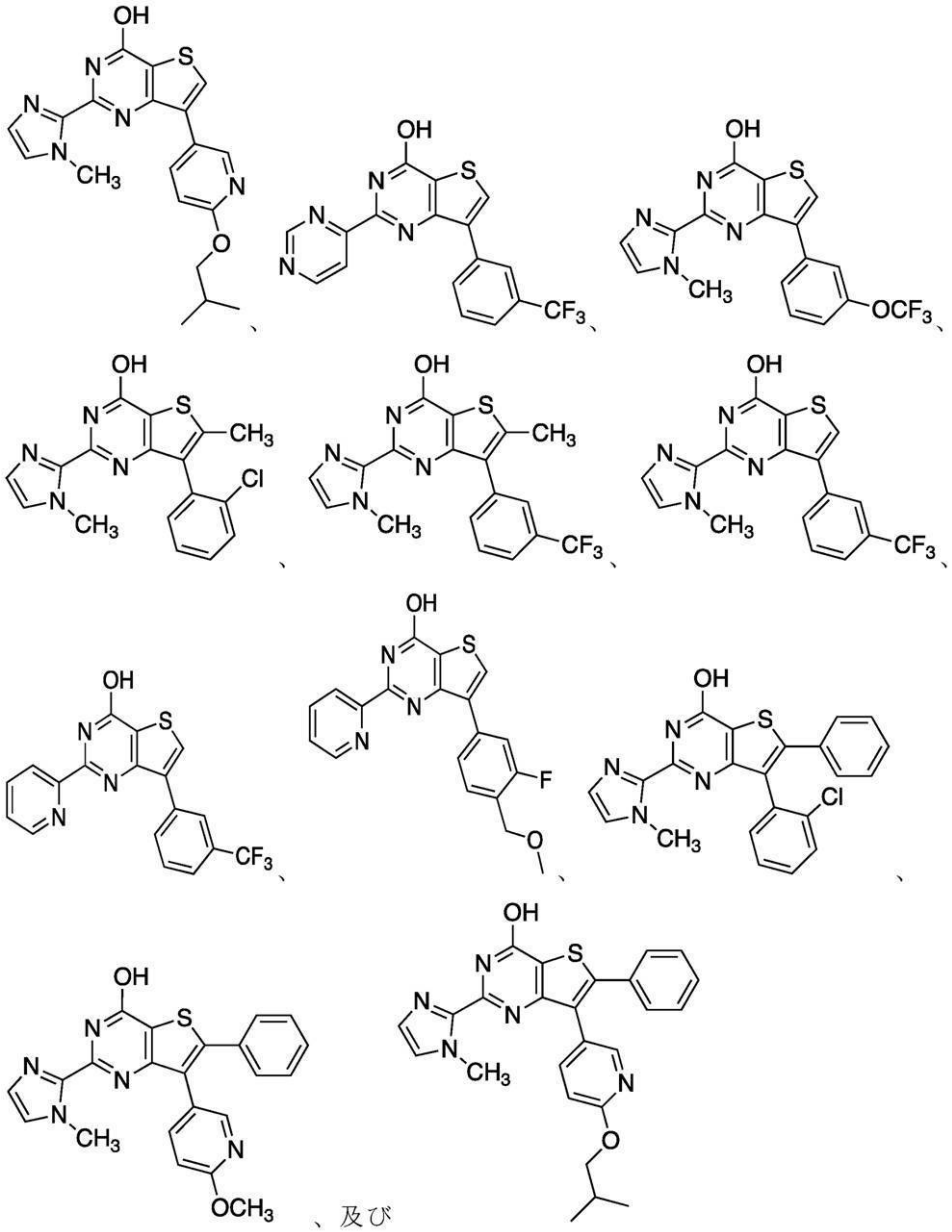


式ＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテ

ロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１６４）
式ＶＩの前記化合物は：

【化７６７】



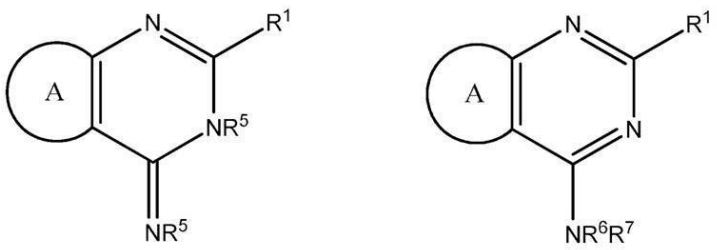
、及び

からなる群から選択される、項目１６３に記載の方法。

（項目１６５）

前記化合物は、式ＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂの化合物：

【化７６８】



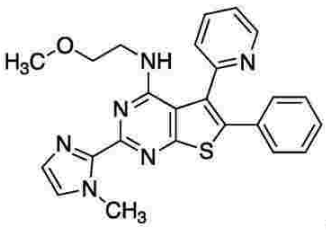
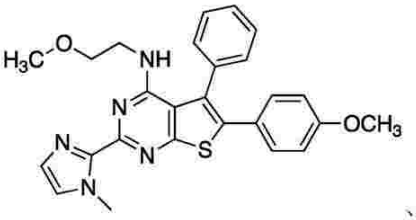
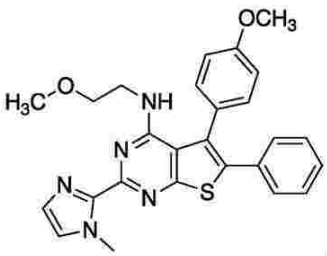
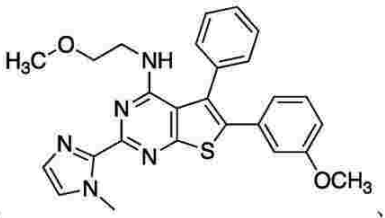
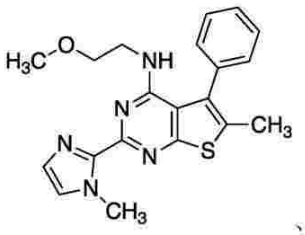
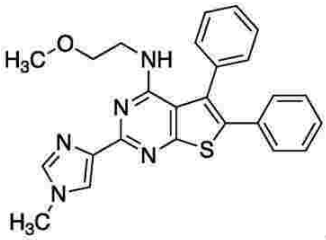
式ＶＩＩＩａ　　式ＶＩＩＩｂ

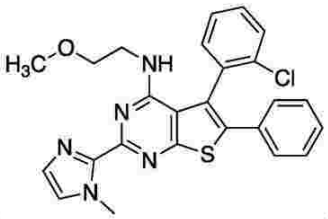
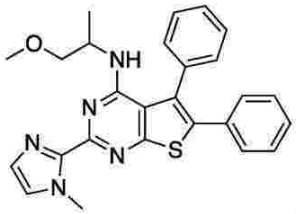
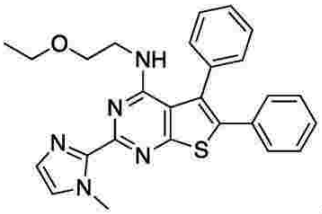
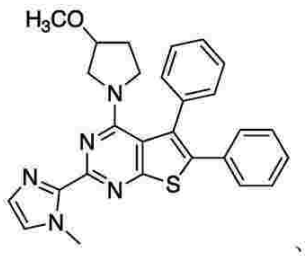
またはその薬学的に許容可能な誘導体、

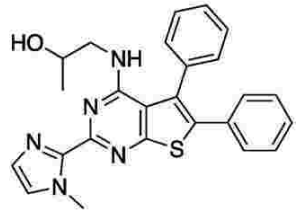
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、

Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
各Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１６６）
式ＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂの前記化合物は：

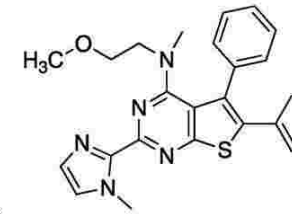
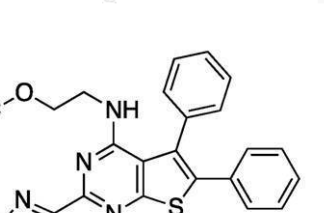
【化７６９】

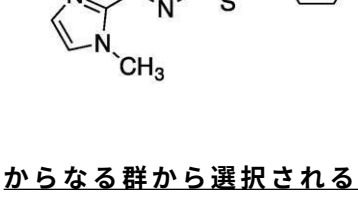

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

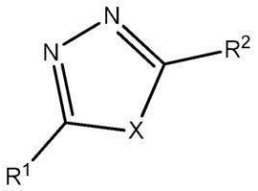
、

、

、

、

、及び


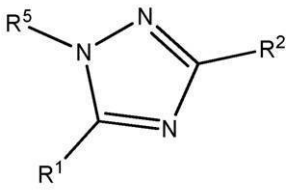
<u>からなる群から選択される、項目１６５に記載の方法。</u>

（項目１６７）
前記化合物は、式Ｉの化合物：
【化７７０】



式Ｉ

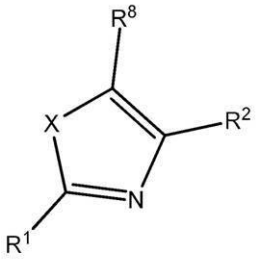
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮR^5である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１６８）
前記化合物は、式ＩＩの化合物：
【化７７１】



式ＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはア

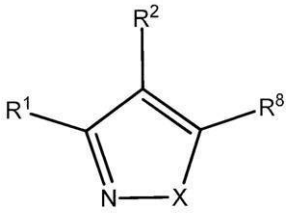
リールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
pは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１６９）
前記化合物は、式ＩＩＩの化合物：
【化７７２】



式ＩＩＩ

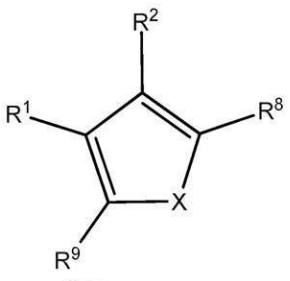
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
pは、０～２であり；

Ｘは、ＯまたはＳであり；またはＸは、ＮＲ（式中、Ｒは、それが結合している５員環上の窒素に隣接する炭素原子のうちの１つと非芳香族環を形成する）である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７０）
前記化合物は、式ＩＶの化合物：
【化７７３】



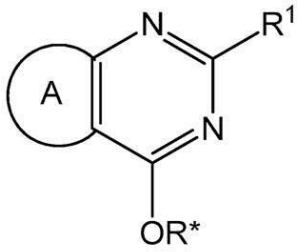
式ＩＶ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＯまたはＮR^5である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７１）
前記化合物は、式Ｖの化合物：
【化７７４】



式Ｖ

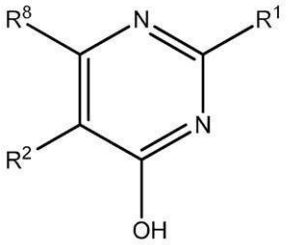
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；R^2及びR^8は、組み合わさってそれらが５員環内で結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮR^5である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７２）
前記化合物は、式ＶＩｔの化合物：
【化７７５】



式ＶＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^*は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、または

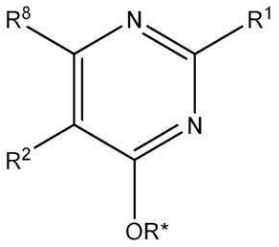
アリールカルボニルであり；
　Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　ｐは、０～２であり；
　Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７３）
　前記化合物は、式ＶＩＩの化合物：
【化７７６】



式ＶＩＩ

　またはその薬学的に許容可能な誘導体、
　（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
　Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
　Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
　Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
　Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
　ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７４）
　前記化合物は、式ＶＩＩｔの化合物：

【化７７７】



式ＶＩＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[8]は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ[3]、Ｃ（Ｏ）Ｒ[4]、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ[4]、ＮＲ[5]Ｃ（Ｏ）Ｒ[4]、及びＮＲ[6]Ｒ[7]からなる群から選択され；

Ｒ[3]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ[4]は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ[6]Ｒ[7]であり；

Ｒ[5]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ[6]及びＲ[7]は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ[6]及びＲ[7]は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｒ[＊]は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

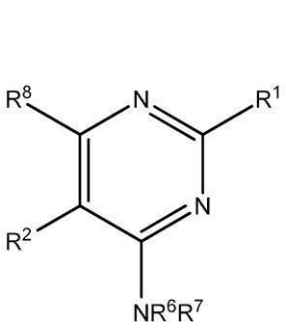
ｐは、０～２である）

である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。

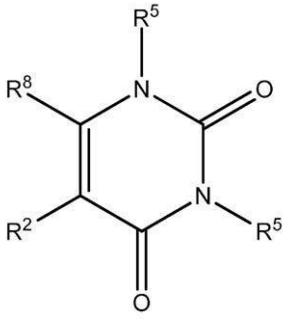
（項目１７５）

前記化合物は、式ＩＸａまたは式ＩＸｂの化合物：

【化７７８】



式ＩＸａ



式ＩＸｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[8]は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア

リール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

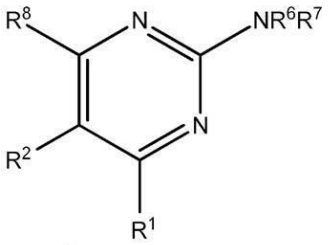
ｐは、０～２である）

である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。

（項目１７６）

前記化合物は、式Ｘの化合物：

【化７７９】



式Ｘ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

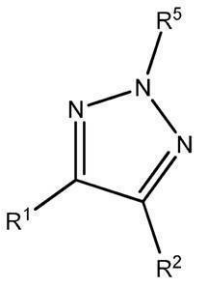
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカ

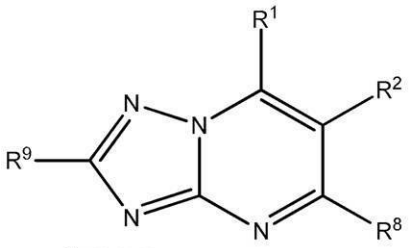
ルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７７）
前記化合物は、式ＸＩの化合物：
【化７８０】



式ＸＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７８）
前記化合物は、式ＸＩＩの化合物：

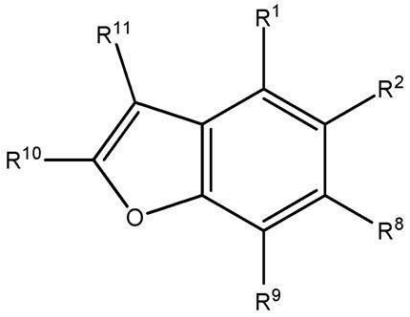
【化７８１】



式ＸＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^3、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^4、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１７９）
前記化合物は、式ＸＩＩＩの化合物：

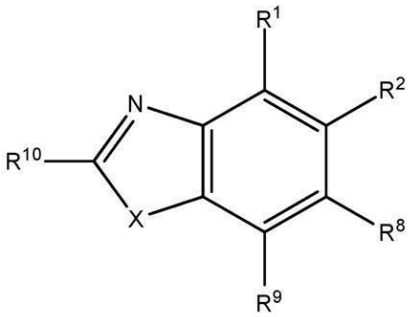
【化７８２】



式ＸＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}及びR^{11}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^3、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^4、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

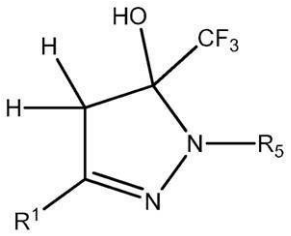
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８０）
前記化合物は、式ＸＩＶの化合物：
【化７８３】



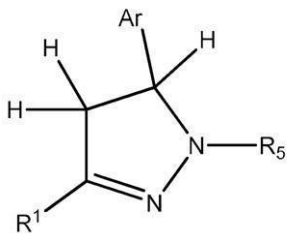
式ＸＩＶ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテ

ロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR6及びR7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
pは、０～２であり；
Xは、SまたはNR5である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８１）
前記化合物は、式ＸＶａまたは式ＸＶｂの化合物：
【化７８４】



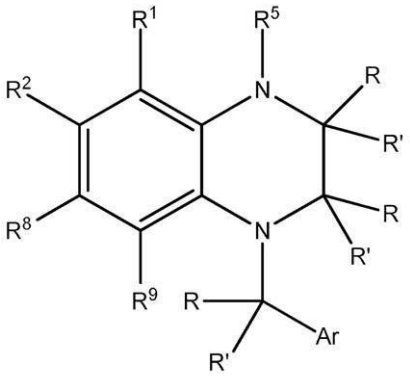
式ＸＶａ



式ＸＶｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R1は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR3、C（O）R4、S（O）pR4、NR5C（O）R4、及びNR6R7からなる群から選択され；
R3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR6R7であり；
R5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルであり；
R6及びR7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR6及びR7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
pは、０～２であり；
Arは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８２）
前記化合物は、式ＸＶＩの化合物：

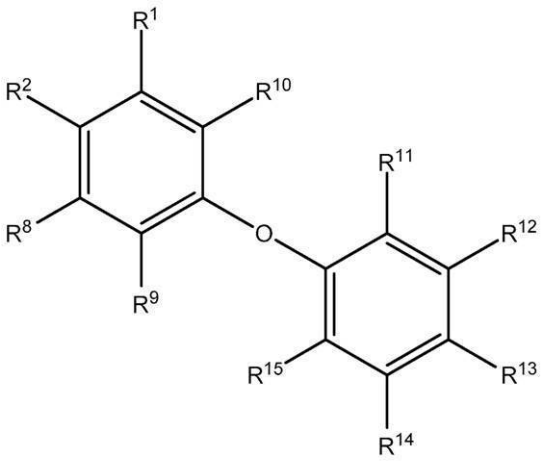
【化７８５】



式ＸＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
各Ｒ及びＲ’は、独立して、Ｈ、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８３）
前記化合物は、式ＸＶＩＩの化合物：

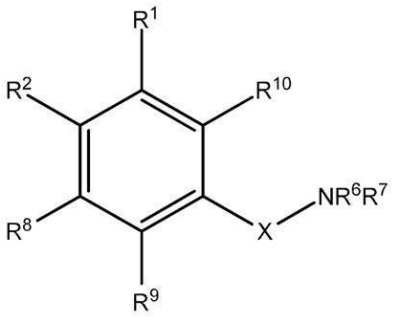
【化７８６】



式ＸＶＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_pR^4$、NR^5C（Ｏ）R^4、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８４）
前記化合物は、式ＸＶＩＩＩの化合物：

【化７８７】



式ＸＶＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

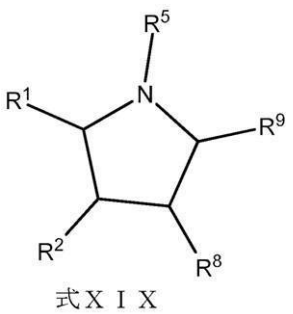
Ｘは、Ｓ（Ｏ）ｐまたはＣＲ$_{2}$（式中、各Ｒは、独立して、水素及び低級アルキルから選択される）である）

である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。

（項目１８５）

前記化合物は、式ＸＩＸの化合物：

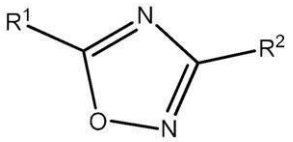
【化７８８】



式ＸＩＸ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：

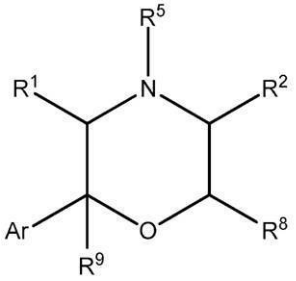
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、オキソ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８６）
前記化合物は、式ＸＸの化合物：
【化７８９】



式ＸＸ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択

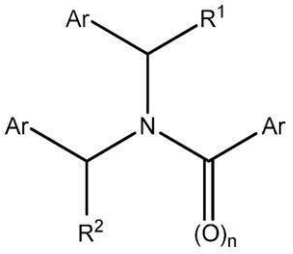
されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８７）
前記化合物は、式ＸＸＩの化合物：
【化７９０】



式ＸＸＩ

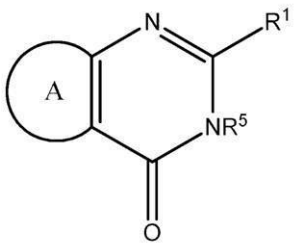
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８８）
前記化合物は、式ＸＸＩＩの化合物：

【化７９１】



式ＸＸＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ[1]及びＲ[2]は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ[3]、Ｃ（Ｏ）Ｒ[4]、Ｓ（Ｏ）ｐＲ[4]、ＮＲ[5]Ｃ（Ｏ）Ｒ[4]、及びＮＲ[6]Ｒ[7]からなる群から選択され；
Ｒ[3]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ[4]は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ[6]Ｒ[7]であり；
Ｒ[5]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ[6]及びＲ[7]は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ[6]及びＲ[7]は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｎは、０または１であり；
ｐは、０～２であり；
各Ａｒは、独立して、アリールまたはヘテロアリールから選択される）
である、項目１４～３８または５３～１３６のいずれかに記載の方法。
（項目１８９）
項目１～１３、３９～５２または１３７～１６２のいずれかに記載の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物。
（項目１９０）
前記化合物は、式ＶＩの化合物：
【化７９２】



式ＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ[1]は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シク

ロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

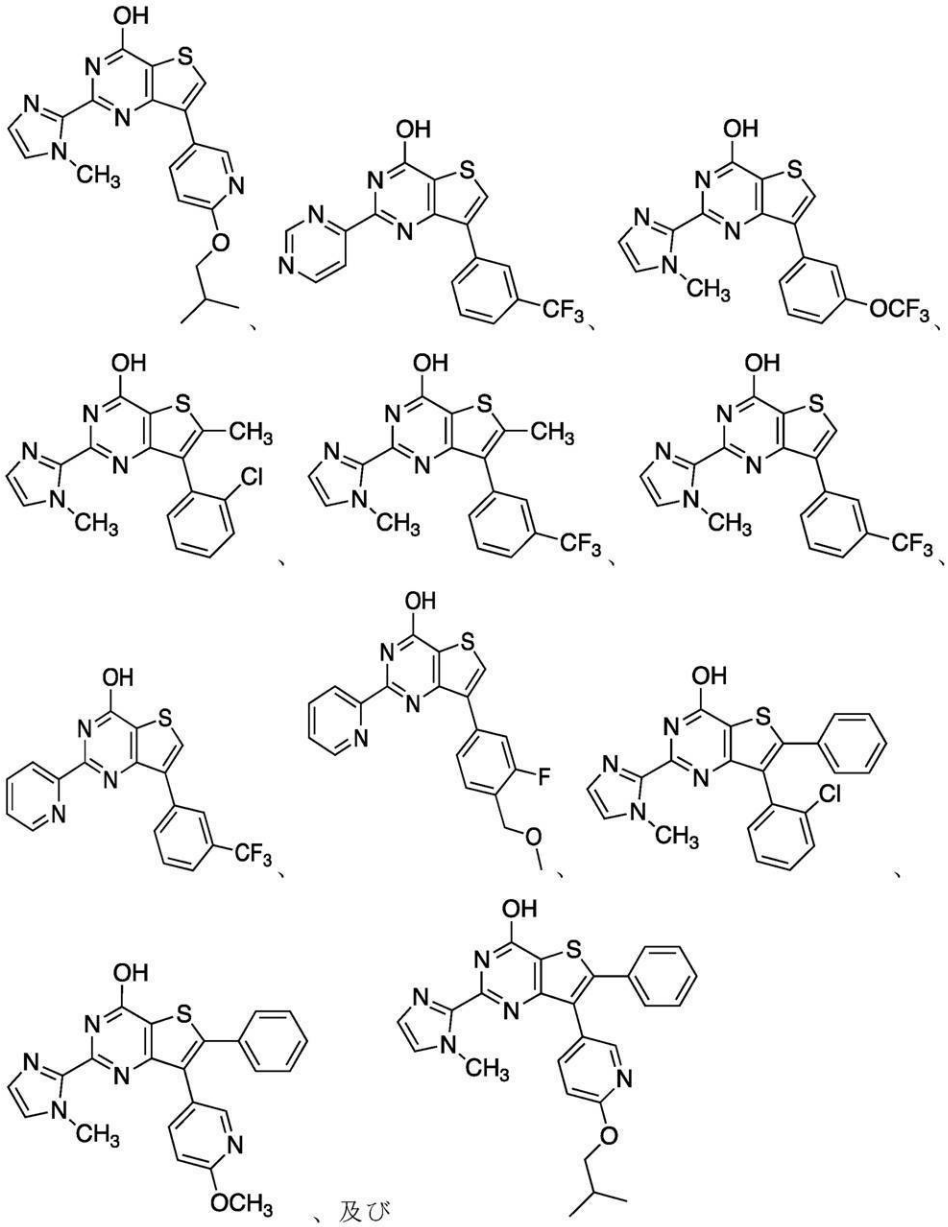
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）

である、項目１８９に記載の薬学的組成物。

（項目１９１）

式ＶＩの前記化合物は：

【化７９３】



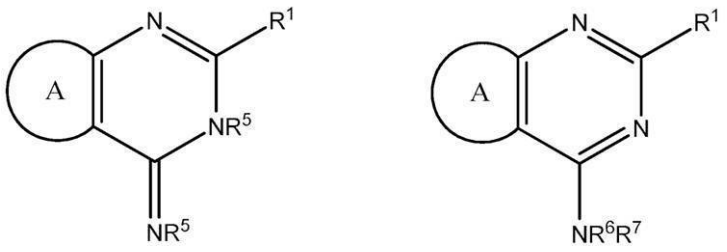
、及び

からなる群から選択される、項目１９０に記載の薬学的組成物。

（項目１９２）

前記化合物は、式ＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂの化合物：

【化７９４】



式ＶＩＩＩａ　　式ＶＩＩＩｂ

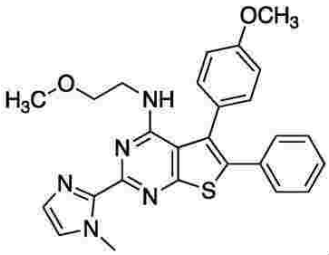
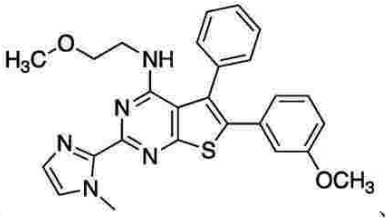
またはその薬学的に許容可能な誘導体、

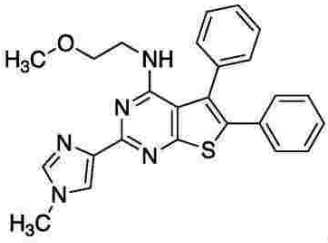
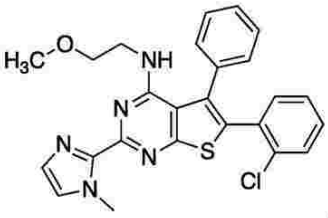
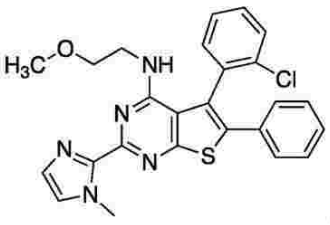
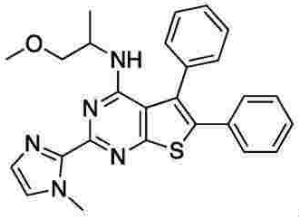
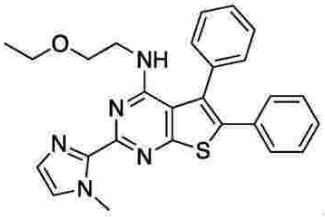
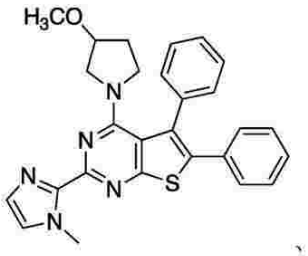
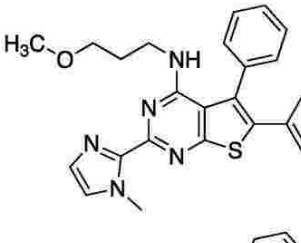
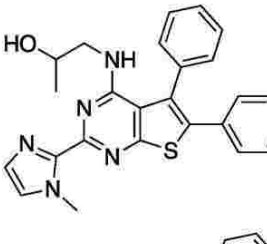
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、

Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
各Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルから選択され；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目１９３）
式のＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂの化合物は：

【化７９５】

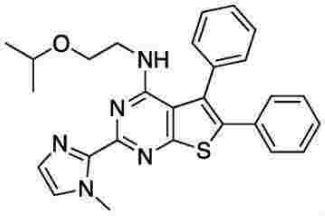
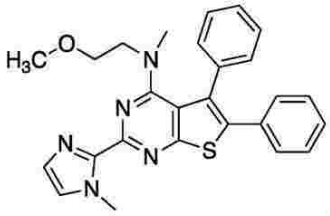
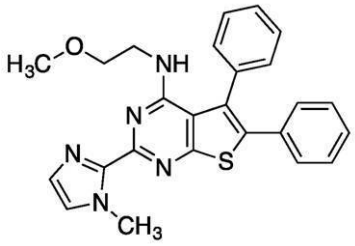
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

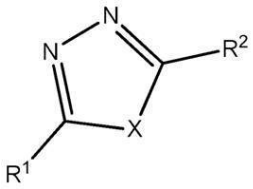
、

、

、

、

、及び


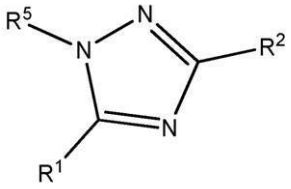
からなる群から選択される、項目１９２に記載の薬学的組成物。

（項目１９４）
前記化合物は、式Ｉの化合物：
【化７９６】



式Ｉ

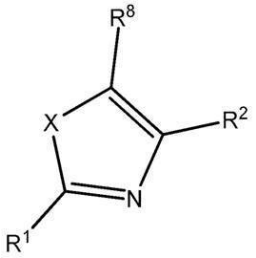
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮR^5である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目１９５）
前記化合物は、式ＩＩの化合物：
【化７９７】



式ＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

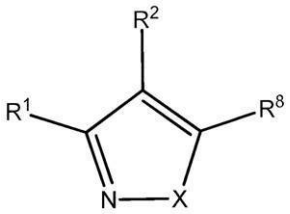
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目１９６）
前記化合物は、式ＩＩＩの化合物：
【化７９８】



式ＩＩＩ

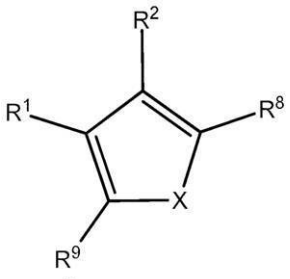
またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＯまたはＳであり；またはＸは、ＮＲ（式中、Ｒは、それが結合している５員環

上の窒素に隣接する炭素原子のうちの１つと非芳香族環を形成する）である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目１９７）
前記化合物は、式ＩＶの化合物：
【化７９９】



式ＩＶ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、R^1、R^2及びR^8は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または$-NR^6R^7$であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＯまたはＮR^5である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目１９８）
前記化合物は、式Ｖの化合物：
【化８００】



式Ｖ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^3、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^4、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；R^2及びR^8は、組み合わさってそれらが^{5}員環内で結合している炭素原子を含む環状構造を形成し；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

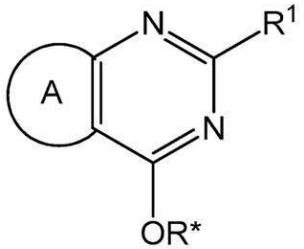
Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮＲ^{5}である）

である、項目１８９に記載の薬学的組成物。

（項目１９９）

前記化合物は、式ＶＩｔの化合物：

【化８０１】



式ＶＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

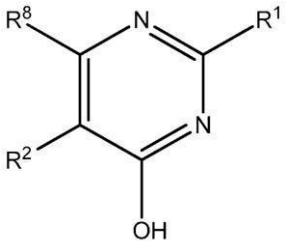
（式中、R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^3、Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^4、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

R^*は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

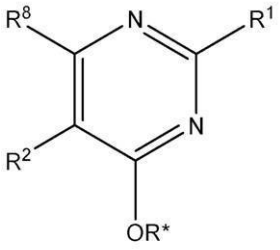
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａは、置換または非置換の５または６員アリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式環である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２００）
前記化合物は、式ＶＩＩの化合物：
【化８０２】



式ＶＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２０１）
前記化合物は、式ＶＩＩｔの化合物：

【化８０３】



式ＶＩＩｔ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[8]は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ[3]、Ｃ（Ｏ）Ｒ[4]、Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ[4]、ＮＲ[5]Ｃ（Ｏ）Ｒ[4]、及びＮＲ[6]Ｒ[7]からなる群から選択され；

Ｒ[3]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ[4]は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ[6]Ｒ[7]であり；

Ｒ[5]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ[6]及びＲ[7]は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ[6]及びＲ[7]は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

Ｒ[＊]は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

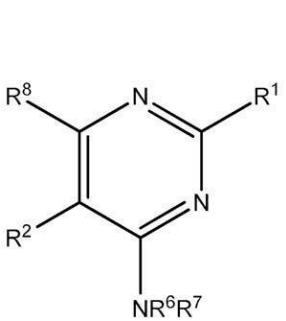
ｐは、０～２である）

である、項目１８９に記載の薬学的組成物。

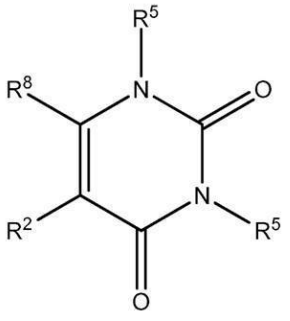
（項目２０２）

前記化合物は、式ＩＸａまたは式ＩＸｂの化合物：

【化８０４】



式ＩＸａ



式ＩＸｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[8]は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア

リール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

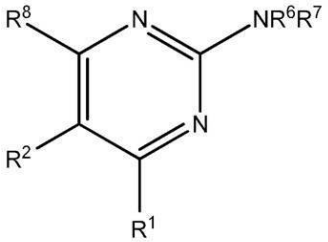
ｐは、０～２である）

である、項目１８９に記載の薬学的組成物。

（項目２０３）

前記化合物は、式Ｘの化合物：

【化８０５】



式Ｘ

またはその薬学的に許容可能な誘導体、

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

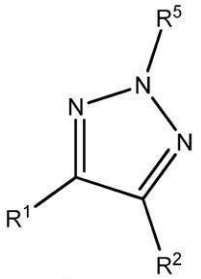
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

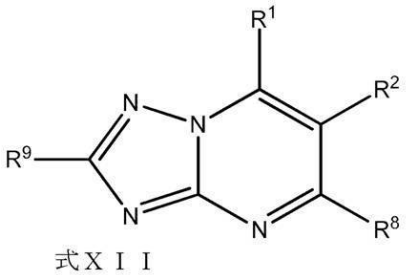
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテ

ロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２０４）
前記化合物は、式ＸＩの化合物：
【化８０６】



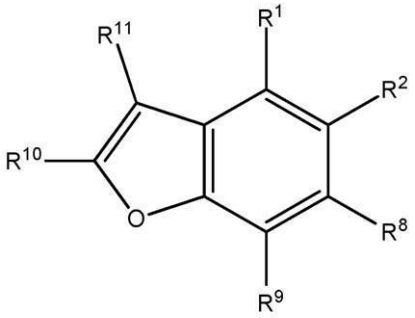
式ＸＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２０５）
前記化合物は、式ＸＩＩの化合物：
【化８０７】



式ＸＩＩ

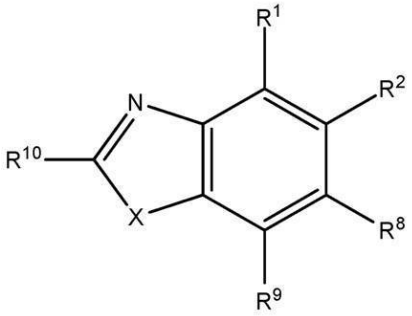
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２０６）
前記化合物は、式ＸＩＩＩの化合物：
【化８０８】



式ＸＩＩＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8、R^9、R^{10}及びR^{11}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、$C(O)R^4$、$S(O)_pR^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテ

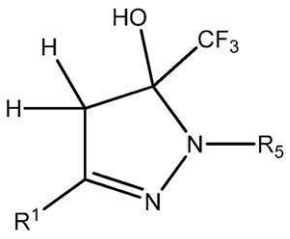
ロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２０７）
前記化合物は、式ＸＩＶの化合物：
【化８０９】



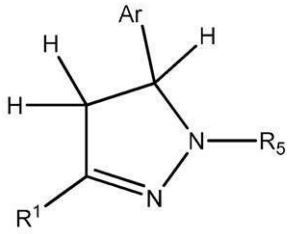
式ＸＩＶ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8、R^9及びR^{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、ＳまたはＮR^5である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２０８）
前記化合物は、式ＸＶａまたは式ＸＶｂの化合物：

【化８１０】

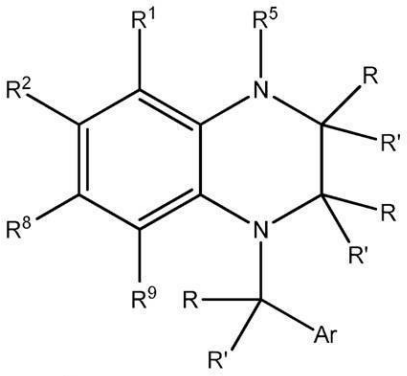


式ＸＶａ



式ＸＶｂ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p$$R^4$、$NR^5C(O)R^4$、及び$NR^6R^7$からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２０９）
前記化合物は、式ＸＶＩの化合物：
【化８１１】



式ＸＶＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（

Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；

Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；

ｐは、０～２であり；

各Ｒ及びＲ’は、独立して、Ｈ、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；

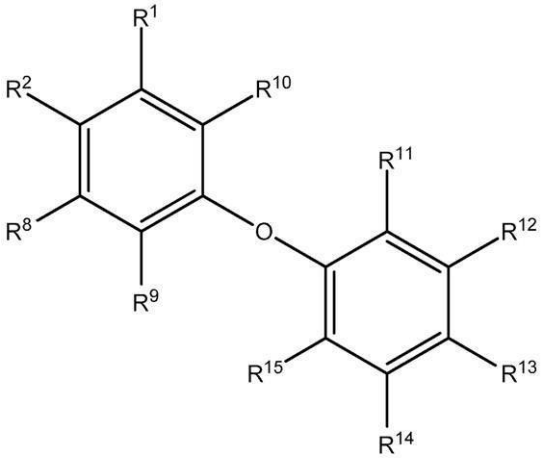
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）

である、項目１８９に記載の薬学的組成物。

（項目２１０）

前記化合物は、式ＸＶＩＩの化合物：

【化８１２】



式ＸＶＩＩ

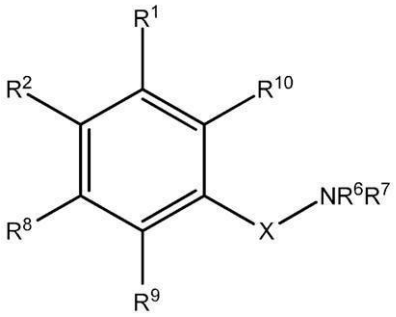
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；

Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテ

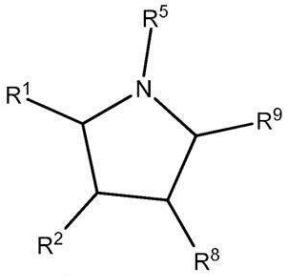
ロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２１１）
前記化合物は、式ＸＶＩＩＩの化合物：
【化８１３】



式ＸＶＩＩＩ

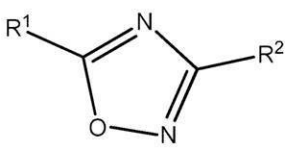
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ｘは、Ｓ（Ｏ）ｐまたはＣＲ$_{2}$（式中、各Ｒは、独立して、水素及び低級アルキルから選択される）

である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２１２）
前記化合物は、式ＸＩＸの化合物：
【化８１４】



式ＸＩＸ

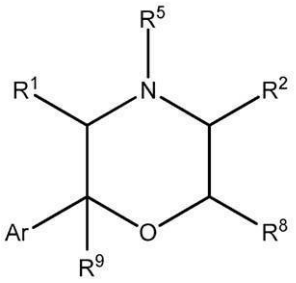
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1、R^2、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、オキソ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、NR^5Ｃ（Ｏ）R^4、及びNR^6R^7からなる群から選択され；
R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^4は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－NR^6R^7であり；
R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
R^6及びR^7は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはR^6及びR^7は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２１３）
前記化合物は、式ＸＸの化合物：
【化８１５】



式ＸＸ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
R^1及びR^2は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、OR^3、Ｃ（Ｏ）R^4、Ｓ（Ｏ）$_p R^4$、NR^5Ｃ（Ｏ）R^4、及びNR^6R^7からなる群から選択され；

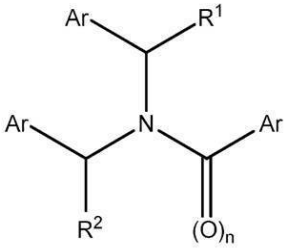
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２である）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２１４）
前記化合物は、式ＸＸＩの化合物：
【化８１６】



式ＸＸＩ

またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{8}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択

されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｐは、０～２であり；
Ａｒは、アリールまたはヘテロアリールである）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２１５）
前記化合物は、式ＸＸＩＩの化合物：
【化８１７】

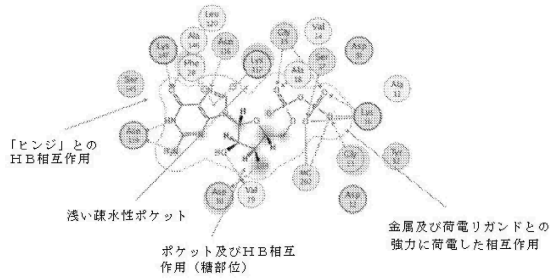


式ＸＸＩＩ

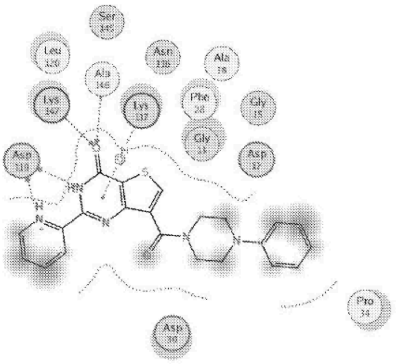
またはその薬学的に許容可能な誘導体（式中：
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、疑ハロ、ＯＲ^{3}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{4}、ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、及びＮＲ^{6}Ｒ^{7}からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシ、または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり；
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、またはアリールカルボニルであり；
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルスルホニルもしくはアルキルスルホニルから選択されるか、またはＲ^{6}及びＲ^{7}は、組み合わさってそれらが両方結合している窒素原子を含む環状構造を形成し；
ｎは、０または１であり；
ｐは、０～２であり；
各Ａｒは、独立して、アリールまたはヘテロアリールから選択される）
である、項目１８９に記載の薬学的組成物。
（項目２１６）
治療量の項目１～１３、３９～５２または１３７～１６２のいずれかに記載の化合物を含む薬学的組成物。
（項目２１７）
前記緩衝液は、５０ｍＭのＴｒｉｓ（ｐＨ７．５）、１ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$、及び１ｍＭのＤＴＴを含む緩衝液－Ｉである、項目１４～３７のいずれか１項に記載の方法。

【図面】

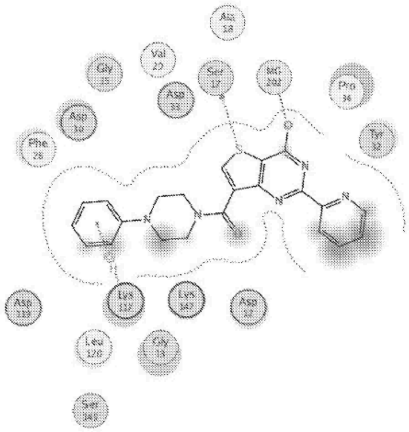
【図１】



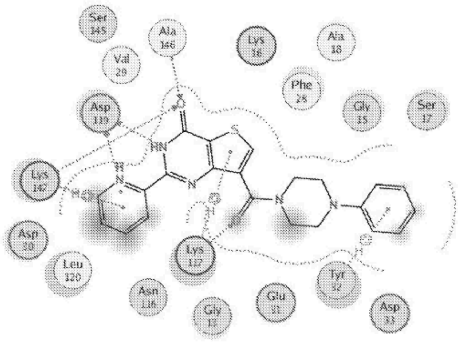
【図２】



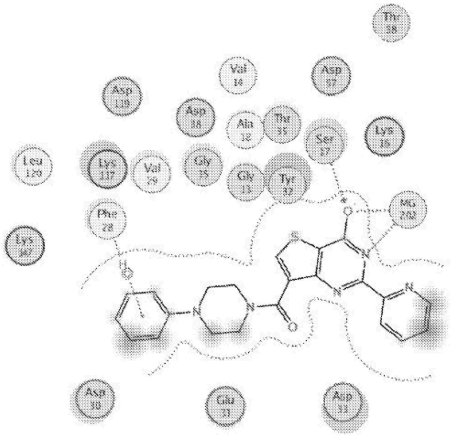
【図３】



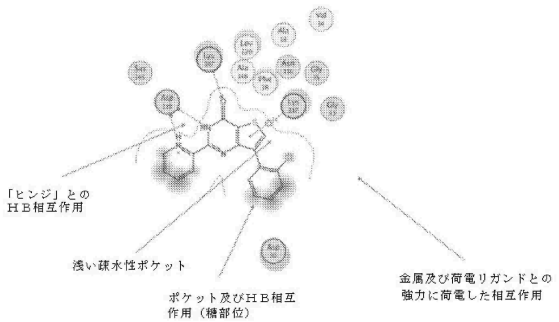
【図４】



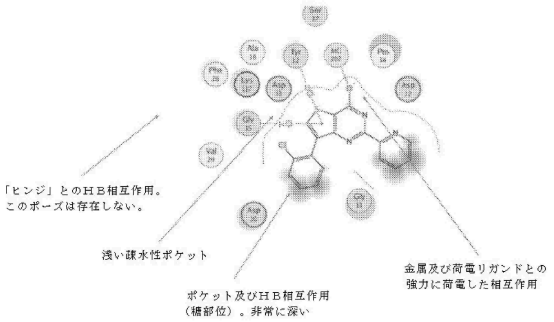
【図５】



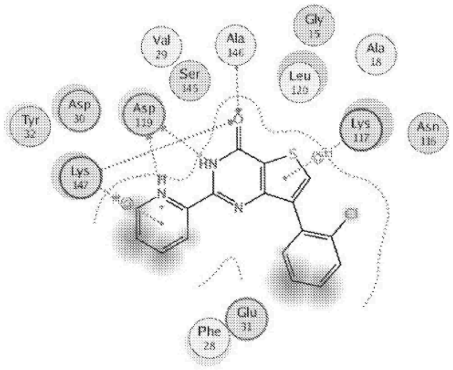
【図６】



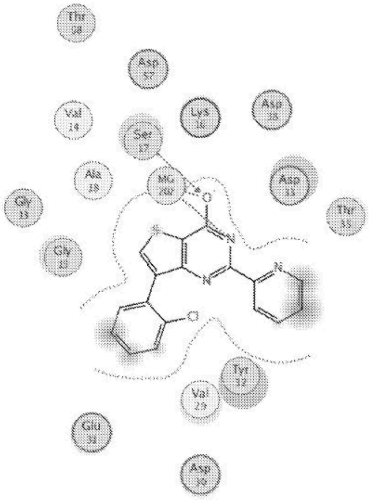
【図７】


「ヒンジ」とのHB相互作用。
このポーズは存在しない。
浅い疎水性ポケット
ポケット及びHB相互作用
（糖部位）。非常に深い
金属及び荷電リガンドとの
強力に荷電した相互作用

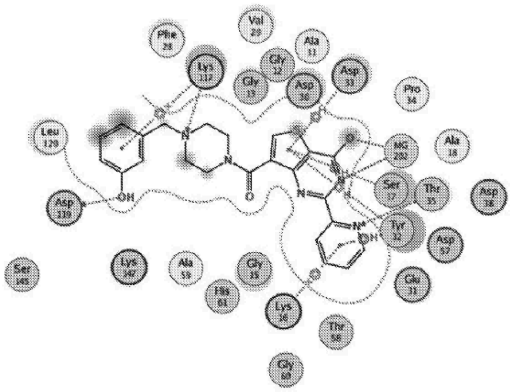
【図８】


Gly 15
Val 29
Ala 146
Ala 18
Ser 145
Leu 129
Asp 30
Asp 119
Tyr 32
Lys 117
Asn 116
Lys 147
Glu 31
Phe 28

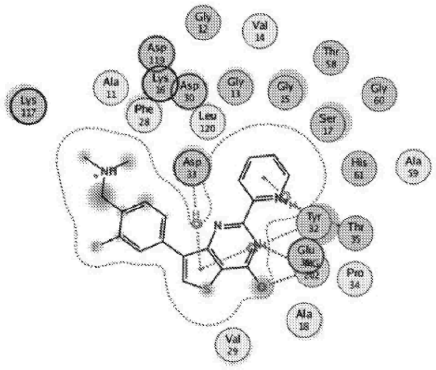
【図９】


Thr 38
Asp 57
Val 14
Lys 16
Asp 25
Ser 17
Ala 18
Asp 33
Thr 35
Gly 13
Gly 27
Tyr 12
Val 29
Glu 34
Asp 30

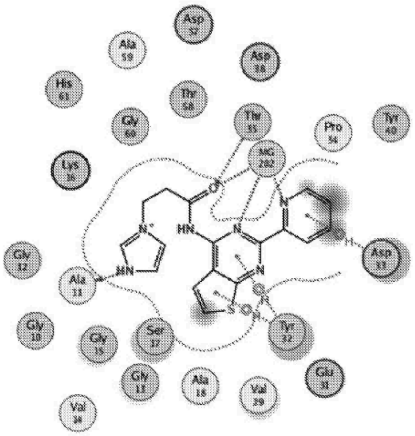
【図１０】


Val 29
Phe 28
Ala 11
Lys 117
Gly 12
Gly 13
Asp 33
Pro 34
Leu 129
Ala 18
Asp 119
Ser 17
Thr 35
Asp 36
Tyr 32
Asp 57
Ser 145
Lys 40
Ala 59
Gly 35
His 61
Glu 31
Lys 16
Thr 58
Gly 60

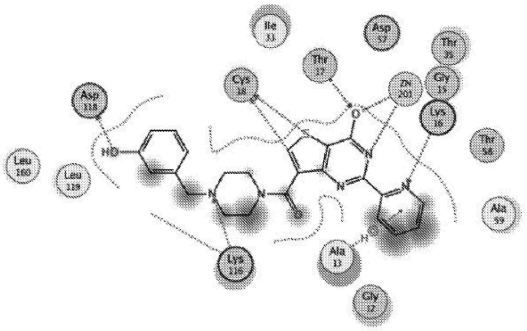
【図１１】



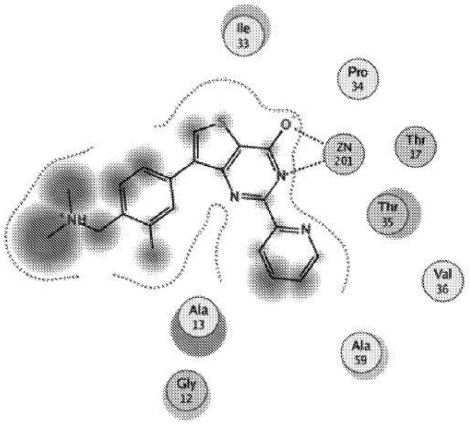
【図１２】



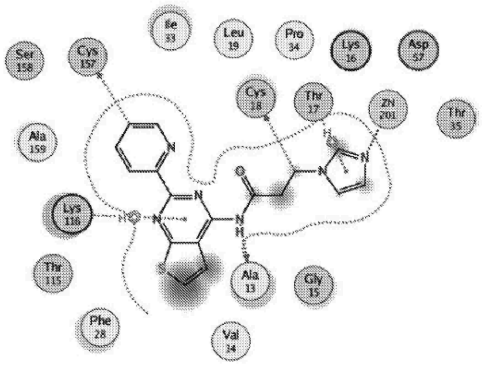
【図１３】



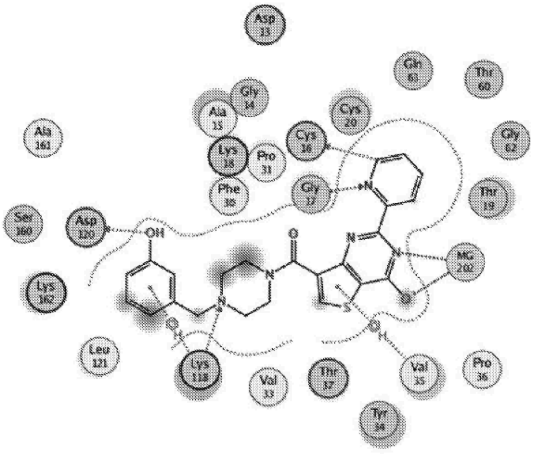
【図１４】



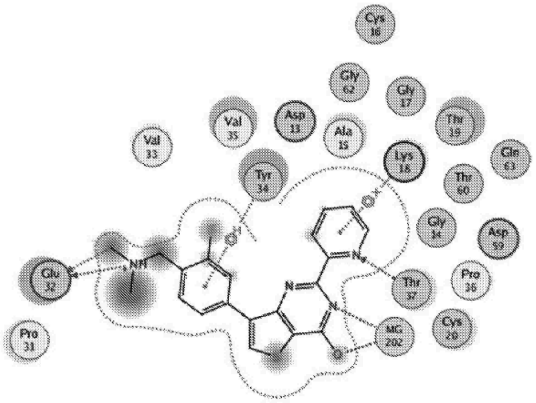
【図１５】



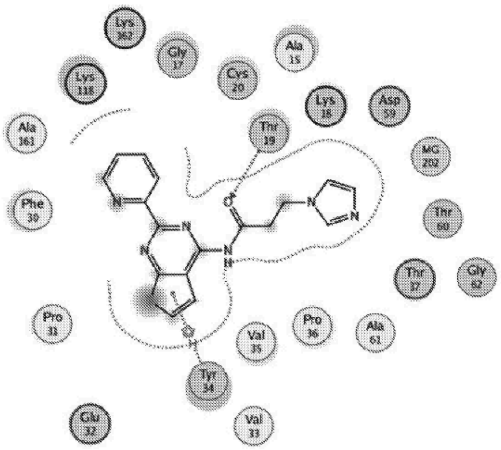
【図１６】



【図１７】



【図１８】



フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61P	*33/12*	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	33/12	
A61P	*19/00*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/00	
A61P	*19/04*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	19/04	
A61P	*13/10*	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P	*9/14*	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	9/14	
A61P	*1/02*	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P	*17/02*	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
			A61P	17/02	
			A61P	13/12	

弁護士　山本 健策
(72)発明者　ハダリ，ヤーロン・アール
アメリカ合衆国、ニューヨーク １０５２８、ハリソン、ベイツ・ロード ３４
(72)発明者　カルタ，ルカ
アメリカ合衆国、ニューヨーク １０５３０、ハーツデール、サウス・セントラル・アベニュー ３００、ナンバーシー２７
(72)発明者　シュメルツラー，マイケル
アメリカ合衆国、コネチカット ０６８４０、ニューケイナン、バレー・ロード １３００
(72)発明者　ウィリアムズ，テレサ・エム
アメリカ合衆国、ペンシルベニア １９４３８、ハーリーズビル、シャディ・ノック・ロード ２６０
(72)発明者　レイノルズ，チャールズ・エイチ
アメリカ合衆国、テキサス ７８７３０、オースティン、ブリトリンズ・コート ５８２４
(72)発明者　ハッチソン，レベッカ
アメリカ合衆国、ニューヨーク １０５３７、レイク・ピークスキル、プレザント・ロード １９

審査官　増永 淳司

(56)参考文献
特表２００９－５３５３３５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／１０２６７９（WO，Ａ１）
特表２００６－５２７２５４（ＪＰ，Ａ）
特表２００１－５０２３４２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０２／０２６７４５（WO，Ａ１）
特表２０１４－５３３７２８（ＪＰ，Ａ）
Boehm, R. 他，Thieno compounds. Part 5. Base substituted thieno[2,3-d]pyrimidines，Pharmazie，1986年，41(1),，23-25
Yang, Jee 他，Synthesis and biological evaluation of novel thieno[2,3-d]pyrimidine-based FLT3 inhibitors as anti-leukemic agents，European Journal of Medicinal Chemistry ，2014年，85,，399-407
Park, Chun-Ho 他，Discovery of thienopyrimidine-based FLT3 inhibitors from the structural modification of known IKKβ inhibitors，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters ，2014年，24(12),，2655-2660
REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2017年1月26日，[検索日2023年9月28日]，CAS 登録番号2060000-39-5

REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2012年6月7日，[検索日2023年9月28日]，CAS登録番号1376219-96-3
REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2011年11月2日，[検索日2023年9月28日]，CAS 登録番号1339901-25-5
REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2011年7月7日，[検索日2023年9月28日]，CAS登録番号1311922-75-4
REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2011年4月17日，[検索日2023年9月28日]，CAS 登録番号1281099-97-5
REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2011年1月12日，[検索日2023年9月28日]，CAS 登録番号1259076-97-5
REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2010年11月10日，[検索日2023年9月28日]，CAS 登録番号1252265-50-1
REGISTRY （STN） [online]，Entered STN: 2008年10月7日，[検索日2023年9月28日]，CAS 登録番号1057713-57-1

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ ４９５／０４
Ａ６１Ｋ ３１／５１９
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ２９／００
Ａ６１Ｐ １／０４
Ａ６１Ｐ ３３／１２
Ａ６１Ｐ １／１６
Ａ６１Ｐ １９／００
Ａ６１Ｐ １９／０２
Ａ６１Ｐ １９／０４
Ａ６１Ｐ １５／００
Ａ６１Ｐ １３／１０
Ａ６１Ｐ ９／１４
Ａ６１Ｐ １１／０６
Ａ６１Ｐ １／０２
Ａ６１Ｐ ３７／０２
Ａ６１Ｐ ２５／２８
Ａ６１Ｐ ２５／１６
Ａ６１Ｐ １７／０６
Ａ６１Ｐ ９／１０
Ａ６１Ｐ １７／０２
Ａ６１Ｐ １３／１２
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）