(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-523558
(P2024-523558A)
(43)公表日　令和6年6月28日(2024.6.28)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全144頁）

(21)出願番号　特願2023-579538(P2023-579538)
(86)(22)出願日　令和4年6月22日(2022.6.22)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月17日(2024.1.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/034574
(87)国際公開番号　WO2022/271861
(87)国際公開日　令和4年12月29日(2022.12.29)
(31)優先権主張番号　63/257,907
(32)優先日　令和3年10月20日(2021.10.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/213,301
(32)優先日　令和3年6月22日(2021.6.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

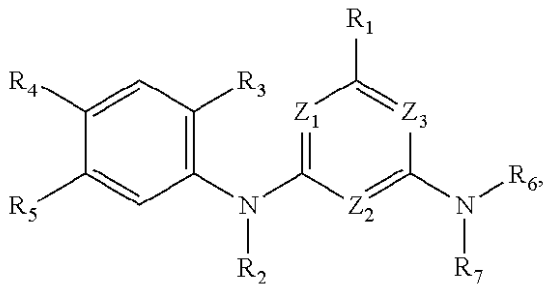
(71)出願人　399052796
デイナ ファーバー キャンサー インスティチュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５， ボストン，ブルックライン アベニュー ４５０
(71)出願人　523483267
クリムゾン バイオファーム インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４４６， ブルックライン， ブラッドフォード テラス ９， ユニット ６
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　脳腫瘍の治療における使用のためのＥＧＦＲの（１Ｈ－ピロロ［２，３－Ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル－アミノ－フェニル－アクリルアミド阻害剤

(57)【要約】
本発明は、概して、医薬品及び治療方法に関する。より具体的には、本発明は、小分子ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤化合物）及びその薬学的組成物、並びに中枢神経系のがん（例えば、原発性及び転移性脳がん）及び肺がんなどの様々な疾患及び状態の治療におけるそれらの使用方法を提供する。
【選択図】なし

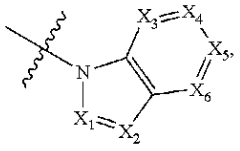
【特許請求の範囲】
【請求項１】
多形性神経膠芽腫、星細胞腫、脳の先天性腫瘍、上衣腫、胚細胞腫、神経膠腫、神経膠腫症、神経膠肉腫、髄芽腫、髄膜腫、髄膜肉腫、乏突起膠腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫、又は脊髄神経線維腫を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、治療有効量の式Ｉの化合物：
【化１０１】

(I)



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含み、前記治療有効量が、少なくとも１００ｍｇ／日であり、
式中、
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はＣＲ$_8$であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、
R_8が、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_1が、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、
R_2が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、
R_3が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_4が、ＮＲ$_9$Ｒ$_{10}$であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のＲ$_{11}$で任意に置換された５～７員の複素環であり、
R_9が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルであり、
R_{10}が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、又は（Ｃ$_1$Ｃ$_4$）アルキル－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ$_{11}$で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各Ｒ$_{11}$が、独立して、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、ＮＲ$_{12}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{13}$又はＣ（Ｏ）ＮＲ$_{12}$Ｒ$_{13}$であり、
R_{12}が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、
R_{13}が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル又は（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニルであり、前記アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化１０２】



式中、
X_3が、Ｎであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ$_{15}$であり、
各Ｒ$_{15}$が、独立して、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、又はハロゲンである、方法。

【請求項２】
前記対象が、投与後１か月以内に、その体重の１０％超を減らさない、請求項１に記載の方法。

【請求項３】
前記治療有効量の前記化合物が、少なくとも１か月間、前記対象に毎日投与され、対象が、毎日の投与の１か月以内にその体重の１０％超を減らさない、請求項１に記載の方法。

【請求項４】
前記治療有効量が、１００ｍｇ／日～１０００ｍｇ／日である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５】
前記治療有効量が、１００ｍｇ／日～８００ｍｇ／日である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６】
前記治療有効量が、１００ｍｇ／日～５００ｍｇ／日である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７】
前記治療有効量が、２００ｍｇ／日～５００ｍｇ／日である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８】
投与後１か月以内に前記対象の皮膚を検査することを更に含み、前記対象が、投与後１か月以内に皮膚病変を示さない、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】
投与後２か月以内に前記対象の皮膚を検査することを更に含み、前記対象が、投与後２か月以内に皮膚病変を示さない、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０】
前記方法が、多形性神経膠芽腫を治療する方法である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１】
前記多形性神経膠芽腫が、ＥＧＦＲ及び／又は変異型ＥＧＦＲのレベルの上昇によって特徴付けられる、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】
前記式Ｉの化合物が、排出輸送体の基質ではない、請求項１０又は１１に記載の方法。

【請求項１３】
前記式Ｉの化合物が、９ｎＭ以下、８ｎＭ以下、７ｎＭ以下、６ｎＭ以下、５ｎＭ以下、４ｎＭ以下、３ｎＭ以下、２ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．９ｎＭ以下、０．８ｎＭ以下、０．７ｎＭ以下、０．６ｎＭ以下、０．５ｎＭ以下、０．４ｎＭ以下、０．３ｎＭ以下

、０．２ｎＭ以下、０．１５ｎＭ以下、０．１２ｎＭ以下、０．１１ｎＭ以下、又は０．１０ｎＭ以下など、１０ｎＭ以下の前記対象におけるＥＧＦＲ及び／又は変異型ＥＧＦＲに対する結合親和性によって特徴付けられる、請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】

前記方法が、星細胞腫を治療する方法である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５】

Z_1及びZ_2が、各々、Ｎであり、Z_3が、CR_8である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１６】

R_1が、Ｈ又はNH_2である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

R_2が、Ｈである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

R_3が、（C_1－C_4）アルコキシである、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９】

R_4が、NR_9R_{10}である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０】

R_5が、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１】

R_{15}が、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２２】

R_{15}が、メチル及びCF_3から選択される、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

R_8が、Ｈ又はハロゲンである、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２４】

R_9が、（C_1－C_4）アルキルである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２６】

R_4が、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２７】

R_{11}が、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}が、Ｈであり、R_{13}が、（C_2－C_6）アルケニルである、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。

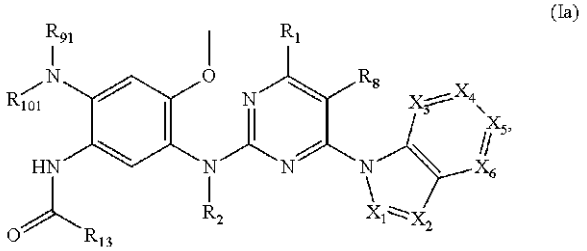
【請求項２８】

R_{11}が、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}が、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}が、（C_2－C_6）アルケニルである、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９】

前記式Ｉの化合物が、式Ｉａの化合物：

【化１０３】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、

R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、

R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

前記化合物が、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

前記化合物が、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

前記化合物が、１日１回投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３３】

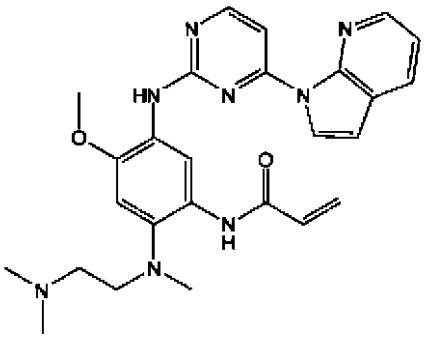
前記化合物が、１日２回投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

前記化合物が、１日３回投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

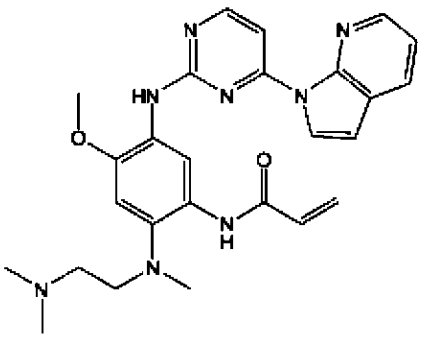
【請求項３５】

前記化合物が、全身投与される、請求項１～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記化合物が、経口投与される、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記化合物が、静脈内投与される、請求項３５に記載の方法。
【請求項３８】
脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：
【化１０４】



（化合物１）

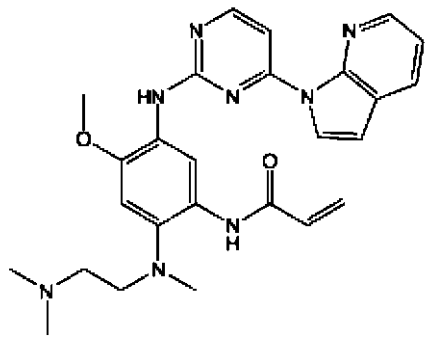
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。
【請求項３９】
脳腫瘍に罹患している対象における上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性を阻害又は低減するための方法であって、前記対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：
【化１０５】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。
【請求項４０】
上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）によって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：

【化１０６】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。

【請求項４１】

前記脳腫瘍が、原発性腫瘍を含む、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４２】

前記脳腫瘍が、転移性腫瘍を含む、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４３】

前記脳腫瘍が、神経膠芽腫である、請求項４１に記載の方法。

【請求項４４】

前記治療有効量が、１日当たり約０．１～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、請求項３８～４３のいずれか一項に記載の方法。

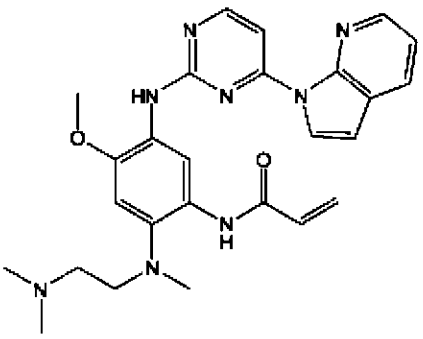
【請求項４５】

前記治療有効量が、１日当たり約０．５～約５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】

脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療するための薬学的組成物であって、化合物１の式を有する化合物：

【化１０７】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を含む、薬学的組成物。

【請求項４７】

前記脳腫瘍が、原発性腫瘍を含む、請求項４６に記載の薬学的組成物。

【請求項４８】

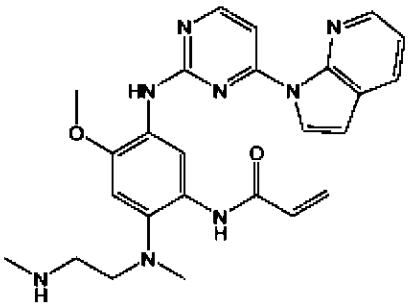
前記脳腫瘍が、転移性腫瘍を含む、請求項４６に記載の薬学的組成物。

【請求項４９】

前記脳腫瘍が、神経膠芽腫である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

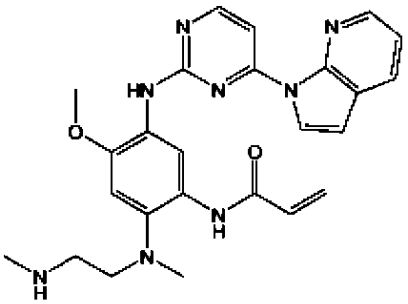
【請求項５０】

化合物２の構造式を有する化合物：
【化１０８】



（化合物２）

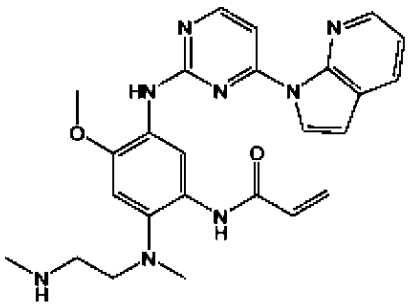
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体。
【請求項５１】
化合物２の構造式を有する化合物：
【化１０９】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体と、薬学的に許容される賦形剤、担体、若しくは希釈剤と、を含む、薬学的組成物。
【請求項５２】
経口投与に適切である、請求項５１に記載の薬学的組成物。
【請求項５３】
静脈内投与に適切である、請求項５１に記載の薬学的組成物。
【請求項５４】
肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される疾患又は状態の治療における使用に適切である、請求項５１～５３のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
【請求項５５】
請求項５１～５４のいずれか一項に記載の薬学的組成物を含む、単位剤形。
【請求項５６】
疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１１０】



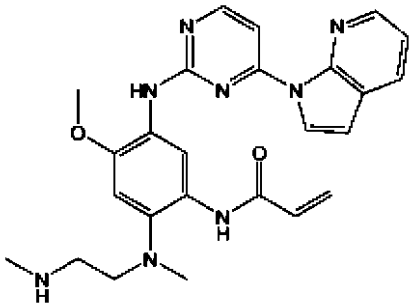
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。

【請求項５７】

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性に関連する疾患又は状態に罹患している対象における上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性を阻害又は低減するための方法であって、前記対象に、治療量の化合物２の式を有する化合物：

【化１１１】



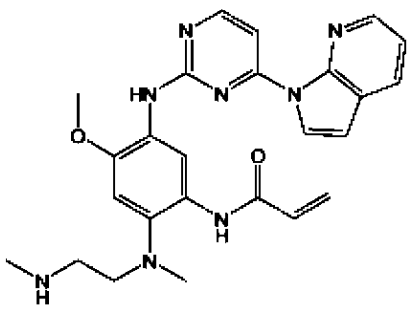
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。

【請求項５８】

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）によって媒介される疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１１２】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。

【請求項５９】

前記疾患又は状態が、がんである、請求項５６～５８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６０】

前記がんが、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される、請求項５６～５９のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項６１】

前記がんが、原発性腫瘍を含む、請求項６０に記載の方法。

【請求項６２】

前記がんが、転移性腫瘍を含む、請求項６０に記載の方法。

【請求項６３】

前記がんが、神経膠芽腫である、請求項６０に記載の方法。

【請求項６４】

前記がんが、肺がんである、請求項６０に記載の方法。

【請求項６５】

前記がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項６４に記載の方法。

【請求項６６】

前記がんが、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、請求項６４に記載の方法。

【請求項６７】

前記対象が、ＥＧＦＲ変異を担持する、請求項５６～６６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６８】

前記対象が、Ｔ７９０Ｍ　ＥＧＦＲ変異を担持する、請求項６７に記載の方法。

【請求項６９】

前記治療有効量が、１日当たり約０．１～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、請求項５８～６８のいずれか一項に記載の方法。

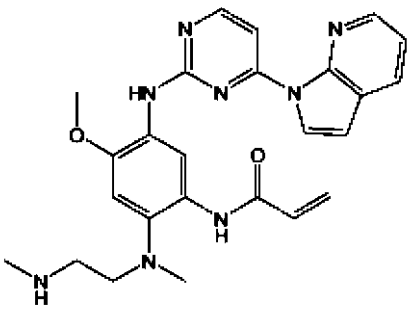
【請求項７０】

前記治療有効量が、１日当たり約０．５～約５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、請求項６９に記載の方法。

【請求項７１】

脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１１３】



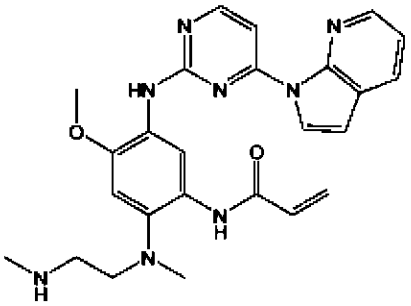
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。

【請求項７２】

脳腫瘍に罹患している対象における上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性を阻害又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療量の化合物２の式を有する化合物：

【化１１４】



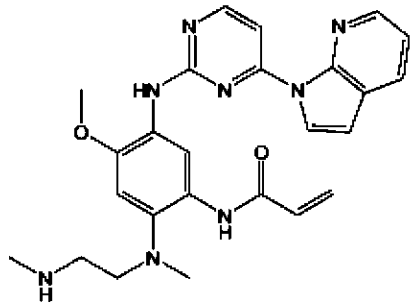
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。

【請求項７３】

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）によって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１１５】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法。

【請求項７４】

前記脳腫瘍が、原発性腫瘍を含む、請求項７３に記載の方法。

【請求項７５】

前記脳腫瘍が、転移性腫瘍を含む、請求項７３に記載の方法。

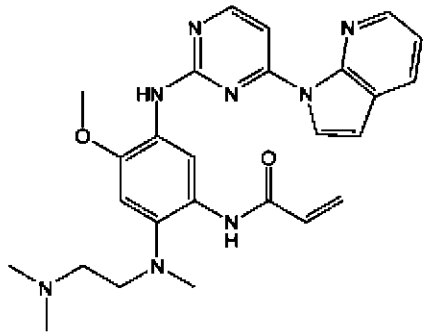
【請求項７６】

前記脳腫瘍が、神経膠芽腫である、請求項７１～７３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７７】

脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、前記化合物が、化合物１の式：

【化１１６】



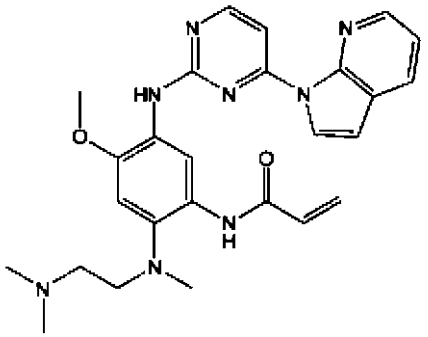
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用。

【請求項７８】

脳腫瘍に罹患している対象における上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性を阻害又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、前記化合物が、化合物１の式：

【化１１７】



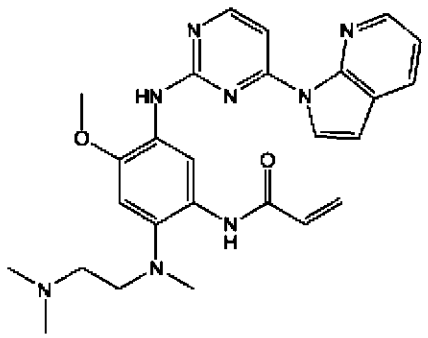
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用。

【請求項７９】

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）によって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：

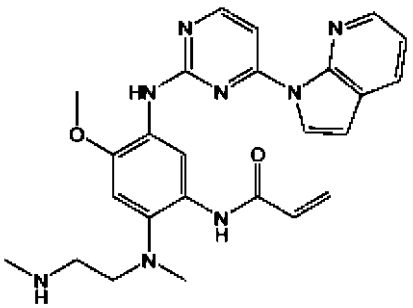
【化１１８】



（化合物１）

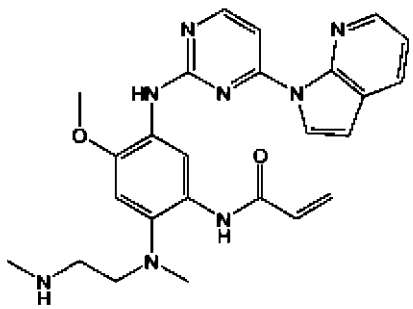
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、使用。

【請求項８０】
前記脳腫瘍が、原発性腫瘍を含む、請求項７７～７９のいずれか一項に記載の使用。
【請求項８１】
前記脳腫瘍が、転移性腫瘍を含む、請求項７７～７９のいずれか一項に記載の使用。
【請求項８２】
前記脳腫瘍が、神経膠芽腫である、請求項７７～７９のいずれか一項に記載の使用。
【請求項８３】
疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、前記化合物が、化合物２の式：
【化１１９】



（化合物２）

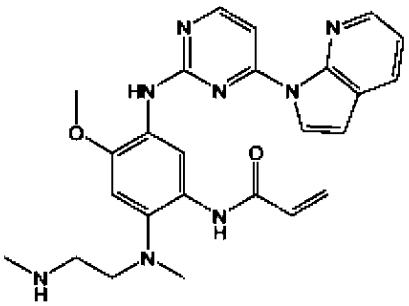
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用。
【請求項８４】
上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性に関連する疾患又は状態に罹患している対象における上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性を阻害又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、前記化合物が、化合物２の式：
【化１２０】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用。
【請求項８５】
上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）によって媒介される疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、前記化合物が、化合物２の式：

【化１２１】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用。

【請求項８６】

前記疾患又は状態が、がんである、請求項８３～８５のいずれか一項に記載の使用。

【請求項８７】

前記がんが、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される、請求項８６に記載の使用。

【請求項８８】

前記脳腫瘍が、原発性腫瘍を含む、請求項８７に記載の使用。

【請求項８９】

前記脳腫瘍が、転移性腫瘍を含む、請求項８７に記載の使用。

【請求項９０】

前記がんが、神経膠芽腫である、請求項８７に記載の使用。

【請求項９１】

前記がんが、肺がんである、請求項８７に記載の使用。

【請求項９２】

前記がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項９１に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年６月２２日に出願された米国仮特許出願第６３／２１３，３０１号、及び２０２１年１０月２０日に出願された米国仮特許出願第６３／２５７，９０７号に対する優先権の利益を主張する。これらの出願の各々の内容は、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００２】

神経膠芽腫（ＧＢＭ）は、成人において最も一般的かつ悪性の原発性脳腫瘍である。多くの標的化された療法は、他のがんの種類では広範囲の成功を実証しているが、ＧＢＭにおける有効性は限られており、ＧＢＭを有する患者の予後は依然として厳しいままである。

【０００３】

神経膠芽腫の５０％超は、異常なＥＧＦＲ遺伝子バリアントを有する。これらのＥＧＦＲバリアントのほとんどは、細胞外ドメインにおける変異を介して生じる。その中で、最も一般的なＥＧＦＲバリアント（ｖ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ（エクソン２－７の欠失）は、インフレームの細胞外ドメインの切断を有する。ＥＧＦＲ変異型ＧＢＭ細胞はＥＧＦＲシ

グナル伝達に依存している可能性が高いことが示されている。したがって、ＥＧＦＲは、ＧＢＭにおける魅力的な治療標的である。

【０００４】

現在、米国では、ＥＧＦＲ変異型肺がんの治療のために食品医薬品局（ＦＤＡ）によって承認された５つのＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、及びオシメルチニブ）がある。ゲフィチニブ及びエルロチニブは、キナーゼドメイン上のＡＴＰ結合部位への結合に対してＡＴＰと競合することによって触媒活性を阻害する第１世代のＥＧＦＲ－ＴＫＩである。ゲフィチニブ又はエロルチニブの投与は、白金化学療法よりも患者の生存の顕著な改善をもたらす。第２世代のＥＧＦＲ阻害剤、アファチニブ及びダコミチニブは、ＥＧＦＲを含む４つ全てのＥｒｂＢ受容体を不可逆的に阻害する。したがって、それらはＥＧＦＲのより強力な阻害剤であるが、毒性が増加する。ＦＤＡ承認された唯一の第３世代ＥＧＦＲ－ＴＫＩであるオシメルチニブは、ＥＧＦＲ－ＴＫＩ治療で出現するＥＧＦＲ耐性変異を標的とするように設計された共有結合阻害剤である。

【０００５】

これらの第１及び第２世代のＥＧＦＲ－ＴＫＩは、前臨床実験においてＧＢＭ細胞の増殖を阻害することが示されているが、ＧＢＭ患者の臨床においては有効ではなかった。それらの失敗には主に２つの理由がある。第一に、第１及び第２世代のＥＧＦＲ－ＴＫＩは、血液脳関門（ＢＢＢ）を横断しない。一方、第３世代のＥＧＦＲ－ＴＫＩオシメルチニブは、ＥＧＦＲ変異を有する肺がんの脳転移に対する活性を有し、より高い脳透過性を有することが報告されており、ＥＧＦＲ変異型ＧＢＭの治療に提案されている。第二に、用量制限毒性（ＤＬＴ）により、承認されたＥＧＦＲ－ＴＫＩがＧＢＭを有する患者にとって安全かつ有効な薬物であることが妨げられる可能性がある。細胞内キナーゼドメイン（ＫＤ）に存在する、エクソン－１９欠失、又はＬ８５８Ｒ及びＴ７９０Ｍ置換などの肺がんにおけるＥＧＦＲ変異とは異なり、ＧＢＭにおけるＥＧＦＲバリアントの共通の特徴は、野生型（ＷＴ）細胞内ＫＤを有する変異型細胞外ドメインである。これらの複雑にする要因のため、これまでのところ、インビボで全身性ＷＴ　ＥＧＦＲ機能を残す濃度で、中枢神経系（ＣＮＳ）腫瘍内のＥＧＦＲシグナル伝達を抑制する真の標的化された治療薬を設計することは不可能であった。

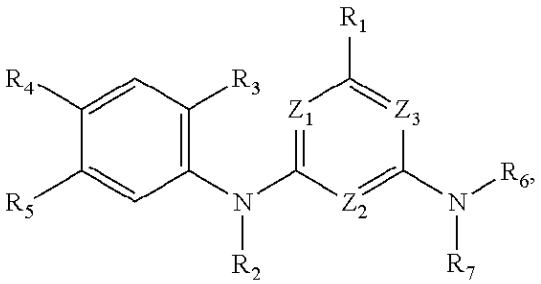
【発明の概要】

【０００６】

特定の態様では、本開示は、多形性神経膠芽腫、星細胞腫、脳の先天性腫瘍、上衣腫、胚細胞腫、神経膠腫、神経膠腫症、神経膠肉腫、髄芽腫、髄膜腫、髄膜肉腫、乏突起膠腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫、又は脊髄神経線維腫を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、治療有効量の式Ｉの化合物：

【化１】

(I)

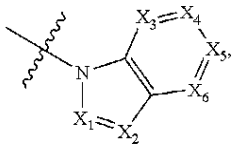


又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含み、治療有効量が、少なくとも１００ｍｇ／日であり、

式中、

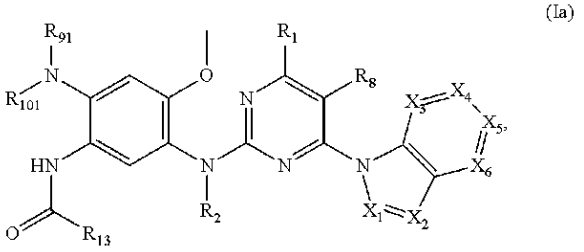
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3の

うちの少なくとも２つが、Ｎであり、
Ｒ８が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ１が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２、又はハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ３が、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ４が、ＮＲ９Ｒ１０であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環であり、
Ｒ９が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、
Ｒ１０が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、又は（Ｃ１Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、
あるいは、Ｒ９及びＲ１０が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各Ｒ１１が、独立して、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、又はハロゲンであり、
Ｒ５が、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３又はＣ（Ｏ）ＮＲ１２Ｒ１３であり、
Ｒ１２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ１３が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル又は（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ２から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、
【化２】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、
各Ｒ１５が、独立して、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、方法を提供する。
【０００７】
ある特定の実施形態では、方法は、投与後１か月以内に対象の皮膚を検査することを更に含み、対象は、投与後１か月以内に皮膚病変を示さない。
【０００８】
ある特定の実施形態では、方法は、多形性神経膠芽腫を治療する方法である。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、１０ｎＭ以下の対象におけるＥＧＦＲ及び／又は変異型ＥＧＦＲに対する結合親和性によって特徴付けられる。
【０００９】
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【００１０】
いくつかの実施形態では、対象は、投与後１か月以内に、その体重の１０％超を減らさない。治療有効量の化合物は、少なくとも１か月間、対象に毎日投与され得る。治療有効量は、１００ｍｇ／日～１０００ｍｇ／日、１００ｍｇ／日～８００ｍｇ／日、１００ｍｇ／日～５００ｍｇ／日、及び／又は２００ｍｇ／日～５００ｍｇ／日であり得る。
【００１１】
本方法は、投与後１か月以内に対象の皮膚を検査することを更に含み、対象は、投与後１か月以内に皮膚病変を示さない。いくつかの実施形態では、本方法は、投与後２か月以内に対象の皮膚を検査することを更に含み、対象は、投与後２か月以内に皮膚病変を示さない。
【００１２】
いくつかの実施形態では、これらの方法は、多形性神経膠芽腫を治療する方法である。多形性神経膠芽腫は、ＥＧＦＲ及び／又は変異型ＥＧＦＲのレベルの上昇によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、排出輸送体の基質ではない。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、９ｎＭ以下、８ｎＭ以下、７ｎＭ以下、６ｎＭ以下、５ｎＭ以下、４ｎＭ以下、３ｎＭ以下、２ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．９ｎＭ以下、０．８ｎＭ以下、０．７ｎＭ以下、０．６ｎＭ以下、０．５ｎＭ以下、０．４ｎＭ以下、０．３ｎＭ以下、０．２ｎＭ以下、０．１５ｎＭ以下、０．１２ｎＭ以下、０．１１ｎＭ以下、又は０．１０ｎＭ以下など、１０ｎＭ以下の対象におけるＥＧＦＲ及び／又は変異型ＥＧＦＲに対する結合親和性によって特徴付けられる。
【００１３】
これらの方法は、星細胞腫を治療する方法であり得る。
【００１４】
いくつかの実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Ｎであり、Z_3は、CR_8であり、R_1は、Ｈ若しくはNH_2であり、R_2は、Ｈであり、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシであり、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_5は、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}であり、並びに／又はR_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択され、及び／若しくはメチル及びCF_3から選択される。
【００１５】
いくつかの実施形態では、R_8は、Ｈ若しくはハロゲンであり、R_9は、（C_1－C_4）アルキルであり、及び／又はR_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、若しくは（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。いくつかの実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。いくつかの実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。
【００１６】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：
【化３】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、
R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【００１７】

更に別の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。

【００１８】

いくつかの実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【００１９】

化合物は、１日１回、１日２回、又は１日３回投与され得る。

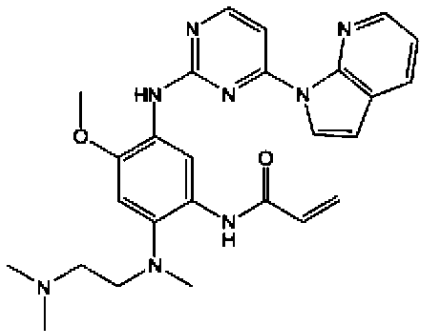
【００２０】

いくつかの実施形態では、化合物は、全身投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、経口投与される。更なる他の実施形態では、化合物は、静脈内投与される。

【００２１】

いくつかの態様では、本開示は、脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：

【化４】



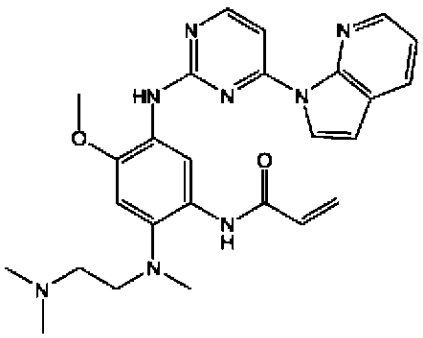
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

【００２２】

いくつかの態様では、本開示は、脳腫瘍に罹患している対象における上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性を阻害又は低減するための方法であって、対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：

【化５】



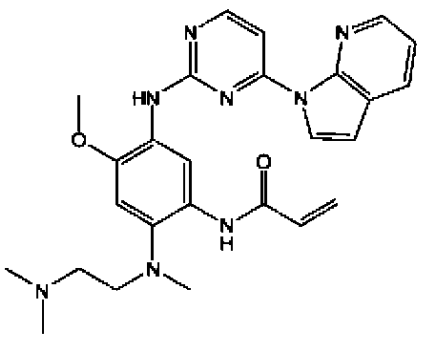
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用。

【００２３】

いくつかの態様では、本開示は、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）によって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：

【化６】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性腫瘍を含む。ある特定の実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫である。

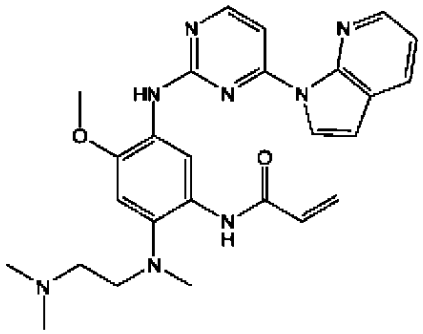
【００２５】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、１日当たり約０．１～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある。いくつかのそのような実施形態では、治療有効量は、１日当たり約０．５～約５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある。

【００２６】

他の態様では、本発明は、概して、脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療するための薬学的組成物であって、化合物１の式を有する化合物：

【化７】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を含む、薬学的組成物に関する。

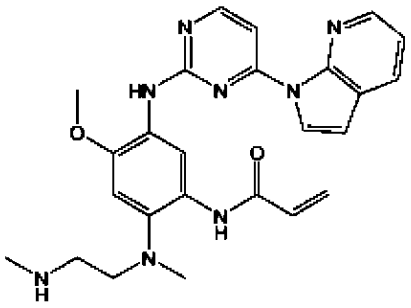
【００２７】

いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫などの原発性腫瘍を含む。他の態様では、脳腫瘍は、転移性腫瘍を含む。

【００２８】

更に他の態様では、本開示は、化合物２の構造式を有する化合物：

【化８】



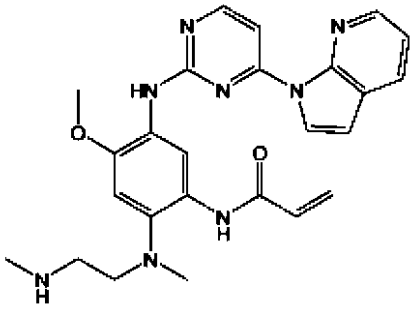
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を提供する。

【００２９】

更に他の態様では、本開示は、薬学的組成物であって、化合物２の構造式を有する化合物：

【化９】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体と、薬学的に許容される賦形剤、担体、若しくは希釈剤と、を含む、薬学的組成物を提供する。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、経口投与に適切である。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、静脈内投与に適切である。

【００３０】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される疾患又は状態の治療における使用に適切である。

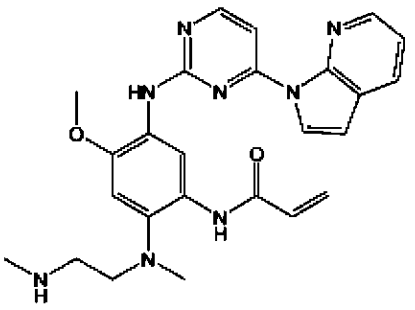
【００３１】

更に他の態様では、本開示は、本明細書に開示される薬学的組成物を含む単位剤形を提供する。

【００３２】

更に他の態様では、本開示は、疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１０】



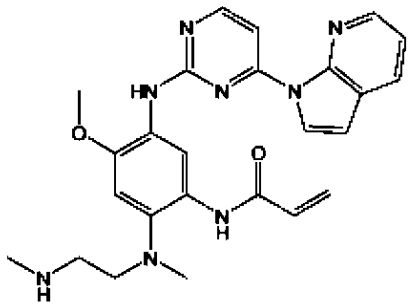
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

【００３３】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲの活性に関連する疾患又は病態を患っている対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療量の化合物２の式を有する化合物：

【化１１】



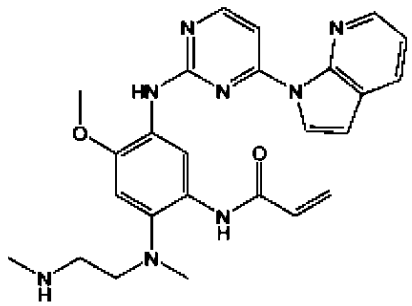
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

【００３４】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１２】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

【００３５】

更なる実施形態では、疾患は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択されるがんなどのがんである。いくつかのそのような実施形態では、がんは、原発性腫瘍を含む。他のそのような実施形態では、がんは、転移性腫瘍を含む。更に他のそのような実施形態では、がんは、神経膠芽腫である。なお更なるそのような実施形態では、がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）又は小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）などの肺がんである。

【００３６】

ある特定の実施形態では、対象は、Ｔ７９０Ｍ　ＥＧＦＲ変異などのＥＧＦＲ変異を担持する。

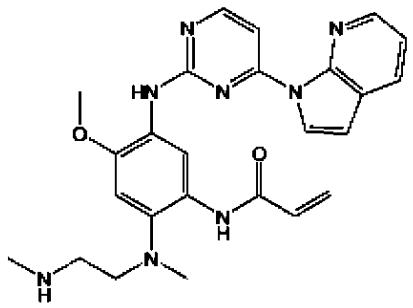
【００３７】

いくつかの実施形態では、治療有効量が、１日当たり約０．５～約５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にあるなど、治療有効量は、１日当たり約０．１～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある。

【００３８】

更に他の態様では、本開示は、脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１３】



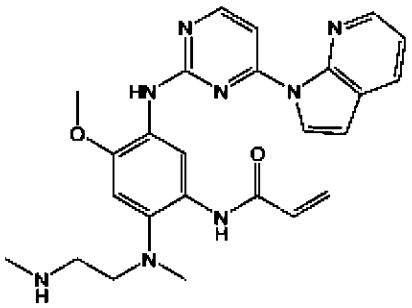
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

【００３９】

更に他の態様では、本開示は、脳腫瘍を患っている対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療量の化合物２の式を有する化合物：

【化１４】



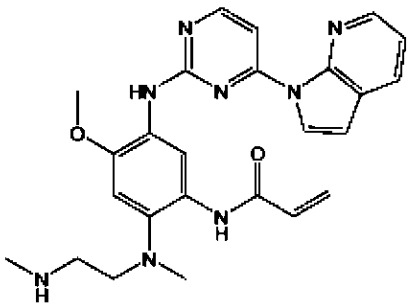
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

【００４０】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物２の式を有する化合物：

【化１５】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

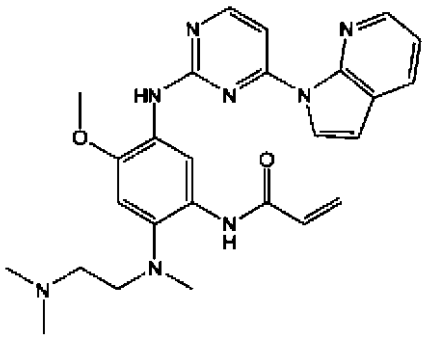
【００４１】

いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性腫瘍を含む。ある特定の実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫である。

【００４２】

更に他の態様では、本開示は、脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、化合物１の式：

【化１６】



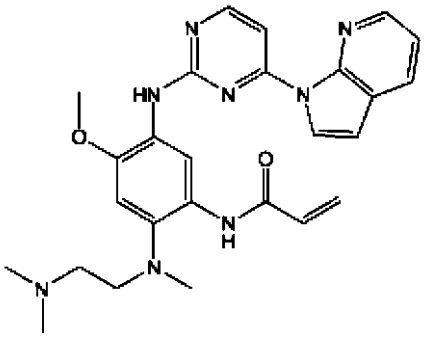
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用を提供する。

【００４３】

更に他の態様では、本発明は、概して、脳腫瘍に罹患している対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、化合物１の式：

【化１７】



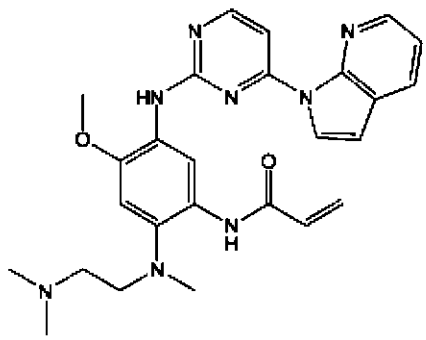
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用に関する。

【００４４】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、それを必要とする対象に、治療有効量の化合物１の式を有する化合物：

【化１８】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含む、使用を提供する。

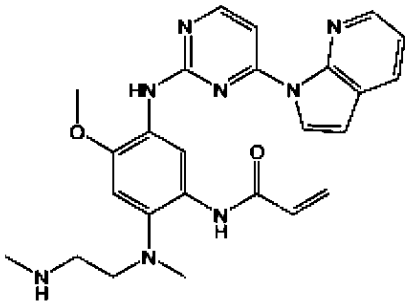
【００４５】

いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性腫瘍を含む。更に他の実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫である。

【００４６】

更に他の態様では、本開示は、疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、化合物２の式：

【化１９】



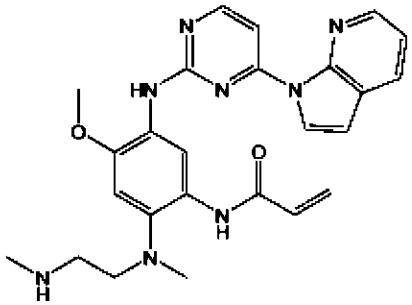
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用を提供する。

【００４７】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲの活性に関連する疾患又は状態に罹患している対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、化合物２の式：

【化２０】



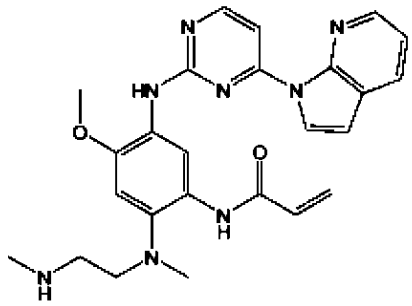
（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用を提供する。

【００４８】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、化合物２の式：

【化２１】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有する、使用を提供する。

【００４９】

更なる実施形態では、疾患は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠

芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択されるがんなどのがんである。いくつかのそのような実施形態では、脳腫瘍は、原発性腫瘍を含む。他のそのような実施形態では、脳腫瘍は、転移性腫瘍を含む。更に他のそのような実施形態では、がんは、神経膠芽腫である。更に他のそのような実施形態では、がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）などの肺がんである。

【００５０】

特許又は出願ファイルには、カラーで描かれた少なくとも１つの図面が含まれている。カラーの図面を含む本特許又は特許出願公開の複写は、請求及び必要な料金の支払いに応じて、特許庁によって提供されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００５１】

【図１Ａ】２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞を、示された用量で６時間、化合物１又はエルロチニブで処理した後の示された抗体を用いたウエスタンブロット分析である。

【図１Ｂ】ｐＥＧＦＲｖＩＩＩ１０６８の阻害に関するＩＣ５０を決定するための、ｐＥＧＦＲｖＩＩＩ１０６８及びＥＧＦＲｖＩＩＩに対する抗体を用いた、示された用量で６時間、化合物１で処理された２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞のウエスタンブロット分析を示すグラフである。－チューブリンを充填対照として使用した。

【図１Ｃ】２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞の生存率によって示される、化合物１及び他のＥＧＦＲ－ＴＫＩのＩＣ５０（μＭ）を示すグラフである。

【図２Ａ】各薬物について、０．１５６μＭ～２０μＭの用量滴定で、化合物１で３日間処理したときのＢＴ１２２細胞の生存率を示すグラフである。また、ＢＴ１１２細胞について、化合物１及び他のＥＧＦＲ阻害剤のＩＣ５０をまとめた表も示す。

【図２Ｂ】各薬物について、０．１５６μＭ～２０μＭの用量滴定で、化合物１で３日間処理したときのＢＴ１７９細胞の生存率を示すグラフである。また、ＢＴ１７９細胞について、化合物１及び他のＥＧＦＲ阻害剤のＩＣ５０をまとめた表も示す。

【図２Ｃ】各薬物について、０．１５６μＭ～２０μＭの用量滴定で、化合物１で３日間処理したときのＢＴ３３３細胞の生存率を示すグラフである。また、ＢＴ３３３細胞について、化合物１及び他のＥＧＦＲ阻害剤のＩＣ５０をまとめた表も示す。

【図３Ａ】ｐＥＧＦＲｖＩＩＩ１０６８の阻害に関するＩＣ５０を決定するための、ｐＥＧＦＲｖＩＩＩ１０６８及びＥＧＦＲｖＩＩＩに対する抗体を用いた、示された用量で２０時間、化合物１で処理されたＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞のウエスタンブロット分析を示すグラフである。ＩＣ５０は、０．１７４μＭである。

【図３Ｂ】示されるように化合物１又は他のＥＧＦＲ　ＴＫＩで処理されたＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞を示すグラフである。化合物１及び他のＥＧＦＲ－ＴＫＩのＩＣ５０は、曲線の下の表に示されている。

【図３Ｃ】各薬物について、０．１５６μＭ～２０μＭの用量滴定で、化合物１及び他のＥＧＦＲ阻害剤で３日間処理したときのＵ２５１細胞の増殖を示すグラフである。また、Ｕ２５１細胞について、化合物１及び他のＥＧＦＲ阻害剤のＩＣ５０をまとめた表も示す。

【図４Ａ】ビヒクル対照（ｎ＝３）、３７．５ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ、ｎ＝３）又は７５ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ、ｎ＝２）の化合物１での処置後の示された週でのＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩを担持するマウスの第１のコホートの代表的な生物発光画像のセットである。

【図４Ｂ】ベースラインとして設定されたゼロ週目と比較した、４週間の処置後の第１のコホートにおける、各マウスにおける関心領域（ＲＯＩ）の定量化を示す棒グラフである。

【図４Ｃ】対照（ｎ＝４）、３７．５ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ、ｎ＝５）又は７５ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ、ｎ＝５）の化合物１での処置後の示された時間（週）でのＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩを担持するマウスの第２のコホートの代表的な生物発光画像のセットである。

【図４Ｄ】ベースラインとして設定されたゼロ週目と比較した、４週間の処置後の第２のコホートにおける、各マウスにおける関心領域（ＲＯＩ）の定量化を示す棒グラフである

。
【図４Ｅ】化合物１（３７．５ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ　ＱＤ、ｎ＝８）、化合物１（７５ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ　ＱＤ、ｎ＝７）、又はビヒクル対照（ｎ＝７）で処理された両方のコホートからのＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ異種移植片担持マウスのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ生存分析である。平均±ＳＤ、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、Ｌｏｇ－ｒａｎｋ（Ｍａｎｔｅｌ－Ｃｏｘ）検定。
【図４Ｆ】化合物１（３７．５ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ　ＱＤ、ｎ＝８）、化合物１（７５ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ　ＱＤ、ｎ＝７）、又はビヒクル対照（黒色の線、ｎ＝７）で処理された両方のコホートからのＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ異種移植片担持マウスの体重記録である。平均±ＳＤ、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、Ｌｏｇ－ｒａｎｋ（Ｍａｎｔｅｌ－Ｃｏｘ）検定。
【図５Ａ】実施例５に記載のＣｄｋｎ２ａ^{ｎｕｌｌ}；Ｐｔｅｎ^{ｎｕｌｌ}；ｈＥＧＦＲｖＩＩＩによって駆動される神経膠芽腫の同系遺伝子操作マウスモデルにおける遺伝子変化の表現を示す。
【図５Ｂ】化合物１で１日間処理された原発性マウスＣＰＥｖＩＩＩ細胞のウエスタンブロット分析である。
【図５Ｃ】化合物１（７５ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ　ＱＤ、ｎ＝５）又はビヒクル対照（ｎ＝６）で処置された腫瘍担持マウスのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ生存分析　＊ｐ＜０．０５（ｐ＝０．０１７）、Ｌｏｇｒａｎｋ（Ｍａｎｔｅｌ－Ｃｏｘ）検定である。
【図５Ｄ】化合物１又はビヒクル対照で処置されたマウスからエンドポイントで収集されたＣＰＥｖＩＩＩ腫瘍のＩＨＣ分析である。スケールバー、１００μｍ。
【図５Ｅ】化合物１又はビヒクル対照で処置された腫瘍担持マウスの体重を示すグラフである。
【図６Ａ】１０～２５ｍｇ／ｋｇ／日のオシメルチニブで処置されたマウスを示す。
【図６Ｂ】代わりに、１０～５０ｍｇ／ｋｇ／日の化合物１で処置されたマウスを示す。
【図７】化合物１（２５～５０ｍｇ／ｋｇ）又はオスメルチニブ（２５ｍｇ／ｋｇ）で処置されたマウスの処置過程にわたる体重の変化を示す。
【図８】実施例１１に記載の化合物１又はオシメルチニブを投薬されたＮＳＣＬＣ脳転移を担持する雌ＳＣＩＤマウスにおける体重の減少を示す。
【図９】実施例１１に記載の両方の化合物による脳転移の抑制を示す。
【図１０Ａ】処置後７時間で　　殺された、経口投与された１００ｍｇ／ｋｇの化合物１を投薬されたＧＢＭを担持するマウス、又は対照マウスの生物発光画像である。
【図１０Ｂ】ヘマトキシリン及びエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色された、対照及び化合物１で処置されたマウス由来の脳組織の画像である。
【図１０Ｃ】対照及び化合物１で処置されたマウス由来の脳組織切片とともにＭＡＬＤＩ基質上にプレーティングされた対照模倣物を示す。
【図１０Ｄ】ＭＡＬＤＩ－ＭＳＩ分析中に模倣試料から観察されたシグナルを示す。
【図１０Ｅ】ＭＡＬＤＩ基板上にプレーティングされた模倣物の異なる濃度について観察された強度から生成された正規化された曲線を示す。
【図１０Ｆ】脳組織試料について観察された強度の画像である。
【図１０Ｇ】模倣物のＭＡＬＤＩ分析から観察された絶対強度を示す。
【図１０Ｈ】化合物１で処置されたマウス由来の脳組織試料のＭＡＬＤＩ分析から観察される絶対強度を示す。
【図１０Ｉ】化合物１のＭＳＭＳ分析を示す。
【図１１】実施例１８において考察されたＡＺＤ９２９１、化合物１、及び化合物２を使用したキナーゼプロファイリング結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００５２】
　本出願は、小分子ＥＧＦＲ－ＴＫＩ化合物及びその薬学的組成物、並びにがん、任意に中枢神経系（ＣＮＳ）のがん及び肺がんなどの様々な疾患及び状態の治療におけるそれら

の使用方法に関する。いくつかの非限定的な例では、がんは、原発性又は転移性脳腫瘍である。他の非限定的な例では、がんは、異常なＥＧＦＲを有する成人ＧＢＭなどの神経膠芽腫（ＧＢＭ）などのＣＮＳのがんである。更に他の非限定的な例では、がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）又は小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）などの肺がんである。

【００５３】

本出願は、原発性脳がん（例えば、ＧＢＭ）、転移性脳がん、及び肺がんを含む様々な疾患及び状態を治療するための新規の治療剤、組成物、及び方法の発見に部分的に基づいている。具体的には、本発明は、異常なＥＧＦＲを有するＧＢＭ及び他のがんを治療するための、以下に示される化合物１１及び化合物１２、並びにその組成物及び使用方法を提供する。重要なことに、化合物１１及び化合物１２の両方が、異常な脳特異的分布及び蓄積を有する好ましい薬物動態（ＰＫ）及び安全性プロファイルを示している。化合物１１の場合、脳対血漿比は、推定定常状態で２０倍を超えることが示され、他の報告されたＥＧＦＲ阻害剤とは著しく対照的であった。

【００５４】

ある特定の実施形態では、共有結合ＥＧＦＲ－ＴＫＩ、化合物１を使用して、中枢神経系（ＣＮＳ）のがん、例えば、異常ＥＧＦＲを有する成人ＧＢＭなどのＧＢＭを治療する方法が本明細書に記載される。前臨床有効性研究は、化合物１が、ＥＧＦＲ増幅及び／又はＥＧＦＲｖＩＩＩ変異を有する患者由来及び培養されたヒトＧＢＭ細胞株の両方からのＧＢＭ腫瘍細胞の増殖を遮断することにおいて、他のＥＧＦＲ－ＴＫＩよりも有効であることを示した。加えて、単剤として投与された化合物１は、同所性Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ異種移植片の成長を減弱し、用量依存的に腫瘍担持マウスの生存を延長することができた。更に、化合物１は、インビトロ及びインビボの両方でＥＧＦＲｖＩＩＩ発現を有するＧＢＭの新規の遺伝子操作マウス（ＧＥＭ）モデルに由来するＧＢＭ腫瘍においてＥＧＦＲのリン酸化を阻害した。化合物１はまた、ＧＢＭの同所性同種移植片を担持するマウスの生存を延長した。特に、マウスは、１日当たり最大７５ｍｇ／ｋｇに化合物１の用量を増加させる処置中に安定した体重を維持した。

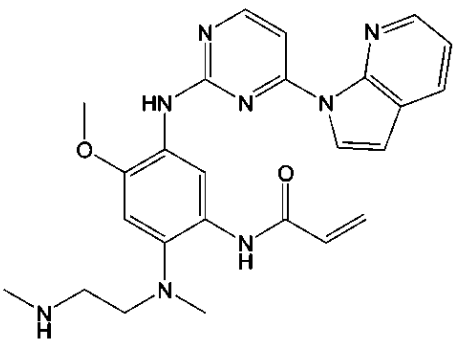
【００５５】

ある特定の実施形態では、化合物１は、他の報告されたＥＧＦＲ阻害剤よりも好ましい薬物動態（ＰＫ）及び安全性プロファイルを有する。

【００５６】

ある特定の態様では、本開示は、化合物２の構造を有する化合物：

【化２２】



（化合物２）

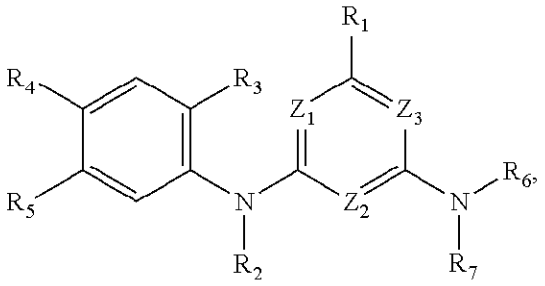
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を提供する。

【００５７】

特定の態様では、本開示は、多形性神経膠芽腫、星細胞腫、脳の先天性腫瘍、上衣腫、胚細胞腫、神経膠腫、神経膠腫症、神経膠肉腫、髄芽腫、髄膜腫、髄膜肉腫、乏突起膠腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫、又は脊髄神経線維腫を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、治療有効量の式Ｉの化合物：

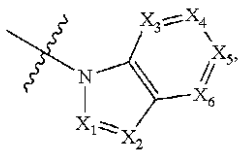
【化２３】

(I)



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含み、治療有効量が、少なくとも１００ｍｇ／日であり、
式中、
Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３が、各々独立して、Ｎ又はＣＲ８であり、Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、
Ｒ８が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ１が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２、又はハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ３が、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ４が、ＮＲ９Ｒ１０であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環であり、
Ｒ９が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、
Ｒ１０が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、又は（Ｃ１Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、
あるいは、Ｒ９及びＲ１０が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各Ｒ１１が、独立して、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、又はハロゲンであり、
Ｒ５が、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３又はＣ（Ｏ）ＮＲ１２Ｒ１３であり、
Ｒ１２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ１３が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル又は（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ２から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化２４】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、

各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6）アルキル、Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、又はハロゲンである、方法を提供する。

【００５８】

ある特定の実施形態では、対象は、投与後１か月以内に、その体重の１０％超を減らさない。他の実施形態では、治療有効量の化合物は、少なくとも１か月間、対象に毎日投与され、対象は、毎日の投与後１か月以内にその体重の１０％超を減らさない。対象の体重の変化は、当該技術分野で既知の任意の適切な手段によって測定され得る。

【００５９】

ある特定の実施形態では、治療有効量は、１００ｍｇ／日～８００ｍｇ／日、１００ｍｇ／日～５００ｍｇ／日、又は２００ｍｇ／日～５００ｍｇ／日など、１００ｍｇ／日～１０００ｍｇ／日である。

【００６０】

ある特定の実施形態では、方法は、投与後１か月以内に対象の皮膚を検査することを更に含み、対象は、投与後１か月以内に皮膚病変を示さない。他の実施形態では、方法は、投与後２か月以内に対象の皮膚を検査することを更に含み、対象は、投与後２か月以内に皮膚病変を示さない。本明細書で使用される場合、対象の「皮膚を検査すること」は、対象自身及び／又は医療専門家による目視観察を含み得る。皮膚が対象自身及び／又は医療専門家によって視覚的に検査される場合、皮膚病変が観察されない場合には、対象は、皮膚病変を示さない。

【００６１】

ある特定の実施形態では、方法は、多形性神経膠芽腫を治療する方法である。いくつかのそのような実施形態では、多形性神経膠芽腫は、ＥＧＦＲ及び／又は変異型ＥＧＦＲのレベルの上昇によって特徴付けられる。対象における（対象の腫瘍などにおける）ＥＧＦＲのレベルは、それが健常な対象におけるＥＧＦＲレベルを上回る場合に上昇する。ＥＧＦＲは、そのアミノ酸配列が野生型ＥＧＦＲのものと異なる場合、変異型である。多形性神経膠芽腫に関連するＥＧＦＲ変異には、当該技術分野で観察されているものが含まれ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＦＲ増幅、ＥＧＦＲミスセンス変異、及びＥＧＦＲポリソミーが含まれるが、これらに限定されない。他のそのような実施形態では、式Ｉの化合物は、排出輸送体の基質ではない。排出輸送体は、当該技術分野で既知であり、Ｐ－ｇｐ及びＢｃｒｐを含むが、これらに限定されない。化合物は、１０μＭ超の結合親和性を有して排出輸送体に結合しない場合、排出輸送体の基質ではない。

【００６２】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、９ｎＭ以下、８ｎＭ以下、７ｎＭ以下、６ｎＭ以下、５ｎＭ以下、４ｎＭ以下、３ｎＭ以下、２ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．９ｎＭ以下、０．８ｎＭ以下、０．７ｎＭ以下、０．６ｎＭ以下、０．５ｎＭ以下、０．４ｎＭ以下、０．３ｎＭ以下、０．２ｎＭ以下、０．１５ｎＭ以下、０．１２ｎＭ以下、０．１１ｎＭ以下、又は０．１０ｎＭ以下など、１０ｎＭ以下の対象におけるＥＧＦＲ及び／又は変異型ＥＧＦＲに対する結合親和性によって特徴付けられる。結合親和性は、当該技術分野で既知の任意の適切な方法によって決定され得る。

【００６３】

他の実施形態では、方法は、星細胞腫を治療する方法である。

【００６４】

ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Ｎであり、Z_3は、CR_8である。

【００６５】

ある特定の実施形態では、R_1は、Ｈなど、Ｈ又はNH_2である。

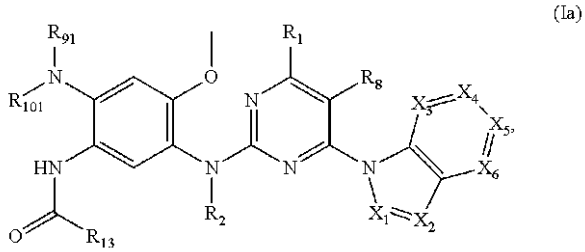
【００６６】

ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。

【００６７】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。

【００６８】
ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C(O)R_{13}$である。
【００６９】
ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。
【００７０】
ある特定の実施形態では、R_8は、H又はハロゲンである。
【００７１】
ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。
【００７２】
ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。
【００７３】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、O、及びSから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【００７４】
ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Hであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。
【００７５】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：
【化２５】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、
R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、O、及びSから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【００７６】
ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
N－（５－（（４－（１H－ピロロ［２，３－b］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
N－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１H－ピロロ［２，３－b］ピリジン－１－

イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。

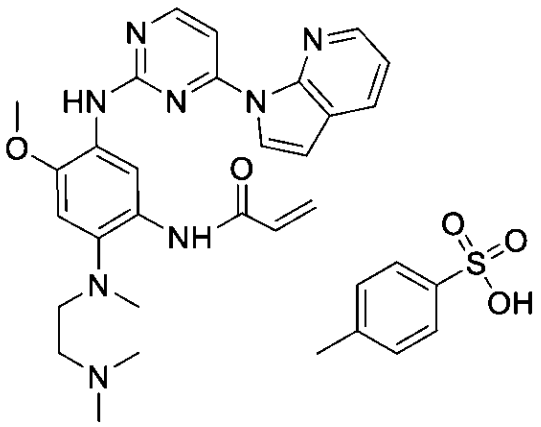
【００７７】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【００７８】

ある特定の実施形態では、化合物のｐ－トルエンスルホネート塩は、以下の構造を有する。

【化２６】

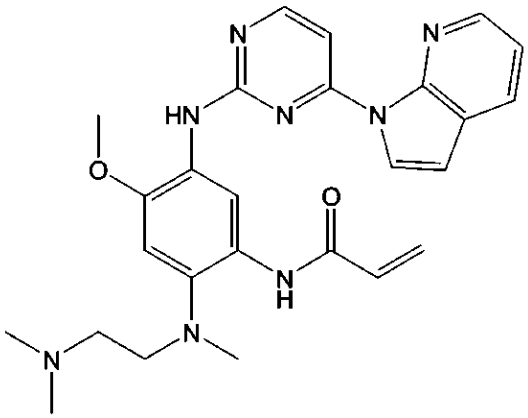


（「化合物１」トシレート又は「化合物１」ｐ－トルエンスルホネート）

【００７９】

ある特定の実施形態では、化合物は、化合物１：

【化２７】



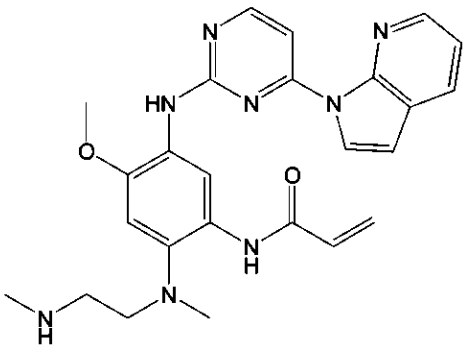
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【００８０】

ある特定の実施形態では、化合物は、化合物２：

【化２８】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【００８１】

ある特定の実施形態では、化合物は、１日当たり１回投与される。他の実施形態では、化合物は、１日当たり２回投与される。更なる他の実施形態では、化合物は、１日当たり３回投与される。

【００８２】

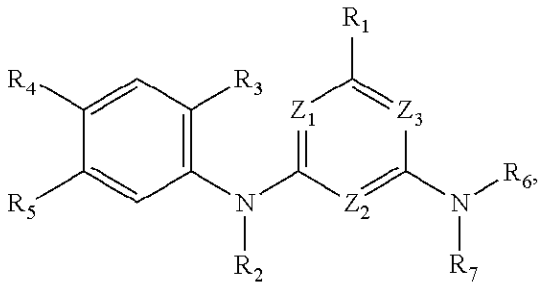
ある特定の実施形態では、化合物は、全身投与される。いくつかのそのような実施形態では、化合物は、経口投与される。他のそのような実施形態では、化合物は、静脈内投与される。

【００８３】

ある特定の態様では、本開示は、脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの構造を有する化合物：

【化２９】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含み、式中、

Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

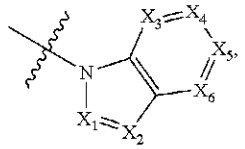
R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、NH（C_1－C_4）アルキル、Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、

R_2が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、

R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、

R_9が、H又は（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、O、及びSから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、$NR_{12}C$（O）R_{13}又はC（O）$NR_{12}R_{13}$であり、
R_{12}が、H又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、OH、CN、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、
【化３０】



式中、
X_3が、Nであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CH又はCR_{15}であり、
各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、OH、NH_2、NH（C_1－C_6）アルキル、N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、又はハロゲンである、方法を提供する。
【００８４】
ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Nであり、Z_3は、CR_8である。
【００８５】
ある特定の実施形態では、R_1は、Hなど、H又はNH_2である。
【００８６】
ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。
【００８７】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。
【００８８】
ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（O）R_{13}である。
【００８９】
ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。
【００９０】
ある特定の実施形態では、R_8は、H又はハロゲンである。
【００９１】
ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。
【００９２】
ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。
【００９３】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

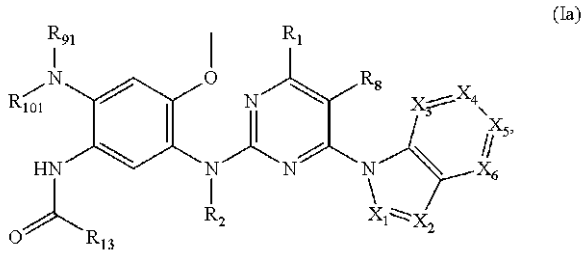
【００９４】

ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。

【００９５】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化３１】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、

R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、

R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【００９６】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はその薬学的に許容される塩。

【００９７】

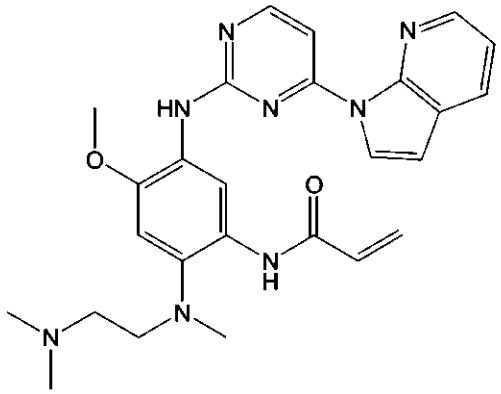
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミ

ノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【００９８】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化３２】



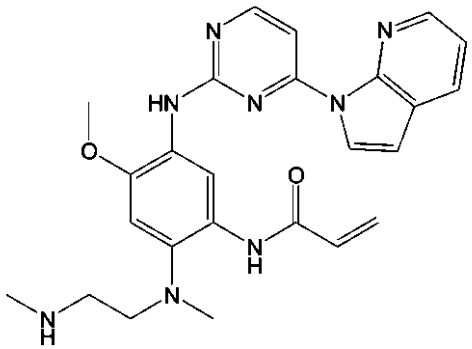
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【００９９】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化３３】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１００】

ある特定の実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫である。

【０１０１】

ある特定の実施形態では、化合物は、１日当たり１回投与される。他の実施形態では、化合物は、１日当たり２回投与される。更なる他の実施形態では、化合物は、１日当たり３回投与される。

【０１０２】

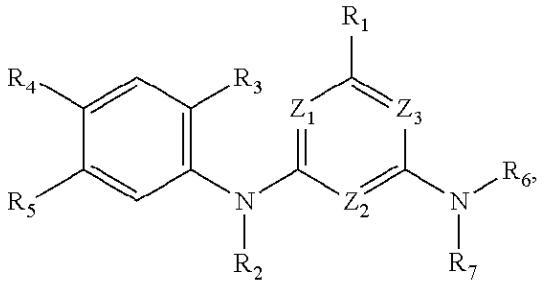
ある特定の実施形態では、化合物は、全身投与される。いくつかのそのような実施形態では、化合物は、経口投与される。他のそのような実施形態では、化合物は、静脈内投与される。

【０１０３】

他の態様では、本開示は、脳腫瘍に罹患している対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための方法であって、対象に、治療有効量の式Ｉの構造を有する化合物：

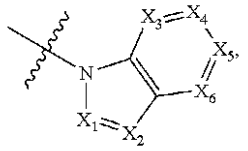
【化３４】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含み、式中、
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、N又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Nであり、
R_8が、H、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_1が、H、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、NH（C_1－C_4）アルキル、N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、
R_2が、H又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はN、O、及びSから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、
R_9が、H又は（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、O、及びSから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、$NR_{12}C$（O）R_{13}又はC（O）$NR_{12}R_{13}$であり、
R_{12}が、H又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、OH、CN、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化３５】



式中、
X_3が、Nであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CH又はCR_{15}であり、
各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、OH、NH_2、NH（C_1－C_6）アルキル、N（（C_1－C_6）

アルキル）$_2$、又はハロゲンである、方法を提供する。

【０１０４】

ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Ｎであり、Z_3は、CR_8である。

【０１０５】

ある特定の実施形態では、R_1は、Ｈなど、Ｈ又はNH_2である。

【０１０６】

ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。

【０１０７】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。

【０１０８】

ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}である。

【０１０９】

ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、R_8は、Ｈ又はハロゲンである。

【０１１１】

ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。

【０１１２】

ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。

【０１１３】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０１１４】

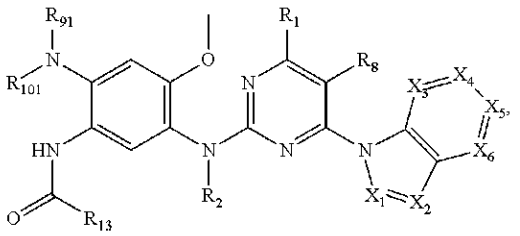
ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化３６】

(Ia)



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、

R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、

R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、

Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０１１６】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はその薬学的に許容される塩。

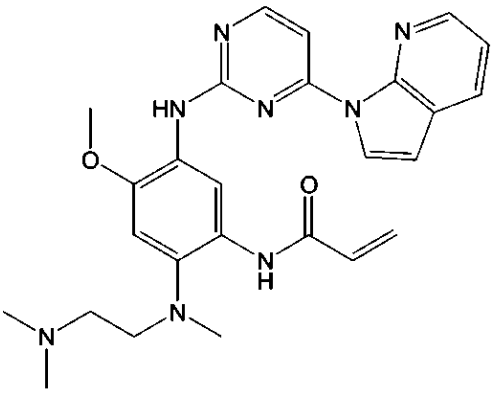
【０１１７】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１１８】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化３７】



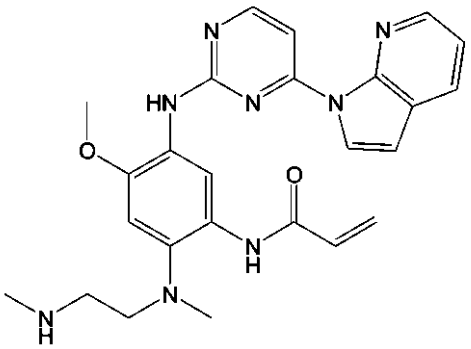
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１１９】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化３８】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１２０】

ある特定の実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫である。

【０１２１】

ある特定の実施形態では、化合物は、１日当たり１回投与される。他の実施形態では、化合物は、１日当たり２回投与される。更なる他の実施形態では、化合物は、１日当たり３回投与される。

【０１２２】

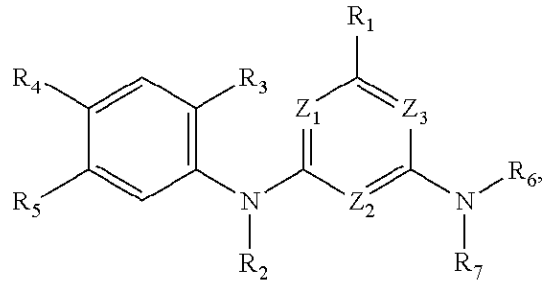
ある特定の実施形態では、化合物は、全身投与される。いくつかのそのような実施形態では、化合物は、経口投与される。他のそのような実施形態では、化合物は、静脈内投与される。

【０１２３】

他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの構造を有する化合物：

【化３９】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含み、式中、

Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

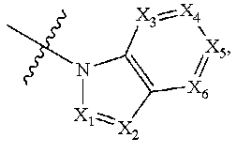
R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、

R_2が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、

R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、

R_9が、H又は（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、O、及びSから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、$NR_{12}C$（O）R_{13}又はC（O）$NR_{12}R_{13}$であり、
R_{12}が、H又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、OH、CN、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、
【化４０】



式中、
X_3が、Nであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CH又はCR_{15}であり、
各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、OH、NH_2、NH（C_1－C_6）アルキル、N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、又はハロゲンである、方法を提供する。
【０１２４】
ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Nであり、Z_3は、CR_8である。
【０１２５】
ある特定の実施形態では、R_1は、Hなど、H又はNH_2である。
【０１２６】
ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。
【０１２７】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。
【０１２８】
ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（O）R_{13}である。
【０１２９】
ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。
【０１３０】
ある特定の実施形態では、R_8は、H又はハロゲンである。
【０１３１】
ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。
【０１３２】
ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。
【０１３３】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが

結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

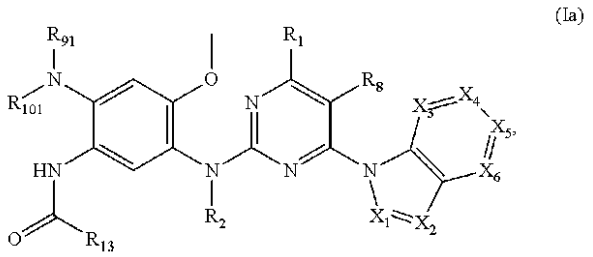
【０１３４】

ある特定の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、Ｈであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。他の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化４１】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＲ１５であり、

Ｒ９１が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、

Ｒ１０１が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、

あるいは、Ｒ９１及びＲ１０１が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０１３６】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はその薬学的に許容される塩。

【０１３７】

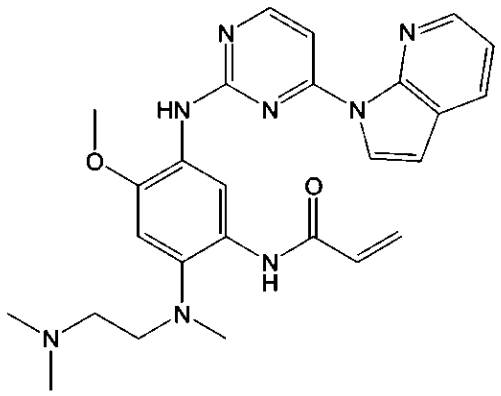
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬

学的に許容される塩である。

【０１３８】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化４２】



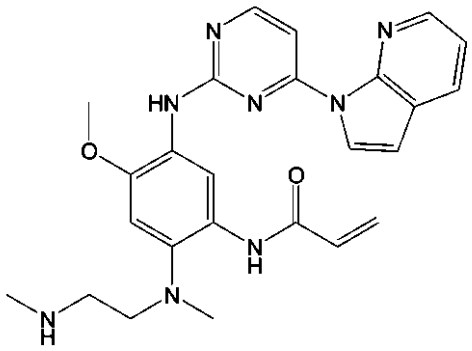
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１３９】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化４３】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１４０】

ある特定の実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫である。

【０１４１】

ある特定の実施形態では、化合物は、１日当たり１回投与される。他の実施形態では、化合物は、１日当たり２回投与される。更なる他の実施形態では、化合物は、１日当たり３回投与される。

【０１４２】

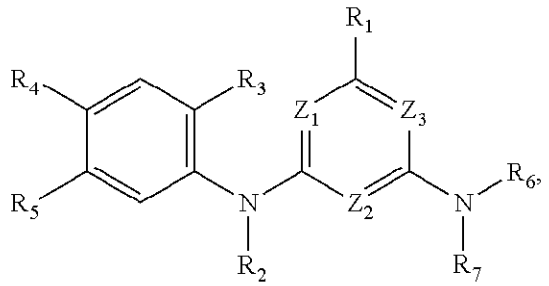
ある特定の実施形態では、化合物は、全身投与される。いくつかのそのような実施形態では、化合物は、経口投与される。他のそのような実施形態では、化合物は、静脈内投与される。

【０１４３】

他の態様では、本開示は、脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療するための薬学的組成物であって、式Ｉの構造を有する化合物：

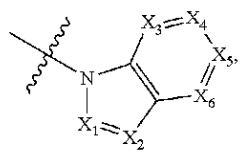
【化４４】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体と、薬学的に許容される賦形剤、担体、若しくは希釈剤と、を含み、式中、
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、N又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Nであり、
R_8が、H、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_1が、H、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、NH（C_1－C_4）アルキル、N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、
R_2が、H又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はN、O、及びSから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、
R_9が、H又は（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、O、及びSから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、$NR_{12}C$（O）R_{13}又はC（O）$NR_{12}R_{13}$であり、
R_{12}が、H又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、OH、CN、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化４５】



式中、
X_3が、Nであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CH又はCR_{15}であり、
各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1

－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、薬学的組成物を提供する。

【０１４４】

ある特定の実施形態では、Ｚ１及びＺ２は、各々、Ｎであり、Ｚ３は、ＣＲ８である。

【０１４５】

ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈなど、Ｈ又はＮＨ２である。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、Ｒ３は、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシである。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０である。

【０１４８】

ある特定の実施形態では、Ｒ５は、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３である。

【０１４９】

ある特定の実施形態では、Ｒ１５は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル及び（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｒ１５は、メチル及びＣＦ３から選択される。

【０１５０】

ある特定の実施形態では、Ｒ８は、Ｈ又はハロゲンである。

【０１５１】

ある特定の実施形態では、Ｒ９は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルである。

【０１５２】

ある特定の実施形態では、Ｒ１０は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２である。

【０１５３】

ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０であり、Ｒ９及びＲ１０は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

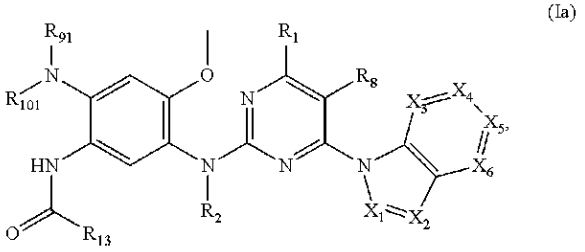
【０１５４】

ある特定の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、Ｈであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。他の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化４６】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＲ１５であり、

Ｒ９１が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、

Ｒ１０１が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０１５６】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はその薬学的に許容される塩。

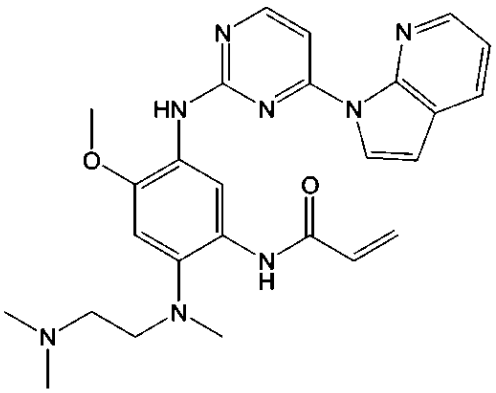
【０１５７】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化４７】



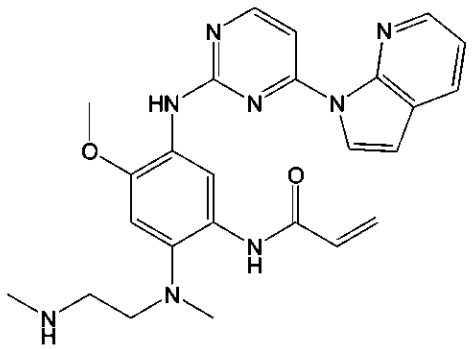
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化４８】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１６０】

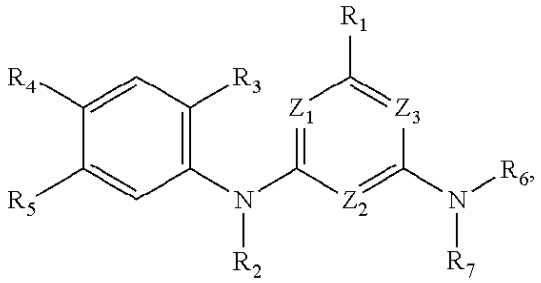
ある特定の実施形態では、脳腫瘍は、神経膠芽腫である。

【０１６１】

他の態様では、本開示は、薬学的組成物であって、式Ｉの構造を有する化合物：：

【化４９】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体と、薬学的に許容される賦形剤、担体、若しくは希釈剤と、を含み、式中、

Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、

R_2が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、

R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、

R_9が、Ｈ又は（C_1－C_4）アルキルであり、

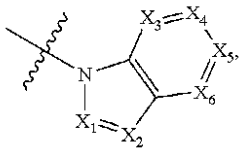
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、

各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、

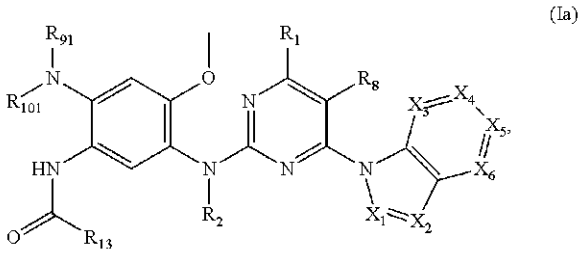
R_5が、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}又はＣ（Ｏ）$NR_{12}R_{13}$であり、

Ｒ１２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ１３が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル又は（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ２から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、
【化５０】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、
各Ｒ１５が、独立して、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、薬学的組成物を提供する。
【０１６２】
ある特定の実施形態では、Ｚ１及びＺ２は、各々、Ｎであり、Ｚ３は、ＣＲ８である。
【０１６３】
ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈなど、Ｈ又はＮＨ２である。
【０１６４】
ある特定の実施形態では、Ｒ３は、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシである。
【０１６５】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０である。
【０１６６】
ある特定の実施形態では、Ｒ５は、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３である。
【０１６７】
ある特定の実施形態では、Ｒ１５は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル及び（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｒ１５は、メチル及びＣＦ３から選択される。
【０１６８】
ある特定の実施形態では、Ｒ８は、Ｈ又はハロゲンである。
【０１６９】
ある特定の実施形態では、Ｒ９は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルである。
【０１７０】
ある特定の実施形態では、Ｒ１０は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２である。
【０１７１】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０であり、Ｒ９及びＲ１０は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０１７２】
ある特定の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、Ｈであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。他の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。

【０１７３】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：
【化５１】



(Ia)

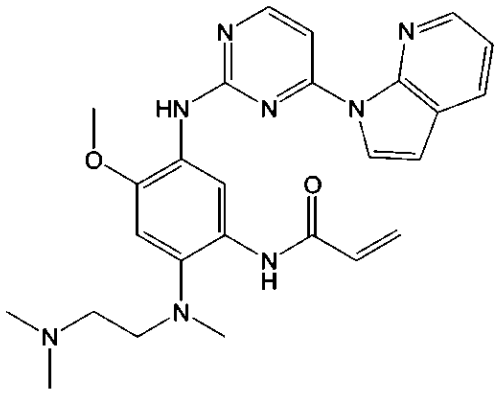
又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、
R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０１７４】
ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。

【０１７５】
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１７６】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化５２】



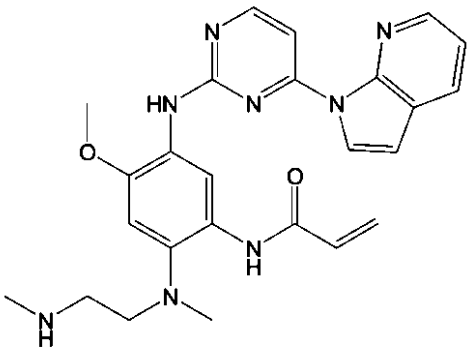
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１７７】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化５３】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１７８】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、経口投与に適切である。

【０１７９】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、静脈内投与に適切である。

【０１８０】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される疾患又は状態の治療における使用に適切である。

【０１８１】

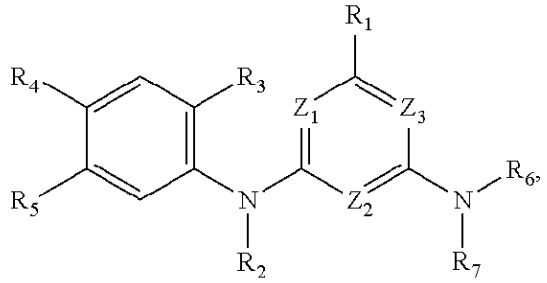
他の態様では、本開示は、本明細書に開示される薬学的組成物を含む単位剤形を提供する。

【０１８２】

他の態様では、本開示は、疾患若しくは状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの構造を有する化合物：

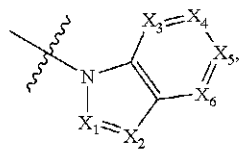
【化５４】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含み、式中、
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、
R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、
R_2が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、
R_9が、Ｈ又は（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、$NR_{12}C(O)R_{13}$又は$C(O)NR_{12}R_{13}$であり、
R_{12}が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化５５】



式中、
X_3が、Ｎであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、ＣＨ又はCR_{15}であり、
各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6）アルキル、Ｎ（（C_1－C_6）

アルキル）$_2$、又はハロゲンである、方法を提供する。

【０１８３】

ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Ｎであり、Z_3は、CR_8である。

【０１８４】

ある特定の実施形態では、R_1は、Ｈなど、Ｈ又はNH_2である。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。

【０１８６】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}である。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、R_8は、Ｈ又はハロゲンである。

【０１９０】

ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

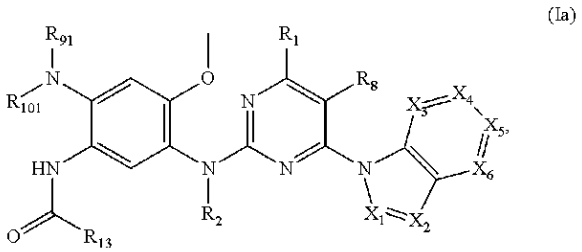
【０１９３】

ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化５６】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、

R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、

R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、

Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ$_{11}$で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はその薬学的に許容される塩。

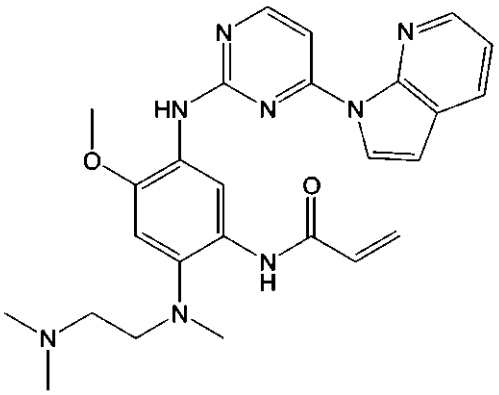
【０１９６】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９７】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化５７】



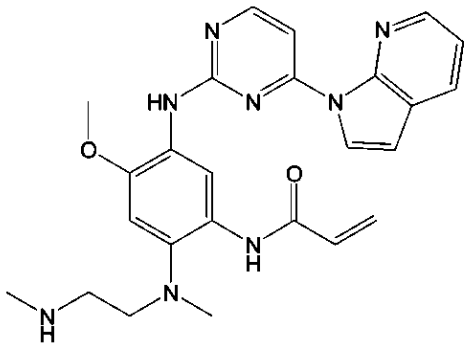
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１９８】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化５８】



（化合物２）

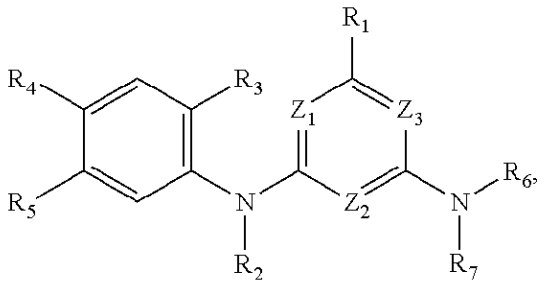
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０１９９】

他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲの活性に関連する疾患又は病態を患っている対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの構造を有する化合物：

【化５９】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含み、式中、

Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はＣR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

R_8が、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_1が、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、

R_2が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、

R_3が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_4が、ＮR_9R_{10}であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、

R_9が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルであり、

R_{10}が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、又は（Ｃ$_1$Ｃ$_4$）アルキル－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル）$_2$であるか、

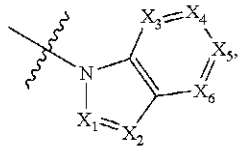
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、

各R_{11}が、独立して、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルコキシ、又はハロゲンであり、

R_5が、ＮR_{12}Ｃ（Ｏ）R_{13}又はＣ（Ｏ）Ｎ$R_{12}R_{13}$であり、

R_{12}が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、

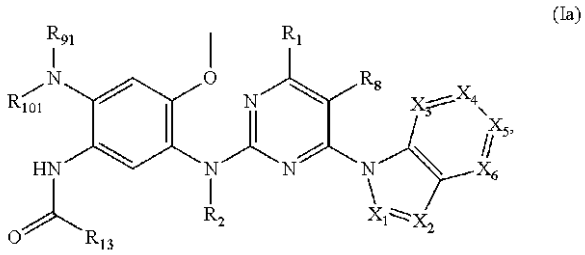
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、
【化６０】



式中、
X_3が、Ｎであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、ＣＨ又はCR_{15}であり、
各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6）アルキル、Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、又はハロゲンである、方法を提供する。
【０２００】
ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Ｎであり、Z_3は、CR_8である。
【０２０１】
ある特定の実施形態では、R_1は、Ｈなど、Ｈ又はNH_2である。
【０２０２】
ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。
【０２０３】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。
【０２０４】
ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}である。
【０２０５】
ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。
【０２０６】
ある特定の実施形態では、R_8は、Ｈ又はハロゲンである。
【０２０７】
ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。
【０２０８】
ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。
【０２０９】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０２１０】
ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。
【０２１１】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化６１】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、

R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、

R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０２１２】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はその薬学的に許容される塩。

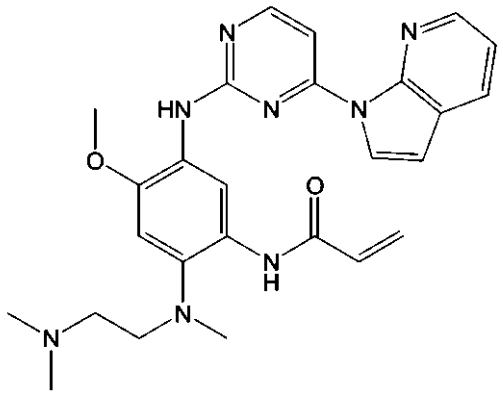
【０２１３】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０２１４】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化６２】



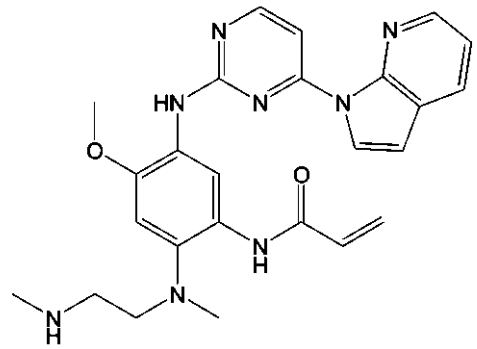
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０２１５】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化６３】



（化合物２）

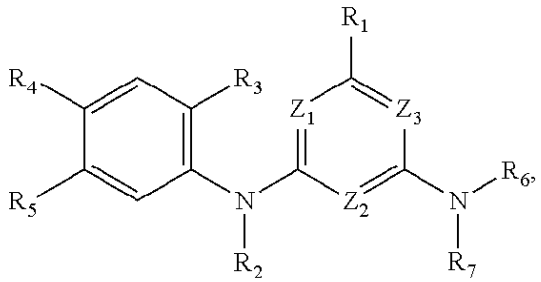
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０２１６】

他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される疾患又は状態を治療又は低減するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの構造を有する化合物：

【化６４】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含み、式中、

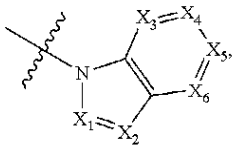
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、ＮＨ（C_1

－Ｃ４）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２、又はハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ３が、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ４が、ＮＲ９Ｒ１０であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環であり、
Ｒ９が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、
Ｒ１０が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、又は（Ｃ１Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、
あるいは、Ｒ９及びＲ１０が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各Ｒ１１が、独立して、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、又はハロゲンであり、
Ｒ５が、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３又はＣ（Ｏ）ＮＲ１２Ｒ１３であり、
Ｒ１２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ１３が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル又は（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ２から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化６５】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、
各Ｒ１５が、独立して、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、方法を提供する。

【０２１７】
ある特定の実施形態では、Ｚ１及びＺ２は、各々、Ｎであり、Ｚ３は、ＣＲ８である。

【０２１８】
ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈなど、Ｈ又はＮＨ２である。

【０２１９】
ある特定の実施形態では、Ｒ３は、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシである。

【０２２０】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０である。

【０２２１】
ある特定の実施形態では、Ｒ５は、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３である。

【０２２２】
ある特定の実施形態では、Ｒ１５は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル及び（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｒ１５は、メチル及びＣＦ３から選択される。

【０２２３】
ある特定の実施形態では、Ｒ８は、Ｈ又はハロゲンである。

【０２２４】

ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。

【０２２５】

ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。

【０２２６】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

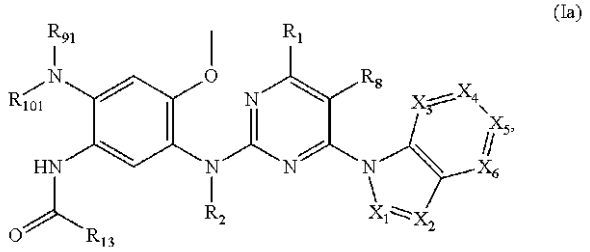
【０２２７】

ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化６６】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、

R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、

R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０２２９】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

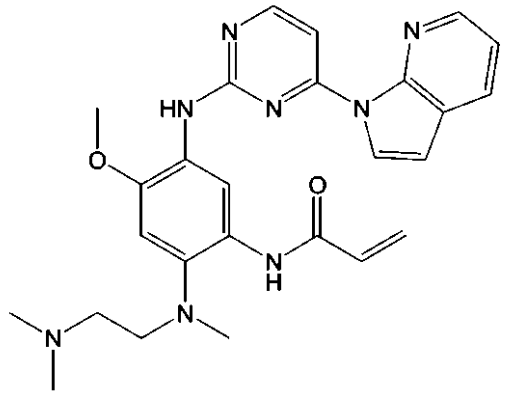
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

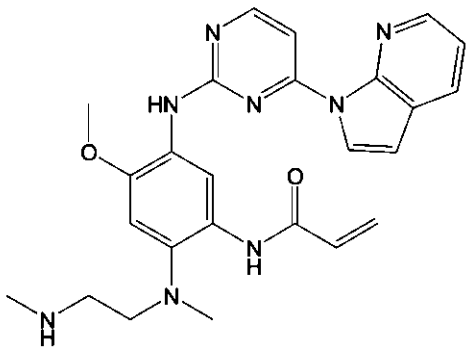
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン

－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。
【０２３０】
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。
【０２３１】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：
【化６７】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。
【０２３２】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：
【化６８】

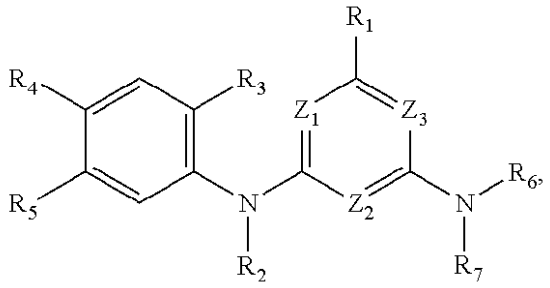


（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。
【０２３３】
ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、がんである。
【０２３４】
ある特定の実施形態では、がんは、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択される。
【０２３５】
ある特定の実施形態では、がんは、神経膠芽腫である。
【０２３６】
ある特定の実施形態では、がんは、肺がんである。

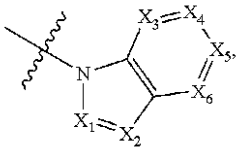
【０２３７】
ある特定の実施形態では、がんは、ＮＳＣＬＣである。
【０２３８】
ある特定の実施形態では、がんは、ＳＣＬＣである。
【０２３９】
ある特定の実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ変異を担持する。
【０２４０】
ある特定の実施形態では、対象は、Ｔ７９０Ｍ　ＥＧＦＲ変異を担持する。
【０２４１】
更に他の態様では、本開示は、脳腫瘍又は関連する疾患若しくは状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、式Ｉの構造：
【化６９】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有し、式中、
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、
R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、
R_2が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、
R_9が、Ｈ又は（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}又はＣ（Ｏ）$NR_{12}R_{13}$であり、
R_{12}が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化７０】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、
各Ｒ１５が、独立して、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、使用を提供する。

【０２４２】
ある特定の実施形態では、Ｚ１及びＺ２は、各々、Ｎであり、Ｚ３は、ＣＲ８である。

【０２４３】
ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈなど、Ｈ又はＮＨ２である。

【０２４４】
ある特定の実施形態では、Ｒ３は、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシである。

【０２４５】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０である。

【０２４６】
ある特定の実施形態では、Ｒ５は、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３である。

【０２４７】
ある特定の実施形態では、Ｒ１５は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル及び（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｒ１５は、メチル及びＣＦ３から選択される。

【０２４８】
ある特定の実施形態では、Ｒ８は、Ｈ又はハロゲンである。

【０２４９】
ある特定の実施形態では、Ｒ９は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルである。

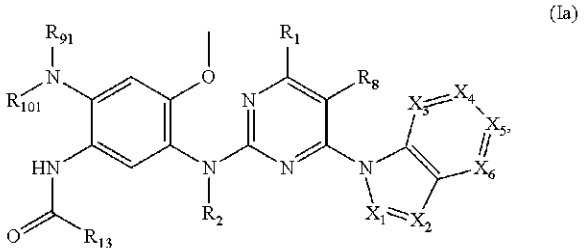
【０２５０】
ある特定の実施形態では、Ｒ１０は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２である。

【０２５１】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０であり、Ｒ９及びＲ１０は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０２５２】
ある特定の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、Ｈであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。他の実施形態では、Ｒ１１は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、Ｒ１２は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、Ｒ１３は、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルである。

【０２５３】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化７１】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、
R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０２５４】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。

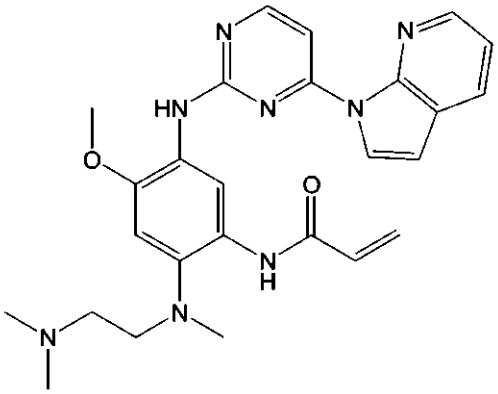
【０２５５】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０２５６】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化７２】



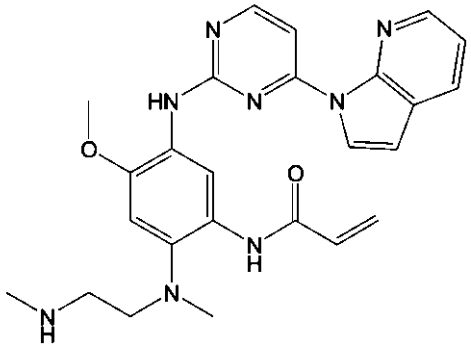
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０２５７】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化７３】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０２５８】

特定の実施形態では、使用は、がんを治療するためのものである。

【０２５９】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択されるがんを治療するためのものである。

【０２６０】

ある特定の実施形態では、使用は、神経膠芽腫を治療するためのものである。

【０２６１】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がんを治療するためのものである。

【０２６２】

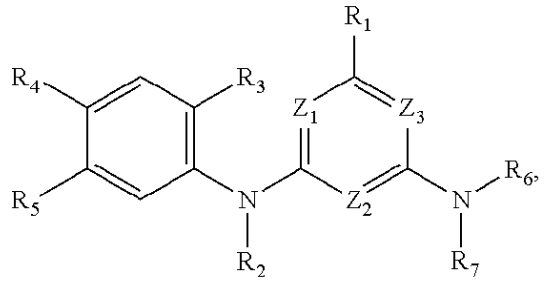
ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんＮＳＣＬＣを治療するためのものである。

【０２６３】

他の態様では、本開示は、脳腫瘍に罹患している対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、式Ｉの構造：

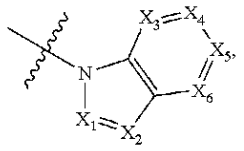
【化７４】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有し、式中、
Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３が、各々独立して、Ｎ又はＣＲ８であり、Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、
Ｒ８が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ１が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２、又はハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ３が、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ４が、ＮＲ９Ｒ１０であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環であり、
Ｒ９が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、
Ｒ１０が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、又は（Ｃ１Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、
あるいは、Ｒ９及びＲ１０が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各Ｒ１１が、独立して、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、又はハロゲンであり、
Ｒ５が、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３又はＣ（Ｏ）ＮＲ１２Ｒ１３であり、
Ｒ１２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ１３が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル又は（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ２から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

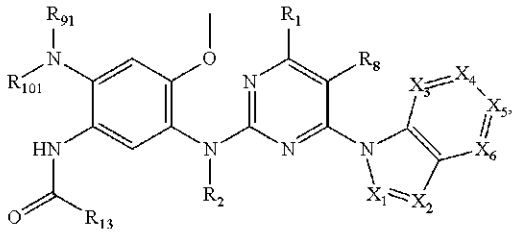
【化７５】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、
各Ｒ１５が、独立して、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、使用を提供する。

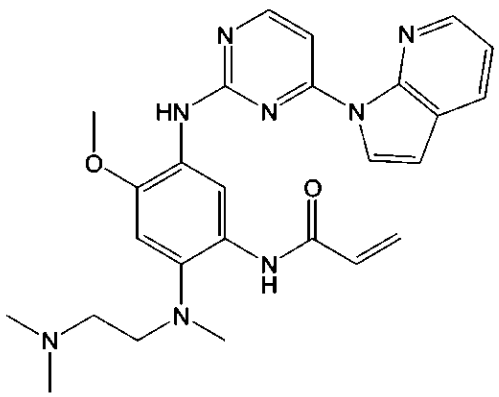
【０２６４】
ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Ｎであり、Z_3は、CR_8である。
【０２６５】
ある特定の実施形態では、R_1は、Ｈなど、Ｈ又はNH_2である。
【０２６６】
ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。
【０２６７】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。
【０２６８】
ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}である。
【０２６９】
ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。
【０２７０】
ある特定の実施形態では、R_8は、Ｈ又はハロゲンである。
【０２７１】
ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。
【０２７２】
ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。
【０２７３】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０２７４】
ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：
【化７６】

(Ia)



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、
R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_1

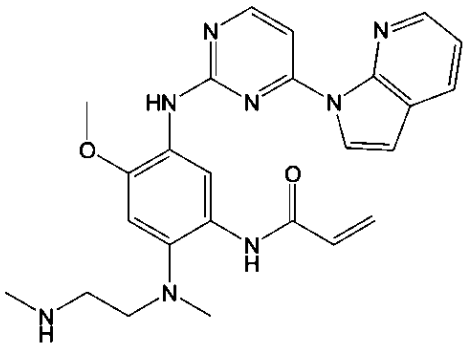
1で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０２７６】
ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。
【０２７７】
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。
【０２７８】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：
【化７７】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。
【０２７９】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化７８】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０２８０】

ある特定の実施形態では、使用は、がんを治療するためのものである。

【０２８１】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択されるがんを治療するためのものである。

【０２８２】

ある特定の実施形態では、使用は、神経膠芽腫を治療するためのものである。

【０２８３】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がんを治療するためのものである。

【０２８４】

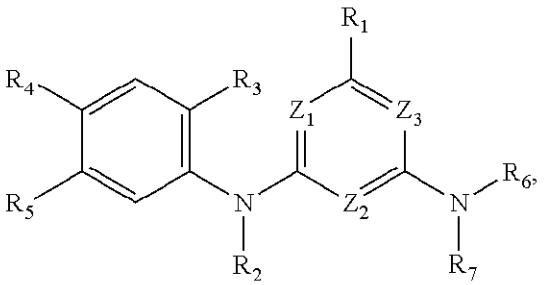
ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんＮＳＣＬＣを治療するためのものである。

【０２８５】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される脳疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの構造を有する化合物：

【化７９】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を投与することを含み、式中、

Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

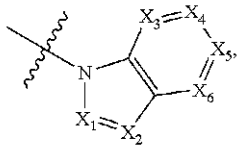
R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、NH（C_1－C_4）アルキル、Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、

R_2が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、

R_3が、（C_1－C_4）アルコキシ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
R_4が、NR_9R_{10}であるか、又はN、O、及びSから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、
R_9が、H又は（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{10}が、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）アルキル－NH（C_1－C_4）アルキル、又は（C_1C_4）アルキル－N（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、O、及びSから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各R_{11}が、独立して、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、（C_1－C_4）アルコキシ、又はハロゲンであり、
R_5が、$NR_{12}C$（O）R_{13}又はC（O）$NR_{12}R_{13}$であり、
R_{12}が、H又は（C_1－C_6）アルキルであり、
R_{13}が、（C_1－C_6）アルキル又は（C_2－C_6）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、OH、CN、及びNH_2から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化８０】



式中、
X_3が、Nであり、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CH又はCR_{15}であり、
各R_{15}が、独立して、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、OH、NH_2、NH（C_1－C_6）アルキル、N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、又はハロゲンである、使用を提供する。

【０２８６】
ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Nであり、Z_3は、CR_8である。

【０２８７】
ある特定の実施形態では、R_1は、Hなど、H又はNH_2である。

【０２８８】
ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。

【０２８９】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。

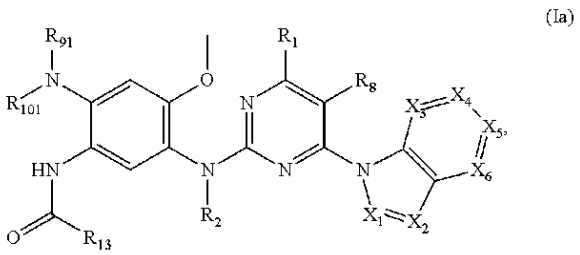
【０２９０】
ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（O）R_{13}である。

【０２９１】
ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。

【０２９２】
ある特定の実施形態では、R_8は、H又はハロゲンである。

【０２９３】
ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。

【０２９４】
ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。
【０２９５】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０２９６】
ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。
【０２９７】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：
【化８１】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、
R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０２９８】
ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

又はその薬学的に許容される塩。

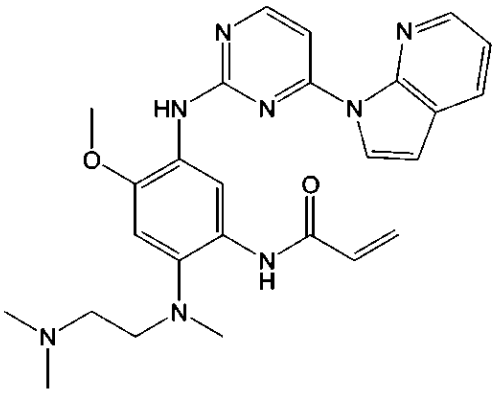
【０２９９】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０３００】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化８２】



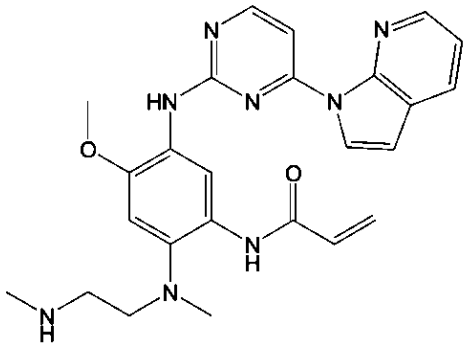
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０３０１】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化８３】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０３０２】

ある特定の実施形態では、使用は、がんを治療するためのものである。

【０３０３】

ある特定の実施形態では、使用は、脳がんを治療するためのものである。

【０３０４】

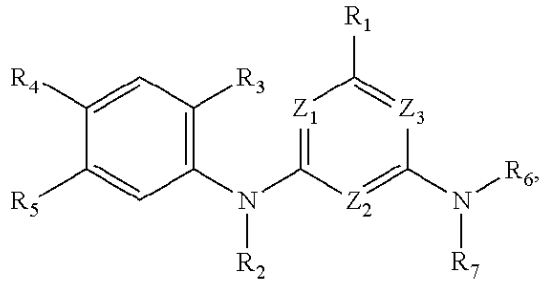
ある特定の実施形態では、使用は、神経膠芽腫を治療するためのものである。

【０３０５】

更に他の態様では、本開示は、疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、式Ｉの構造：

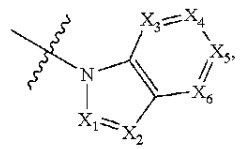
【化８４】

(I)



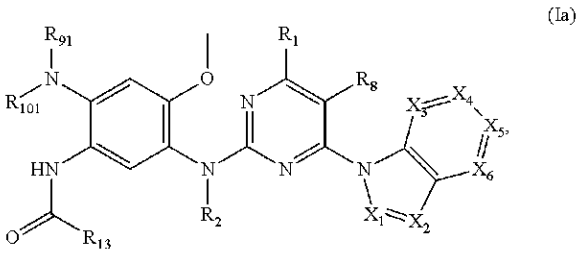
又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有し、式中、
Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３が、各々独立して、Ｎ又はＣＲ８であり、Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、
Ｒ８が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ１が、Ｈ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２、又はハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ３が、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ４が、ＮＲ９Ｒ１０であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環であり、
Ｒ９が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、
Ｒ１０が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、又は（Ｃ１Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、
あるいは、Ｒ９及びＲ１０が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各Ｒ１１が、独立して、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、又はハロゲンであり、
Ｒ５が、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３又はＣ（Ｏ）ＮＲ１２Ｒ１３であり、
Ｒ１２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ１３が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル又は（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ２から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化８５】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、
各Ｒ１５が、独立して、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、使用を提供する。

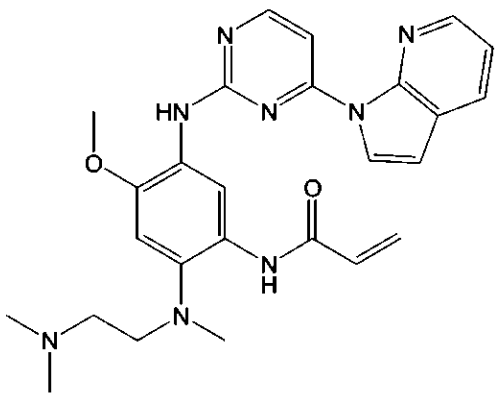
【０３０６】
ある特定の実施形態では、Z_1及びZ_2は、各々、Ｎであり、Z_3は、CR_8である。
【０３０７】
ある特定の実施形態では、R_1は、Ｈなど、Ｈ又はNH_2である。
【０３０８】
ある特定の実施形態では、R_3は、（C_1－C_4）アルコキシである。
【０３０９】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}である。
【０３１０】
ある特定の実施形態では、R_5は、$NR_{12}C$（Ｏ）R_{13}である。
【０３１１】
ある特定の実施形態では、R_{15}は、（C_1－C_6）アルキル及び（C_1－C_6）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、R_{15}は、メチル及びCF_3から選択される。
【０３１２】
ある特定の実施形態では、R_8は、Ｈ又はハロゲンである。
【０３１３】
ある特定の実施形態では、R_9は、（C_1－C_4）アルキルである。
【０３１４】
ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。
【０３１５】
ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０３１６】
ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。
【０３１７】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：
【化８６】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、
R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、
R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、
あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_1

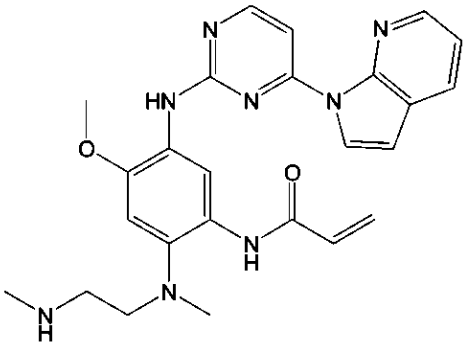
1で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。
【０３１８】
ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。
【０３１９】
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。
【０３２０】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：
【化８７】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。
【０３２１】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化８８】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０３２２】

特定の実施形態では、使用は、がんを治療するためのものである。

【０３２３】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択されるがんを治療するためのものである。

【０３２４】

ある特定の実施形態では、使用は、神経膠芽腫を治療するためのものである。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がんを治療するためのものである。

【０３２６】

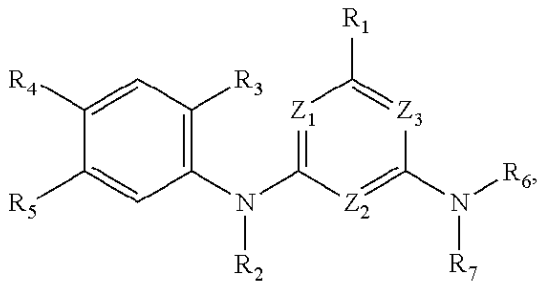
ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんＮＳＣＬＣを治療するためのものである。

【０３２７】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲの活性に関連する疾患又は状態に罹患している対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、式Ｉの構造：

【化８９】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有し、式中、

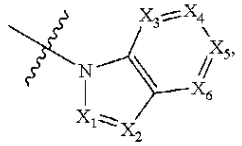
Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はCR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

R_8が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_1が、Ｈ、（C_1－C_4）アルキル、（C_1－C_4）ハロアルキル、NH_2、ＮＨ（C_1－C_4）アルキル、Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、

R_2が、Ｈ又は（C_1－C_6）アルキルであり、

Ｒ３が、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ４が、ＮＲ９Ｒ１０であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環であり、
Ｒ９が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキルであり、
Ｒ１０が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、又は（Ｃ１Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、
あるいは、Ｒ９及びＲ１０が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、
各Ｒ１１が、独立して、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ、又はハロゲンであり、
Ｒ５が、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３又はＣ（Ｏ）ＮＲ１２Ｒ１３であり、
Ｒ１２が、Ｈ又は（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり、
Ｒ１３が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル又は（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ２から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、
【化９０】



式中、
Ｘ３が、Ｎであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、及びＸ６が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ１５であり、
各Ｒ１５が、独立して、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、又はハロゲンである、使用を提供する。
【０３２８】
ある特定の実施形態では、Ｚ１及びＺ２は、各々、Ｎであり、Ｚ３は、ＣＲ８である。
【０３２９】
ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈなど、Ｈ又はＮＨ２である。
【０３３０】
ある特定の実施形態では、Ｒ３は、（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシである。
【０３３１】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、ＮＲ９Ｒ１０である。
【０３３２】
ある特定の実施形態では、Ｒ５は、ＮＲ１２Ｃ（Ｏ）Ｒ１３である。
【０３３３】
ある特定の実施形態では、Ｒ１５は、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル及び（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｒ１５は、メチル及びＣＦ３から選択される。
【０３３４】
ある特定の実施形態では、Ｒ８は、Ｈ又はハロゲンである。
【０３３５】
ある特定の実施形態では、Ｒ９は、（Ｃ１－Ｃ４）アルキルである。
【０３３６】

ある特定の実施形態では、R_{10}は、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$である。

【０３３７】

ある特定の実施形態では、R_4は、NR_9R_{10}であり、R_9及びR_{10}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０３３８】

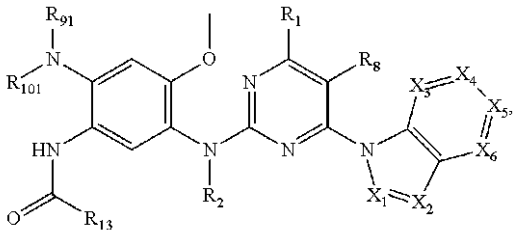
ある特定の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、Ｈであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。他の実施形態では、R_{11}は、（C_1－C_4）アルキルであり、R_{12}は、（C_1－C_6）アルキルであり、R_{13}は、（C_2－C_6）アルケニルである。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化９１】

(Ia)



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、CR_{15}であり、

R_{91}が、（C_1－C_4）アルキルであり、

R_{101}が、（C_1－C_4）アルキル－ＮＨ（C_1－C_4）アルキル又は（C_1－C_4）アルキル－Ｎ（（C_1－C_4）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_{91}及びR_{101}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０３４０】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

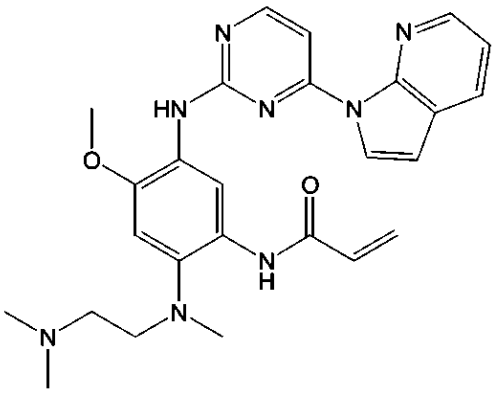
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、

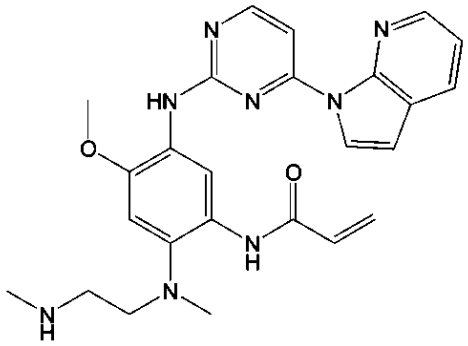
又はその薬学的に許容される塩。

【０３４１】
ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。
【０３４２】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：
【化９２】



（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。
【０３４３】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：
【化９３】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。
【０３４４】
ある特定の実施形態では、使用は、がんを治療するためのものである。
【０３４５】
ある特定の実施形態では、使用は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択されるがんを治療するためのものである。
【０３４６】
ある特定の実施形態では、使用は、神経膠芽腫を治療するためのものである。
【０３４７】
ある特定の実施形態では、使用は、肺がんを治療するためのものである。
【０３４８】
ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんＮＳＣＬＣを治療するためのもので

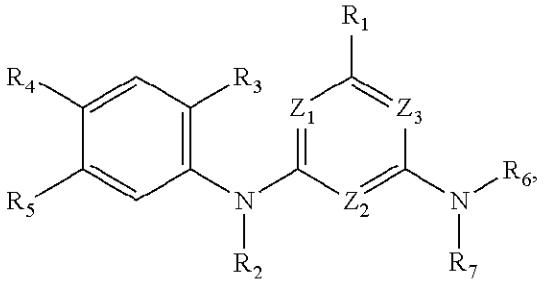
ある。

【０３４９】

更に他の態様では、本開示は、ＥＧＦＲによって媒介される疾患又は状態を治療又は低減するための化合物又はその薬学的組成物の使用であって、化合物が、式Ｉの構造：

【化９４】

(I)



又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体を有し、式中、

Z_1、Z_2、及びZ_3が、各々独立して、Ｎ又はＣR_8であり、Z_1、Z_2、及びZ_3のうちの少なくとも２つが、Ｎであり、

R_8が、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_1が、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル）$_2$、又はハロゲンであり、

R_2が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、

R_3が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルコキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、又はハロゲンであり、

R_4が、ＮR_9R_{10}であるか、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環であり、

R_9が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルであり、

R_{10}が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、又は（Ｃ$_1$Ｃ$_4$）アルキル－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル）$_2$であるか、

あるいは、R_9及びR_{10}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のR_{11}で任意に置換された５～７員の複素環を形成し、

各R_{11}が、独立して、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルコキシ、又はハロゲンであり、

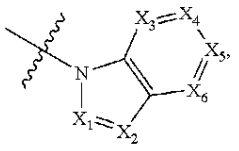
R_5が、ＮR_{12}Ｃ（Ｏ）R_{13}又はＣ（Ｏ）Ｎ$R_{12}R_{13}$であり、

R_{12}が、Ｈ又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、

R_{13}が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル又は（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニルであり、アルキル又はアルケニルが、任意に、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、及びＮＨ$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており、

R_6及びR_7が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下の式の置換基を形成し、

【化９５】



式中、

X_3が、Ｎであり、

X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、ＣＨ又はＣＲ$_{15}$であり、
各Ｒ$_{15}$が、独立して、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、又はハロゲンである、使用を提供する。

【０３５０】

ある特定の実施形態では、Ｚ$_1$及びＺ$_2$は、各々、Ｎであり、Ｚ$_3$は、ＣＲ$_8$である。

【０３５１】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_1$は、Ｈなど、Ｈ又はＮＨ$_2$である。

【０３５２】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_3$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルコキシである。

【０３５３】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_4$は、ＮＲ$_9$Ｒ$_{10}$である。

【０３５４】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_5$は、ＮＲ$_{12}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{13}$である。

【０３５５】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_{15}$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル及び（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｒ$_{15}$は、メチル及びＣＦ$_3$から選択される。

【０３５６】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_8$は、Ｈ又はハロゲンである。

【０３５７】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_9$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルである。

【０３５８】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_{10}$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル）$_2$である。

【０３５９】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_4$は、ＮＲ$_9$Ｒ$_{10}$であり、Ｒ$_9$及びＲ$_{10}$は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ$_{11}$で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

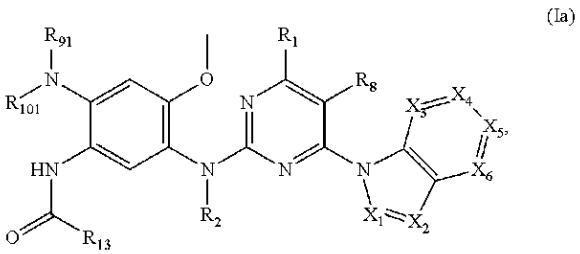
【０３６０】

ある特定の実施形態では、Ｒ$_{11}$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルであり、Ｒ$_{12}$は、Ｈであり、Ｒ$_{13}$は、（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニルである。他の実施形態では、Ｒ$_{11}$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルであり、Ｒ$_{12}$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、Ｒ$_{13}$は、（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニルである。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの化合物：

【化９６】



(Ia)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体であり、式中、
X_1、X_2、X_4、X_5、及びX_6が、各々独立して、ＣＲ$_{15}$であり、
Ｒ$_{91}$が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキルであり、

Ｒ１０１が、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル又は（Ｃ１－Ｃ４）アルキル－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ４）アルキル）２であるか、
あるいは、Ｒ９１及びＲ１０１が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１又は２個の追加のヘテロ原子を任意に含み、１つ以上のＲ１１で任意に置換された５～７員の複素環を形成する。

【０３６２】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（４－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アクリルアミド、及び
Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド、
又はその薬学的に許容される塩。

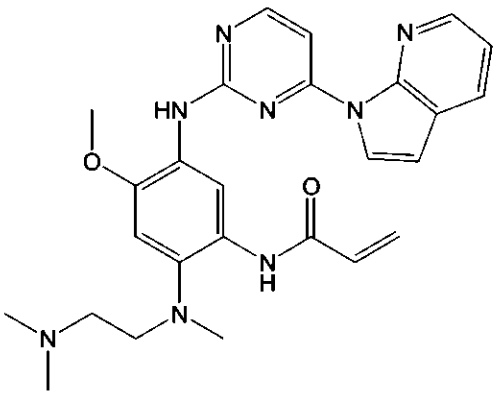
【０３６３】

ある特定の実施形態では、化合物は、Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【０３６４】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物１：

【化９７】



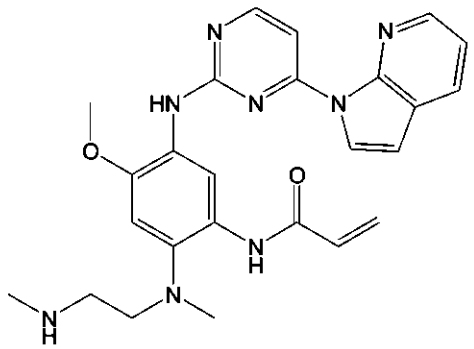
（化合物１）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０３６５】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物２：

【化９８】



（化合物２）

又はその薬学的に許容される形態若しくは同位体誘導体である。

【０３６６】

ある特定の実施形態では、使用は、がんを治療するためのものである。

【０３６７】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、皮膚がん、骨がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫から選択されるがんを治療するためのものである。

【０３６８】

ある特定の実施形態では、使用は、神経膠芽腫を治療するためのものである。

【０３６９】

ある特定の実施形態では、使用は、肺がんを治療するためのものである。

【０３７０】

ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんＮＳＣＬＣを治療するためのものである。

【０３７１】

定義

以下に、本出願を記載するために使用される様々な用語の定義を列挙する。これらの定義は、特定の場合において個別に又はより大きな群の一部として限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲の全体を通じて使用される用語に適用される。

【０３７２】

本明細書で使用される場合、「少なくとも」特定の値は、その値及びその値よりも大きい全ての値であると理解される。

【０３７３】

「含む」という用語は、組成物及び方法を定義するために使用される場合、組成物及び方法が列挙された要素を含むが、他の要素を排除しないことを意味することを意図する。「から本質的になる」という用語は、組成物及び方法を定義するために使用される場合、組成物及び方法が、列挙される要素を含み、組成物及び方法に対して任意の本質的な重要性を有する他の要素を除外することを意味するものとする。例えば、「から本質的になる」とは、明示的に列挙された薬理学的に活性な薬剤の投与を指し、明示的に列挙されていない薬理学的に活性な薬剤を除外する。から本質的になるという用語は、薬理学的に不活性（ｉｎａｃｔｉｖｅ）又は不活性（ｉｎｅｒｔ）な薬剤、例えば、薬学的に許容される賦形剤、担体、又は希釈剤を排除しない。「からなる」という用語は、組成物及び方法を定義するために使用される場合、他の成分及び実質的な方法ステップの微量な要素を除外することを意味するものとする。これらの移行用語の各々によって定義される実施形態は、本発明の範囲内にある。

【０３７４】

特に明記されない限り、又は文脈から明らかでない限り、本明細書で使用される場合、「約」という用語は、当該技術分野での通常の許容範囲内、例えば、平均の２標準偏差以内であると理解される。「約」は、明記された値の１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．１％、０．０５％、又は０．０１％以内として理解され得る。別段文脈から明確でない限り、本明細書に提供される全ての数値は、約という用語によって修正され得る。

【０３７５】

本明細書で使用される場合、開示された化合物の「投与」という用語は、本明細書で論じられるような任意の適切な製剤又は投与経路を使用して、本明細書に記載の化合物、又はそのプロドラッグ若しくは他の薬学的に許容される形態の対象への送達を包含する。

【０３７６】

「疾患」、「障害」、及び「状態」という用語は、別段示されない限り同義に使用される。

【０３７７】

「がん」又は「腫瘍」という用語は、本明細書で互換的に使用され、神経膠腫、甲状腺がん、乳がん、脳がん（例えば、神経膠芽腫）、肺がん（例えば、小細胞肺がん、非小細胞肺がん）、胃がん、胃腸間質腫瘍、膵がん、胆管がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、腎細胞がん、リンパ腫（例えば、未分化大細胞リンパ腫）、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、Ｔ細胞白血病、慢性リンパ性白血病）、多発性骨髄腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、及び結腸がん（例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸がん）などの異常な細胞増殖及び／又は増殖を伴う疾患又は障害を指す。

【０３７８】

本明細書で使用される場合、「有効量」又は「治療有効量」という用語は、以下に示されるように、疾患治療を含むがこれらに限定されない、意図される用途を果たすのに十分な本明細書に記載の化合物又は薬学的組成物の量を指す。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、その量は、がん細胞の増殖若しくは拡散、腫瘍のサイズ若しくは数、又はがんのレベル、病期、進行若しくは重症度の他の尺度の検出可能な殺傷又は阻害に対して有効である。

【０３８０】

治療有効量は、意図される用途、又は治療される対象及び疾患状態、例えば、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、並びに患者の体重及び年齢に応じて変動し得、それは、当業者によって容易に決定され得る。この用語はまた、標的細胞における特定の応答、例えば、細胞遊走の低減を誘導するであろう用量にも適用される。特定の用量は、例えば、選択された特定の化合物、対象の種及びそれらの年齢／既存の健康状態又は健康状態のリスク、従うべき投薬レジメン、疾患の重症度、それが他の薬剤と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、並びにそれが運ばれる物理的送達システムに応じて変動するであろう。

【０３８１】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ある特定の実施形態では、それぞれ、１～６個、又は１～８個の炭素原子を含有する飽和の、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。C_1－C_6アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシルラジカルが挙げられるが、これらに限定されず、C_1－C_8アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、ヘプチル、オクチルラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８２】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、ある特定の実施形態では、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する２～６個、又は２～８個の炭素原子を含有する炭化水素部分に由来する一価基を示す。二重結合は、別の基への結合点であってもな

くてもよい。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、１－メチル－２－ブテン－１－イル、ヘプテニル、オクテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０３８３】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、ある特定の実施形態では、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する２～６個、又は２～８個の炭素原子を含有する炭化水素部分に由来する一価基を示す。アルキニル基は、別の基への結合点であってもなくてもよい。代表的なアルキニル基としては、例えば、エチニル、１－プロピニル、１－ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８４】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキルラジカルを指す。

【０３８５】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、
フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどを含むがこれらに限定されない、縮合又は非縮合の１つ以上の芳香族環を有する単環式又は多環式炭素環系を指す。

【０３８６】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール環に結合したアルキル残基を指す。例としては、ベンジル、フェネチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８７】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単環式又は多環式飽和又は部分不飽和炭素環化合物に由来する一価基を示す。C_3－C_8シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、及びシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されず、C_3－C_{12}シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、及びビシクロ［２．２．２］オクチルが含まれるが、これらに限定されない。単一水素原子の除去による少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する単環式又は多環式炭素環化合物に由来する一価基も企図される。そのような基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０３８８】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、５～１０個の環原子のうちの１つの環原子が、Ｓ、Ｏ、及びＮから選択され、０、１、又は２個の環原子が、Ｓ、Ｏ、及びＮから独立して選択される追加のヘテロ原子であり、残りの環原子が、炭素である、少なくとも１個の芳香族環を有する単環式又は多環式（例えば、二環式若しくは三環式、又はそれ以上の）縮合又は非縮合ラジカル又は環系を指す。ヘテロアリールには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０３８９】

「ヘテロアラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロアリール環に結合したアルキル残基を指す。例としては、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９０】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、非芳香族３員、４員、５員、６員、若しくは７員環、又は二環式若しくは三環式基縮合若しくは非縮合系を指し、（ｉ）各環は、酸素、硫黄、及び窒素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、（ｉｉ）各５員環は、０～１個の二重結合を有し

、各６員環は、０～２個の二重結合を有し、（ｉｉｉ）窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されてもよく、（ｉｖ）窒素ヘテロ原子は、任意に四級化されてもよく、（ｖ）上記の環のいずれかがベンゼン環に縮合されてもよい。代表的なヘテロシクロアルキル基には、［１，３］ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、及びテトラヒドロフリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９１】

「アルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）を有する基を指し、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルは、先に定義されるとおりである。

【０３９２】

「ジアルキルアミノ」という用語は、構造－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）$_{2}$を有する基を指し、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルは、先に定義されるとおりである。

【０３９３】

「アシル」という用語には、カルボン酸、カルバミン酸、炭酸、スルホン酸、及びリン酸を含むが、これらに限定されない、酸に由来する残基が含まれる。例としては、脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニル、芳香族スルフィニル、脂肪族スルフィニル、芳香族ホスフェート、及び脂肪族ホスフェートが挙げられる。脂肪族カルボニルの例としては、アセチル、プロピオニル、２－フルオロアセチル、ブチリル、２－ヒドロキシアセチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９４】

本出願によれば、本明細書に記載のアリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールのうちのいずれかは、任意の芳香族基であり得る。芳香族基は、置換又は非置換であり得る。

【０３９５】

「ハル」、「ハロ」、及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される原子を指す。

【０３９６】

本明細書に記載されるように、本出願の化合物は、任意に、上記で一般的に例示される、又は本出願の特定のクラス、サブクラス、及び種によって例示されるような、１つ以上の置換基で置換され得る。「任意に置換された」という句は、「置換された又は非置換」という句と互換的に使用されることが理解されるであろう。概して、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が先行するかどうかにかかわらず、特定の置換基のラジカルでの所定の構造における水素ラジカルの置換を指す。別段指示がない限り、任意に置換された基は、基の各置換可能な位置に置換基を有してもよく、任意の所与の構造における２つ以上の位置が、特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであるか、又は異なるいずれかであってもよい。「任意に置換された」、「任意に置換されたアルキル」、「任意に置換された「任意に置換されたアルケニル」、「任意に置換されたアルキニル」、「任意に置換されたシクロアルキル」、「任意に置換されたシクロアルケニル」、「任意に置換されたアリール」、「任意に置換されたヘテロアリール」、「任意に置換されたアラルキル」、「任意に置換されたヘテロアラルキル」、「任意に置換されたヘテロシクロアルキル」、及び本明細書で使用される任意の他の任意に置換された基は、以下を含むがこれらに限定されない置換基での、その上の１、２、又は３個以上の水素原子の独立した置換によって置換された又は非置換の基を指す：－Ｆ、

－ＣＩ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、保護ヒドロキシ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、保護アミノ、

－ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、

－ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨ－アリール、－ＮＨ－ヘテロアリール、

－ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、
－ジアルキルアミノ、－ジアリールアミノ、－ジヘテロアリールアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、
－Ｏ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－Ｏ－Ｃ３－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－Ｏ－アリール、－Ｏ－ヘテロアリール、
－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、
－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、
－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、
－Ｃ（Ｏ）－ヘテロシクロアルキル、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＣＯＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、
－ＣＯＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＣＯＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、
－ＣＯＮＨ－アリール、
－ＣＯＮＨ－ヘテロアリール、－ＣＯＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＯＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、
－ＯＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＯＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＯＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、
－ＯＣＯ$_{2}$－アリール、－ＯＣＯ$_{2}$－ヘテロアリール、－ＯＣＯ$_{2}$－ヘテロシクロアルキル、－ＯＣＯＮＨ$_{2}$、
－ＯＣＯＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＯＣＯＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＯＣＯＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、
－ＯＣＯＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＯＣＯＮＨ－アリール、－ＯＣＯＮＨ－ヘテロアリール、
－ＯＣＯＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、
－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣＯ$_{2}$－アリール、
－ＮＨＣＯ$_{2}$－ヘテロアリール、－ＮＨＣＯ$_{2}$－ヘテロシクロアルキル、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロアリール、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、
－ＮＨＣ（ＮＨ）－アリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）－ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、
－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アリール、

－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロアリール、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨヘテロシクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクロアルキル－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－アリール、
－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－ＮＨＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＳＯ$_{2}$－アリール、
－ＮＨＳＯ$_{2}$－ヘテロアリール、－ＮＨＳＯ$_{2}$－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－アリール、
－アリールアルキル、－ヘテロアリール、－ヘテロアリールアルキル、－ヘテロシクロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、－メトキシメトキシ、－メトキシエトキシ、－ＳＨ、－Ｓ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｓ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－Ｓ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$－アルケニル、－Ｓ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－Ｓ－アリール、－Ｓ－ヘテロアリール、－Ｓ－ヘテロシクロアルキル、又はメチルチオメチル。

【０３９７】

アリール、ヘテロアリール、アルキルなどは、更に置換され得ることが理解される。

【０３９８】

本明細書における「ＥＧＦＲ」という用語は、上皮成長因子受容体キナーゼを指す。

【０３９９】

本明細書における「ＨＥＲ」又は「Ｈｅｒ」という用語は、ヒト上皮成長因子受容体キナーゼを指す。

【０４００】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の治療のレシピエントである、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含むが、これらに限定されない任意の動物（例えば、哺乳動物）を指す。したがって、対象は、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモットなどを指す。好ましくは、対象は、ヒトである。対象がヒトである場合、対象は、本明細書では患者と呼ばれ得る。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ変異を有する。他の実施形態では、対象は、Ｔ７９０Ｍ　ＥＧＦＲ変異を有する。他の実施形態では、対象は、エクソン１９　ＥＧＦＲ変異における欠失を有する。いくつかの実施形態では、対象は、Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ　ＥＧＦＲ変異を有する。

【０４０１】

「治療する」、「治療すること」、及び「治療」とは、疾患及び／又はその付随する症状を緩和又は軽減する方法を指す。

【０４０２】

本明細書で使用される場合、開示される化合物の「薬学的に許容される形態」には、開示される化合物の薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、異性体、プロドラッグ、及び同位体標識された誘導体が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、「薬学的に許容される形態」には、開示される化合物の薬学的に許容される塩、エステル、異性体、プロドラッグ、及び同位体標識された誘導体が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、「薬学的に許容される形態」には、開示される化合物の薬学的に許容される塩、エステル、立体異性体、プロドラッグ、及び同位体標識された誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【０４０３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしでのヒト及び下等動物の組織

との接触における使用に適切であり、合理的な利益／リスク比に見合った、本出願のプロセスによって形成される化合物の塩を指し、しかしながら、薬学的に許容されない塩は、薬学的に許容される塩の本明細書に記載の化合物の調製において有用であり得る。薬学的に許容される塩は、当該技術分野で既知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ ａｌ．は、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，６６：１－１９（１９７７）において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、本出願の化合物の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、又は遊離塩基官能基を適切な有機酸と反応させることなどによって個別に調製され得る。化合物が酸性である場合、適切な「薬学的に許容される塩」は、無機及び有機の塩基を含む薬学的に許容される非毒性の塩基から調製される塩を指す。無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（ｍａｎｇａｎｉｃ）、マンガン（ｍａｎｇａｎｏｕｓ）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が挙げられる。特定の実施形態としては、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、及びナトリウム塩が挙げられる。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩としては、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ^{1}－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミントリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩が挙げられる。化合物が塩基性である場合、塩は、無機及び有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸から調製され得る。そのような酸としては、酢酸塩、酢酸、酸クエン酸塩、酸リン酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸、安息香酸塩、臭化物、重硫酸塩、重酒石酸塩、カンファースルホン酸、塩化物、クエン酸塩、クエン酸、エタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ギ酸塩、フマル酸塩、フマル酸、ゲンチシネート（ｇｅｎｔｉｓｉｎａｔｅ）、グルコン酸塩、グルコン酸、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化物、イセチオン酸、イソニコチン酸塩、乳酸塩、乳酸、マレイン酸塩、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸塩、粘液酸、硝酸塩、硝酸、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸、パモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））、パントテン酸、パントテン酸塩、リン酸塩、リン酸、糖酸塩、サリチル酸塩、コハク酸、コハク酸塩、硫酸、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸（ＴｓＯＨ）などが挙げられる。特定の実施形態は、ＴｓＯＨ、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及び酒石酸を含む。

【０４０４】

薬学的に許容される塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸で、又はイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって、形成されたアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が含まれるが、これらに限定されない。他の薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フ

ェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。更なる薬学的に許容される塩は、適切な場合、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、並びにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンを含む。

【０４０５】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容されるエステル」という用語は、インビボで加水分解し、ヒトの体内で容易に分解して親化合物又はその塩を残すものを含む、本出願のプロセスによって形成される化合物のエステルを指す。そのようなエステルは、本明細書で定義されるプロドラッグとして作用し得る。適切なエステル基は、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸、及びアルカン二酸から誘導されるものを含み、各アルキル又はアルケニル部分は、有利には６個以下の炭素原子を有する。薬学的に許容されるエステルには、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルフィン酸、スルホン酸、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。特定のエステルの例には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、アクリル酸、及びエチルコハク酸が含まれるが、これらに限定されない。エステルは、親化合物のヒドロキシ又はカルボン酸基とともに形成され得る。

【０４０６】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などありでのヒト及び下等動物の組織との接触における使用に適切であり、合理的な利益／リスク比に見合い、それらの意図された使用、並びに可能な場合、本出願の化合物の両性イオン形態に有効である、本出願のプロセスによって形成される化合物のプロドラッグを指す。本明細書で使用される「プロドラッグ」は、本出願の式によって描写される任意の化合物を得るように代謝手段によって（例えば、加水分解によって）インビボで変換可能である化合物を意味する。プロドラッグの様々な形態は、例えば、Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（ｅｄ．），Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ（１９８５）、Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄ．），Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．４，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ（１９８５）、Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄ）．“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５，１１３－１９１（１９９１）、Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８：１－３８（１９９２）、Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７：２８５ ｅｔ ｓｅｑ．（１９８８）、Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｓｔｅｌｌａ（ｅｄｓ．）Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９７５）、及びＢｅｒｎａｒｄ Ｔｅｓｔａ ＆ Ｊｏａｃｈｉｍ Ｍａｙｅｒ，“Ｈｙｄｒｏｌｙｓｉｓ Ｉｎ Ｄｒｕｇ Ａｎｄ Ｐｒｏｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ：Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，”Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｌｔｄ．（２００２）において論じられている。プロドラッグは、対象に投与されたときに不活性であり得るが、インビボで、例えば、加水分解（例えば、血液中での加水分解）によって活性化合物に変換される。ある特定の場合では、プロドラッグは、親化合物よりも改善された物理的特性及び／又は送達特性を有する。プロドラッグは、対象に投与された場合（例えば、経口投与後の血液への増強された吸収を可能にすることによって）、又は親化合物に対して目的の生物学的区画（例えば、脳又はリンパ系）

への送達を増強する、化合物のバイオアベイラビリティを増加させることができる。例示的なプロドラッグとしては、親化合物に対して、水溶性又は腸管膜をとおる活性輸送が増強された開示された化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグ化合物は、多くの場合、哺乳動物生物における溶解性、組織適合性、又は遅延放出の利点を提供する（例えば、Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．，Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（１９８５），ｐｐ．７－９，２１－２４（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ）を参照されたい。プロドラッグの考察は、Ｈｉｇｕｃｈｉ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，”Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌ．１４、及びＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７において提供されており、これらの両方が、参照により全体が本明細書に援用される。プロドラッグの例示的な利点には、親化合物と比較して生理学的ｐＨでの非経口投与のための水溶性の増強などのその物理的特性、又は消化管からの吸収を高めることができること、又は長期保存のための薬物安定性を高めることができることが含まれ得るが、これらに限定されない。

【０４０７】

本出願はまた、本出願の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含有する薬学的組成物、及びこれを投与することによって障害を治療する方法を包含する。例えば、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ、又はカルボン酸基を有する本出願の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグは、アミノ酸残基、又は２つ以上（例えば、２つ、３つ、又は４つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖がアミド又はエステル結合を介して本出願の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ、又はカルボン酸基に共有結合している化合物を含む。アミノ酸残基は、これらに限定されないが、一般的には３文字の記号で指定される２０個の天然に存在するアミノ酸を含み、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、３－メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ－アラニン、ガンマ－アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンも含む。追加のタイプのプロドラッグも包含される。例えば、遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化することができる。遊離ヒドロキシ基は、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１９９６，１９，１　１５に概説されるように、ヘミコハク酸塩、リン酸エステル、ジメチルアミノ酢酸塩、及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含むが、これらに限定されない基を使用して誘導体化され得る。ヒドロキシ及びアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれ、ヒドロキシ基の炭酸塩プロドラッグ、スルホン酸エステル、及び硫酸エステルも含まれる。アシル基が、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基を含むが、これらに限定されない基で任意に置換された、アルキルエステルであり得るか、又はアシル基が、上記のアミノ酸エステルである、（アシルオキシ）メチル及び（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化も包含される。この種類のプロドラッグは、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９６，３９，１０に記載される。遊離アミンはまた、アミド、スルホンアミド、又はホスホンアミドとして誘導体化することができる。これらのプロドラッグ部分の全ては、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基を含むが、これらに限定されない基を組み込み得る。

【０４０８】

本出願によって想定される置換基及び変数の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書で詳述される目的（例えば、対象への治療的又は予防的投与、治療製品への製剤、治療的化合物の製造における使用のための中間体、単離可能又は貯蔵可能な中間化合物、治療薬に応答する疾患又は状態の治療）のために有用である十分な期間にわたって化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【０４０９】

本出願はまた、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容されるエステル、塩若しくはプロドラッグを、薬学的に許容される担体とともに含む薬学的組成物を使用する方法も提供する。

【０４１０】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容される」賦形剤、担体、又は希釈剤という用語は、ある臓器又は身体の一部から別の臓器又は身体の一部へと主題の薬剤を運ぶか、又は輸送することに関与する、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクルを指す。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害ではないという意味で「許容される」ことでなければならない。薬学的に許容される担体としての機能し得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、ブドウ糖、及びショ糖などの糖類；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース、並びにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びセルロースアセテートなどのその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；並びに薬学的製剤に用いられる他の非毒性の適合性材料が挙げられる。ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレンオキシド－ポリプロピレンオキシドコポリマーなどの湿潤剤、乳化剤及び滑沢剤、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【０４１１】

適切な担体、希釈剤及び賦形剤は、当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などの材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤、又は賦形剤は、本明細書に記載の化合物が製剤化される手段及び目的に依存する。溶媒は、概して、哺乳動物に投与するのに安全であると当業者によって認識される（ＧＲＡＳ－一般的に安全であると認識される）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒などの非毒性水性溶媒である。適切な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ３００）など、及びそれらの混合物が挙げられる。製剤はまた、１つ以上の緩衝剤、安定化剤、抗接着剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、吸着剤、コーティング剤（例えば、腸溶性又は徐放性）防腐剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、及び薬剤（すなわち、本明細書に記載の化合物又はその薬学的組成物）の優雅な体裁を提供するか、又は医薬品（すなわち、薬剤）の製造を助けるための他の既知の添加剤などの他の種類の賦形剤も含み得る。

【０４１２】

別の態様では、本出願は、式（Ｉ）の１つ以上の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体から選択されるＥＧＦＲ活性を阻害することができる化合物と、がんの治療における使用のための指示書と、を含むキットを提供する。

【０４１３】

式（Ｉ）の化合物及びそれらの合成方法は、米国特許第１０，２６６，５１７号に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０４１４】

別の態様は、本明細書に描写される式のうちのいずれかの同位体標識された化合物である。そのような化合物は、化合物に導入される放射性であってもなくてもよい１つ以上の同位体原子（例えば、^{3}Ｈ、^{2}Ｈ、^{14}Ｃ、^{13}Ｃ、^{18}、^{35}Ｓ、^{32}Ｐ、^{125}Ｉ、及び

１３１Ｉ）を有する。そのような化合物は、薬物代謝研究及び診断、並びに治療用途に有用である。

【０４１５】

本開示は、本明細書に開示される化合物の塩及びそれらの薬学的組成物を包含する。本開示の化合物の塩は、酸と、アミノ官能基などの化合物の塩基性基との間、又は塩基と、カルボキシル官能基などの化合物の酸性基との間で形成され得る。他の実施形態によれば、化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。本出願の化合物は、化合物の遊離塩基形態を薬学的に許容される無機又は有機酸と反応させることによって、薬学的に許容される酸付加塩として調製することができる。代替的に、本出願の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、遊離酸形態の化合物を薬学的に許容される無機又は有機塩基と反応させることによって調製することができる。

【０４１６】

代替的に、本出願の化合物の塩形態は、出発材料又は中間体の塩を使用して調製することができる。

【０４１７】

本出願の化合物の遊離酸又は遊離塩基形態は、それぞれ対応する塩基付加塩又は酸付加塩形態から調製することができる。例えば、酸付加塩形態の本出願の化合物は、適切な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することによって、対応する遊離塩基に変換され得る。塩基付加塩形態の本出願の化合物は、適切な酸（例えば、塩酸など）で処理することによって、対応する遊離酸に変換することができる。

【０４１８】

本出願の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に既知の方法によって調製され得る（例えば、更なる詳細については、Ｓａｕｌｎｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９４），Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　ａｎｄ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌ．４，ｐ．１９８５を参照されたい）。例えば、適切なプロドラッグは、本出願の非誘導体化化合物を適切なカルバミル化剤（例えば、１，１－アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、炭酸パラニトロフェニルなど）と反応させることによって調製することができる。

【０４１９】

本発明の化合物は、以下の合成スキームによって部分的に記載される、有機合成の技術分野で既知の方法によって調製され得る。以下に記載されるスキームにおいて、感受性又は反応性基のための保護基は、必要な場合、一般的な化学の原理に従って用いられることが十分に理解されよう。本出願の化合物の保護された誘導体は、当業者に知られている手段により作製することができる。保護基の作成及びそれらの除去に適用可能な技術の詳細な説明は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，３ｒｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９９９に見出され得る。これらの基は、当業者に容易に明らかである方法を使用して、化合物合成の好都合な段階で除去され得る。選択プロセス、並びに反応条件及びそれらの実行順序は、本明細書に記載の化合物の調製と一致するものとする。

【０４２０】

本明細書に記載される化合物は、市販の出発材料から作製されてもよく、あるいは、既知の有機、無機及び／又は酵素プロセスを使用して合成されてもよい。

【０４２１】

本出願で使用される全ての略語は、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃによる「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」若しくはＭＥＲＣＫ　＆　Ｃｏ．，ＩｎｃよるＭＥＲＣＫ　ＩＮＤＥＸ、又はＡｌｄｒｉｃｈなどの化学品ベンダーによる他の化学書若しくは化学品カタログにおいて見出されるか、あるいは当該技術分野で既知の使用法に従う。

【０４２２】

本明細書に記載の化合物の合成は、本明細書に開示される例示的な合成及び実施例を参照することにより、当業者の合成化学者によって容易に達成され得る。そのような方法は、本明細書に記載の化合物を合成するために、対応する重水素化試薬及び任意に他の同位体含有試薬及び／又は中間体を利用して、又は同位体原子を化学構造に導入するための当該技術分野で既知の標準的な合成プロトコルを呼び出して実施され得る。

【０４２３】

合成された化合物は、反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、又は再結晶化などの方法によって更に精製することができる。当業者によって理解され得るように、本明細書における式を有する化合物を合成する更なる方法は、当業者には明らかであろう。追加的に、所望の化合物を得るために、様々な合成ステップが交互の配列又は順序で行われ得る。加えて、本明細書に描写される溶媒、温度、反応時間などは、例示のみを目的とするものであり、当業者は、反応条件を変えることにより、本出願の所望の架橋大環状生成物を生成することができることを認識するであろう。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成化学変換及び保護基方法論（保護及び脱保護）は、当該技術分野で既知であり、例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｄ．Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９１）、Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）、及びＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）、並びにこれらの後続版に記載されるものなどを含む。

【０４２４】

本発明の化合物は、それらの調製の後、好ましくは、単離され、精製されて、９５重量％以上の量（「実質的に純粋な」）を含有する組成物を得、次いで、本明細書に記載されるように使用又は製剤化される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、９９％超の純度である。

【０４２５】

本明細書で使用される場合、「単離された」又は「実質的に単離された」分子（ポリペプチド又はポリヌクレオチドなど）という用語は、天然よりも高い濃度で存在するように操作されているか、又はその天然環境から取り出されている分子である。例えば、主題の抗体は、天然に関連している非主題の抗体物質の少なくとも１０％、又は２０％、又は４０％、又は５０％、又は７０％、又は９０％が除去された場合、単離されているか、精製されているか、実質的に単離されているか、又は実質的に精製されている。例えば、生きている動物に天然に存在するポリヌクレオチド又はポリペプチドは「単離」されていないが、自然状態の共存物質から分離された同じポリヌクレオチド又はポリペプチドは「単離」されている。更に、ベクターに含有される組換えＤＮＡ分子は、本発明の目的のために単離されたものとみなされる。単離されたＲＮＡ分子には、ＤＮＡ及びＲＮＡ分子のインビボ又はインビトロＲＮＡ複製生成物が含まれる。単離された核酸分子には、合成的に生成された分子が更に含まれる。追加的に、組換え宿主細胞に含まれるベクター分子も単離されている。したがって、全ての「単離された」分子が「精製されている」必要はない。

【０４２６】

本明細書で使用される場合、「精製された」という用語は、分子に関して使用される場合、精製される分子の濃度が、その天然環境、又はそれが生成、発見、又は合成された環境においてそれに関連する分子に対して増加したことを意味する。天然に関連する分子には、タンパク質、核酸、脂質、及び糖が含まれるが、概して、精製される分子の完全性を維持するか、又は精製を容易にするために添加される水、緩衝液、及び試薬は含まれない。この定義によれば、物質は、その汚染物質に対して考慮する場合、５％以上、１０％以

上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、９５％以上、９８％以上、９９％以上、又は１００％純粋であり得る。

【０４２７】

本発明のいくつかの態様は、対象におけるＥＧＦＲの活性を阻害する方法であって、対象に、有効量の少なくとも１つの本明細書に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法を含む。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物は、１つ以上の変異を含有するＥＧＦＲの活性を阻害することができる。いくつかの実施形態では、変異型ＥＧＦＲは、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７１８Ｑ、Ｌ８４４Ｙ、Ｌ８５８Ｒ、及びＤｅｌから選択される１つ以上の変異を含有する。いくつかの実施形態では、変異型ＥＧＦＲは、変異の組み合わせを含有し、組み合わせは、Ｄｅｌ／Ｌ７１８Ｑ、Ｄｅ１／Ｌ８４４Ｙ、Ｄｅｌ／Ｔ７９０Ｍ、Ｄｅ１／Ｔ７９０Ｍ／Ｌ７１８Ｑ、Ｄｅ１／Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８４４Ｙ、Ｌ８５８Ｒ／Ｌ７１８Ｑ、Ｌ８５８Ｒ／Ｌ８４４Ｙ、Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ、及びＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｌ７１８Ｑから選択される。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、Ｔ７９０Ｍ変異である。他の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、エクソン１９における欠失である。特定の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ変異である。

【０４２９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物は、１つ以上の変異を含有するＥＧＦＲの活性を阻害することができるが、野生型ＥＧＦＲの活性には影響を与えない。

【０４３０】

野生型ＥＧＦＲではなく、本明細書に記載されるものなどの、１つ以上の変異を含有するＥＧＦＲの阻害は、がん及び転移、炎症、関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚関連障害、肺障害、心血管疾患、虚血、神経変性障害、肝疾患、胃腸障害、ウイルス性及び細菌性感染症、中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、並びに末梢神経障害を含むが、これらに限定されない疾患の治療、予防、又は改善に対する新規アプローチを提供する。

【０４３１】

いくつかの実施形態では、薬剤耐性ＥＧＦＲ変異型は、Ｄｅｌ及びＬ８５８Ｒなどの感作変異を含む。

【０４３２】

いくつかの実施形態では、本出願は、感作変異を有するが、薬物耐性変異を有さないＥＧＦＲ変異型に対して、（例えば、ＩＣ５０によって測定されるように）１０倍未満の効力の差で、感作変異（例えば、Ｄｅｌ及びＬ８５８Ｒ）及び薬物耐性変異（例えば、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７１８Ｑ、及びＬ８４４Ｖ）を有する薬物耐性ＥＧＦＲ変異型のキナーゼ活性を阻害する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、効力の差は、約９倍、８倍、７倍、６倍、５倍、４倍、３倍、又は２倍未満である。

【０４３３】

いくつかの実施形態では、本開示は、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７１８Ｑ、Ｌ８４４Ｙ、Ｌ８５８Ｒ、Ｄｅｌ、又はそれらの組み合わせなどの、本明細書に記載の１つ以上の変異を含有するＥＧＦＲの活性の阻害で、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ＷＺ４００２、ＨＫＩ－２７２、ＣＬ－３８７，７８５、及びＡＺＤ９２９１を含むが、これらに限定されない１つ以上の既知のＥＧＦＲ阻害剤よりも強力である化合物を提供する。例えば、化合物は、本明細書に記載の１つ以上の変異を含有するＥＧＦＲの活性の阻害で、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ＷＺ４００２、ＨＫＩ－２７２、ＣＬ－３８７，７８５、及びＡＺＤ９２９１よりも（例えば、ＩＣ５０によって測定されるように）少なくとも約２倍、３倍、５倍、ｌＯ倍、２５倍、５０倍、又は約ｌ００倍強力であり得る。他の

実施形態では、本出願は、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７１８Ｑ、Ｌ８４４Ｙ、Ｌ８５８Ｒ、Ｄｅｌ、又はそれらの組み合わせなどの、本明細書に記載の１つ以上の変異を含有するＥＧＦＲの活性の阻害で、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ＷＺ４００２、ＨＫＩ－２７２、ＣＬ－３８７，７８５、及びＡＺＤ９２９１を含むが、これらに限定されない１つ以上の既知のＥＧＦＲ阻害剤よりも効力が低い化合物を提供する。

【０４３４】

化合物の効力は、ＩＣ５０値によって決定され得る。実質的に同様の条件下で決定された場合、より低いＩＣ５０値を有する化合物は、より高いＩＣ５０値を有する化合物に対して、より強力な阻害剤である。いくつかの実施形態では、実質的に同様の条件は、野生型ＥＧＦＲ、変異型ＥＧＦＲ、又はそれらのいずれかの断片を発現する３Ｔ３細胞においてＥＧＦＲ依存性リン酸化レベルを決定することを含む。

【０４３５】

ＥＧＦＲ感作変異は、限定なしに、Ｌ８５８Ｒ、Ｇ７１９Ｓ、Ｇ７１９Ｃ、Ｇ７１９Ａ、Ｌ８６１Ｑ、エクソン１９における欠失、及び／又はエクソン２０における挿入を含む。薬物耐性ＥＧＦＲ変異型は、限定なしに、Ｔ７９０Ｍ、Ｔ８５４Ａ、Ｌ７１８Ｑ、又はＤ７６１Ｙを含む薬物耐性変異を有し得る。

【０４３６】

ＥＧＦＲ活性に対する効果を測定する代替方法は、ＥＧＦＲリン酸化をアッセイすることである。野生型又は変異型（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ，Ｄｅ１／Ｔ７９０Ｍ，Ｄｅｌ／Ｔ７９０Ｍ／Ｌ　７１８Ｑ，ｏｒ　Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｌ７１８Ｑ）ＥＧＦＲは、ＮＩＨ－３Ｔ３細胞（通常は内因性ＥＧＦＲを発現しない）にトランスフェクトされ得、ＥＧＦＲリン酸化を阻害する（上記の濃度を使用した）阻害剤の能力がアッセイされ得る。細胞は、増加する濃度の阻害剤に６時間曝露され、ＥＧＦＲで１０分間刺激される。ＥＧＦＲリン酸化に対する効果は、ホスホ特異的（Ｙ１０６８）ＥＧＦＲ抗体を使用したウエスタンブロッティングによってアッセイされる。

【０４３７】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象においてＥＧＦＲによって媒介される疾患を治療する方法であって、対象に、有効量の少なくとも１つの本明細書に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法を提供する。上に開示される態様のいくつかの実施形態では、ＥＧＦＲによって媒介される疾患は、がんである。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、本発明は、肺がんを治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）を治療する方法を提供する。

【０４３９】

哺乳動物に、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物を投与することは、任意の適切な送達方法を含む。特定の患者にとって最も適切な投与手段は、治療される疾患若しくは状態の性質及び重症度、又は使用される治療の性質、並びに活性化合物の性質に依存する。化合物若しくはその薬学的に許容される形態（例えば、塩）、又は本明細書に記載の薬学的組成物を哺乳動物に投与することは、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態（例えば、塩）、又は薬学的組成物を、哺乳動物に、局所的、経腸、非経口、経皮、経粘膜、吸入を介して、大槽内、硬膜外、膣内、静脈内、筋肉内、皮下、皮膚内、又は硝子体内投与することを含む。本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物を哺乳動物に投与することはまた、哺乳動物の体の内部又は表面上で本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物に代謝される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物を、哺乳動物に、局所的、経腸、非経口、経皮、経粘膜、吸入を介して、大槽内、硬膜外、膣内、静脈内、筋肉内、皮下、皮膚内、又は硝子体内投与す

ることを含む。

【０４４０】

したがって、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物は、不活性希釈剤又は吸収可能な食用担体などの薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて、例えば、経口で全身投与され得る。これらは、ハード又はソフトシェルゼラチンカプセルに封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、又は患者の食事の食品に直接組み込まれてもよい。経口治療投与の場合、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物は、１つ以上の賦形剤と組み合わせられ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、又はウエハなどの形態で使用され得る。そのような組成物及び調製物は、少なくとも約０．１％の活性化合物を含有する必要がある。組成物及び調製物の割合は、もちろん変化してよく、所与の単位剤形の重量の約２～約６０％であり得る。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、効果的な投与量レベルが得られるような量であり得る。

【０４４１】

非経口注射用の組成物は、薬学的に許容される滅菌水性若しくは非水性溶液、分散物、懸濁液、又はエマルジョン、及び使用の直前に滅菌注射可能溶液又は分散物に再構築するための滅菌粉末を含む。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロース及びそれらの適切な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）、並びにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料を使用することによって、分散物の場合には必要とされる粒子サイズを維持することによって、及び界面活性剤を使用することによって維持され得る。

【０４４２】

これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントも含有し得る。微生物の活動の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの様々な抗菌剤及び抗真菌剤を含めることによって確実となり得る。また、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含めることが望ましい場合もある。モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることにより、注射可能な薬剤形態の長期吸収がもたらされ得る。

【０４４３】

本発明の化合物はまた、リポソームの形態で投与され得る。当該技術分野で知られるように、リポソームは、概して、リン脂質又は他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒体に分散された単層又は多層の水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができる任意の非毒性で、生理学的に許容され、代謝可能な脂質が使用され得る。リポソーム形態の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤などを含有し得る。好ましい脂質は、天然及び合成の両方のリン脂質及びホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを形成する方法は、当該技術分野で既知である。例えば、Ｐｒｅｓｃｏｔｔ，Ｅｄ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌｕｍｅ ＸＩＶ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（１９７６），ｐ．３３ ｅｔ ｓｅｑを参照されたい。

【０４４４】

本明細書に記載の化合物の有用な投与量は、動物モデルにおけるそれらのインビトロ活性、及びインビボ活性を比較することによって決定され得る。マウス及び他の動物における有効投与量をヒトに外挿する方法は当該技術分野において既知であり、例えば、参照により本明細書に援用される米国特許第４，９３８，９４９号を参照されたい。

【０４４５】

療における使用に必要な本明細書に記載の化合物の量は、選択される特定の塩だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、並びに患者の年齢及び状態によっても変化し得、最終的には担当医師又は臨床医の裁量により得る。概して、ヒト又は他の哺乳動物宿主に

単回又は分割用量で投与される本発明の組成物の１日の総用量は、例えば、１日当たり約０．１～約２０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５～約５ｍｇ／ｋｇ体重、約５～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の量であり得る。いくつかの実施形態では、５ｍｇ／ｋｇ以下の用量が適切であり得る。所望の用量は、単回用量で、又は適切な間隔で投与される分割用量として、都合よく提示されてもよい。本明細書に記載の化合物は、単位投与形態で都合よく投与されてもよく、例えば、単位投与形態当たり約２５ｍｇ～約５００ｍｇ、約５０ｍｇ～約３００ｍｇ、又は約１００ｍｇ～約２５０ｍｇの活性成分を含有する。

【０４４６】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒が含まれる。そのような固体剤形では、本明細書に記載の化合物又はその誘導体は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性な慣用の賦形剤（又は担体）、又は（ｉ）充填剤若しくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、（ｉｉ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシア、（ｉｉｉ）保湿剤、例えば、グリセロール、（ｉｖ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（ｖ）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、（ｖｉ）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、（ｖｉｉ）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、（ｖｉｉｉ）吸着剤、例えば、カオリン及びベントナイト、並びに（ｉｘ）潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、又はそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。同様の種類の固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖などの賦形剤及び高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒などの固形剤形は、腸溶性コーティング及び当該技術分野で既知の他のものなどのコーティング及びシェルを使用して調製され得る。

【０４４７】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルを含む。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、又はこれらの物質の混合物など、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有し得る。そのような不活性希釈剤に加えて、組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、又は芳香剤などの追加の薬剤も含み得る。

【０４４８】

注射又は注入のための例示的な医薬剤形は、滅菌水溶液若しくは分散液、又は滅菌注射液若しくは注入可能な溶液若しくは分散液を即時調製するために適合される活性成分を含む滅菌粉末を含み得る。全ての場合では、最終剤形は、無菌で、流動性で、製造及び保存条件下で安定である必要がある。滅菌注射溶液は、必要に応じて、上に列挙される様々な他の成分とともに、適切な溶媒に、必要とされる量の活性化合物を組み込み、その後、濾過滅菌することによって調製され得る。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥技術であり、予め滅菌濾過した溶液中に存在する活性成分に加えて任意の追加の所望の成分の粉末を得る。

【０４４９】

本明細書に開示される材料、組成物、及び構成要素は、開示される方法及び組成物に使用され得るか、それらと併用して使用され得るか、その準備に使用され得るか、又はそれ

らの生成物である。これらの材料の組み合わせ、サブセット、相互作用、群などが開示される場合、これらの化合物の各様々な個々の及び集合的な組み合わせ及び並び替えの具体的な参照が明示的に開示されない場合があるが、各々が本明細書に具体的に企図及び説明されることが理解される。例えば、ある方法が開示され、論じられ、その方法に含まれる多数の分子に対して行われ得る多数の修飾が論じられる場合、特に反対が示されていない限り、その方法のありとあらゆる組み合わせ及び順列、並びに可能な修飾が明確に企図される。同様に、これらの任意のサブセット又は組み合わせも具体的に企図され、開示される。この概念は、開示の組成物を使用する方法におけるステップを含むがこれに限定されない、この開示の全ての態様に適用される。したがって、実施することができる様々な追加ステップが存在する場合、これらの追加ステップの各々は、開示の方法の任意の特定の方法ステップ又は方法ステップの組み合わせで実施することができること、及びそのような組み合わせ又は組み合わせのサブセットの各々が具体的に企図され、開示されていると考えられるべきであることが理解される。

【０４５０】

開示される方法は、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物を含むキット、及び、細胞又は対象に、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物を投与することを説明することができる説明書を含み得る。これは、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物を細胞又は対象に投与する前に、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は薬学的組成物を溶解又は懸濁するための（滅菌などの）溶媒を含むキットなど、当業者に既知のキットの他の実施形態を含むと解釈されるべきである。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトであり得る。

【０４５１】

本出願の化合物は、溶媒和物（例えば、水和物）として、本出願のプロセス中に好都合に調製又は形成され得る。本出願の化合物の水和物は、ダイオキシン、テトラヒドロフラン、又はメタノールなどの有機溶媒を使用して、水性／有機溶媒混合物からの再結晶化によって便利に調製することができる。

【０４５２】

本明細書の方法において有用な酸及び塩基は、当該技術分野において知られている。酸触媒は、任意の酸性化学物質であり、本質的には無機（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、三塩化アルミニウム）又は有機（例えば、カンファースルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸、イッテルビウムトリフレート）であり得る。酸は、化学反応を促進するために触媒量又は化学量論量のいずれかで有用である。塩基は、任意の塩基性化学物質であり、本質的には無機（例えば、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム）又は有機（例えば、トリエチルアミン、ピリジン）であり得る。塩基は、化学反応を促進するために触媒量又は化学量論量のいずれかで有用である。

【０４５３】

加えて、ある特定の実施形態では、本出願の化合物のうちのいくつかは、１つ以上の二重結合、又は１つ以上の不斉中心を有する。そのような化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、及びシス－若しくはトランス－又はＥ－若しくはＺ－二重異性形態、及び絶対立体化学の観点から、アミノ酸について（Ｒ）－若しくは（Ｓ）－として、又は（Ｄ）－又は（Ｌ）－として定義され得る他の立体異性形態として生じ得る。それらの化合物の全てのそのような異性形態は、本出願に明示的に含まれる。光学異性体は、本明細書に記載される手順によって、又はラセミ混合物を分割することによって、それらのそれぞれの光学活性前駆体から調製され得る。分割は、分割剤の存在下で、クロマトグラフィーによって、又は繰り返し結晶化によって、又は当業者に知られているこれらの技法のいくつかの組み合わせによって行うことができる。分割に関する更なる詳細は、Ｊａｃｑｕｅｓ，ｅｔ　ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ，ａｎｄ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（ＪｏｈｎＷｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，１９８１）に見出すことができる。本出願の化合物はまた、

複数の互変異性形態で表され得、そのような場合、本出願は、本明細書に記載される化合物の全ての互変異性形態を明示的に含む（例えば、環系のアルキル化は、複数の部位でアルキル化をもたらし得、本出願は、全てのそのような反応生成物を明示的に含む）。本明細書に記載される化合物がオレフィン二重結合又は他の幾何学的非対称中心を含有する場合、別段に特定されない限り、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ている。同様に、全ての互変異性形態が含まれることが意図されている。本明細書に出現する炭素－炭素二重結合の構成は、便宜上のみ選択され、本文に明記されない限り、特定の構成を指定することを意図せず、よって、本明細書でトランスとして任意に示される炭素－炭素二重結合は、シス、トランス、又は任意の比率での２つの混合物であり得る。そのような化合物の全てのそのような異性形態は、本出願に明示的に含まれる。本明細書に記載の化合物の全ての結晶形態は、本出願に明示的に含まれる。

【０４５４】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、例えば、重水素置換又はそれ以外の結果として、非対称炭素原子を含み得る。したがって、本発明の化合物は、個々のエナンチオマー、又は２つのエナンチオマーの混合物のいずれかとして存在し得る。したがって、本発明の化合物は、ラセミ混合物又はスカレミック（ｓｃａｌｅｍｉｃ）混合物のいずれかとして、又は別の可能な立体異性体を実質的に含まない個々のそれぞれの立体異性体として存在し得る。本明細書で使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という用語は、２５％未満の他の立体異性体、好ましくは、１０％未満の他の立体異性体、より好ましくは、５％未満の他の立体異性体、最も好ましくは、２％未満の他の立体異性体が存在することを意味する。所与の化合物についての個々のエナンチオマーを得るか、又は合成する方法は、当該技術分野で知られており、最終的な化合物又は出発物質又は中間体に実行可能な場合に適用され得る。

【０４５５】

本明細書において、化合物の構造式は、いくつかの場合では便宜上特定の異性体を表すが、本出願は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのような全ての異性体を含む。加えて、式によって表される化合物には、結晶多型が存在し得る。任意の結晶形態、結晶形態混合物、又はその無水物若しくは水和物は、本出願の範囲に含まれることに留意されたい。更に、本化合物のインビボでの分解によって生成される、いわゆる代謝産物は、本出願の範囲に含まれる。

【０４５６】

「異性」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の配列又は空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物を意味する。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」又は多くの場合は光学異性体と呼ばれる。反対のキラリティーの等量の個々のエナンチオマー形態を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【０４５７】

４つの同一ではない置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

【０４５８】

「キラル異性体」とは、少なくとも１つのキラル中心を有する化合物を意味する。２つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又は「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物としてのいずれかで存在し得る。１つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（Ｒ又はＳ）によって特徴付けられ得る。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間における配置を指す。考慮されるキラル中心に結合した置換基は、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｕｌｅ ｏｆ Ｃａｈｎ，Ｉｎｇｏｌｄ ａｎｄ Ｐｒｅｌｏｇに従って順位付けされる。（Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｅｒ．Ｅｄｉｔ．１９６６，５，３８５、ｅｒｒａｔａ ５１１、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．１９６６，７８，４１３、Ｃａｈｎ ａｎｄ Ｉｎｇｏｌｄ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５１

（Ｌｏｎｄｏｎ），６１２、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ １９５６，１２，８１、Ｃａｈｎ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄｕｃ．１９６４，４１，１１６）。

【０４５９】

「幾何異性体」とは、それらの存在が二重結合の周りの回転の障害から恩恵を受けるジアステレオマーを意味する。これらの構成は、それらの名称においてシス及びトランス、又はＺ及びＥという接頭辞によって区別され、カーン－インゴルド－プレローグ順位則に従って、基が分子中の二重結合の同じ側又は反対側にあることを示す。

【０４６０】

更に、本出願で議論される構造及び他の化合物は、その全てのアトロピック異性体を含む。「アトロピック異性体」は、２つの異性体の原子が空間において異なって配置される立体異性体の一種である。アトロピック異性体は、それらの存在が中心結合の周りの大きな基の回転の障害によって引き起こされる回転の制限から恩恵を受ける。そのようなアトロピック異性体は、典型的には、クロマトグラフィー技法における最近の進歩の結果としてであるが、混合物として存在し、選択事例では２つのアトロピック異性体の混合物を分離することが可能であった。

【０４６１】

本発明に従って、様々な異性体比のうちのいずれかを含有する異性形態混合物が利用され得る。例えば、２つの異性体のみが組み合わされる場合、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１、又は１００：０の異性体比を含む混合物が本発明によって企図される。当業者であれば、類似の比率がより複雑な異性体混合物について企図されていることを容易に認識するであろう。

【０４６２】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、このエナンチオマーは不斉合成によって、又はキラル補助剤での誘導によって調製され得、得られたジアステレオマーの混合物が分離され、補助基が切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが提供される。代替的には、分子がアミノなどの塩基性官能基又はカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、適切な光学活性酸又は塩基とともにジアステレオ異性の塩が形成され、続いて、当該技術分野で周知の分別結晶又はクロマトグラフ方法によって形成されたそのジアステレオ異性体の解像を行い、続いて純粋なエナンチオマーを回収する。

【０４６３】

「互変異性体」は、平衡で存在する２つ以上の構造異性体のうちの１つであり、１つの異性形態から別の異性形態に容易に変換される。この変換は、隣接する共役二重結合のスイッチを伴う水素原子の正式な移動をもたらす。互変異性体は、溶液中の互変異性体セットの混合物として存在する。固体形態では、通常、１つの互変異性体が優勢である。互変異性化が可能である溶液では、互変異性体の化学平衡が到達されるであろう。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びｐＨを含む、いくつかの因子に依存する。互変異性化により相互変換可能である互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

【０４６４】

可能である様々なタイプの互変異性のうち、２つが一般的に観察されている。ケト－エノール互変異性では、電子及び水素原子の同時シフトが発生する。環鎖互変異性は、同じ分子におけるヒドロキシ基（－ＯＨ）の１つと反応する糖鎖分子におけるアルデヒド基（－ＣＨＯ）の結果として発生して、グルコースによって示される環式（環形状）形態をもたらす。一般的な互変異性ペアは、複素環中（例えば、グアニン、チミン、及びシトシンなどの核酸塩基中）のケトン－エノール、アミド－ニトリル、ラクタム－ラクチム、アミド－イミド酸互変異性、アミン－エナミン、及びエナミン－エナミンである。

【０４６５】

追加的に、本出願の化合物、例えば、化合物の塩は、水和若しくは非水和（無水）形態で、又は他の溶媒分子との溶媒和物として存在することができる。水和物の非限定的な例には、一水和物、二水和物などが含まれる。溶媒和物の非限定的な例には、エタノール溶

媒和物、アセトン溶媒和物などが含まれる。

【０４６６】

本発明の化合物の溶媒和物及び多形体もまた、本明細書で企図される。「溶媒和物」とは、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有する溶媒添加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態の溶媒分子の固定モル比を捕捉し、よって溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒和物は、開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のものであってもよい。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は、水の１つ以上の分子と物質の１つの分子との組み合わせによって形成され、水は、H_2Oとしてその分子状態を保持する。本発明の化合物の溶媒和物としては、例えば、水和物が挙げられる。薬学的に許容される溶媒和物及び水和物は、例えば、１～約１００、又は１～約１０、又は１～約２、約３、又は約４個の溶媒又は水分子を含み得る複合体である。本明細書で使用される「化合物」という用語は、化合物及びその溶媒和物、並びにそれらの混合物を包含することが理解されるであろう。

【０４６７】

本出願は、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むように意図されている。同位体には、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有するそれらの原子が含まれる。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体には、トリチウム及び重水素が含まれ、炭素の同位体には、Ｃ－１３及びＣ－１４が含まれる。同位体標識化合物も、本開示の範囲内である。本明細書で使用される場合、「同位体標識された化合物」とは、薬学的塩及びそのプロドラッグを含む本開示の化合物を指し、各々本明細書に記載のとおり、１つ以上の原子が、通常天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されている。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、及び^{36}Clなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体が挙げられる。

【０４６８】

本開示の化合物を同位体標識することによって、化合物は、薬物及び／又は基質の組織分布アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム化（^{3}H）された、及び炭素－１４（^{14}C）標識された化合物は、それらの調製の容易さ及び検出可能性のために特に好ましい。更に、重水素（^{2}H）などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加又は投与量要件の低減をもたらし得、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。その医薬塩、エステル、及びプロドラッグを含む、現在開示されている同位体標識化合物は、当該技術分野で既知の任意の手段によって調製され得る。

【０４６９】

更に、通常豊富な水素（^{1}H）を重水素などのより重い同位体での置換により、例えば、改善された吸収、分布、代謝、及び／又は排泄（ＡＤＭＥ）特性から得られるある特定の治療上の利点が提供され得、改善された有効性、安全性、及び／又は忍容性を有する薬物を作製する。利益はまた、通常豊富な^{12}Cを^{13}Cに置き換えることから得られる場合もある。（ＷＯ２００７／００５６４３、ＷＯ２００７／００５６４４、ＷＯ２００７／０１６３６１、及びＷＯ２００７／０１６４３１を参照されたい。）

【０４７０】

本出願の化合物が、異なる互変異性体として示され得ることを理解されたい。また、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本出願の範囲に含まれることが意図されており、化合物の命名は、任意の互変異性形態を排除するものではないことを理解されたい。

【０４７１】

合成された化合物は、反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、又は再結晶化などの方法によって更に精製することができる。当業者

によって理解され得るように、本明細書における式を有する化合物を合成する更なる方法は、当業者には明らかであろう。追加的に、所望の化合物を得るために、様々な合成ステップが交互の配列又は順序で行われ得る。加えて、本明細書に描写される溶媒、温度、反応時間などは、例示のみを目的とするものであり、当業者は、反応条件を変動が、本出願の所望の架橋大環状生成物を生成することができることを認識するであろう。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成化学変換及び保護基方法論（保護及び脱保護）は、当該技術分野で既知であり、例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｄ．Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９１）、Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）、及びＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）、並びにこれらの後続版に記載されるものなどを含む。

【０４７２】

本出願の化合物は、選択的生物学的特性を増強するために、本明細書に描写される任意の合成手段を介して様々な官能基を付加することによって修飾され得る。そのような修飾は、当該技術分野で知られており、所定の生体系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を高め、経口利用可能性を高め、注射による投与を可能にする溶解度を高め、代謝を変え、排泄速度を変えるものを含む。

【０４７３】

本出願の化合物は、それらの化学構造及び／又は化学名によって本明細書で定義される。化合物が化学構造及び化学名の両方によって参照され、化学構造及び化学名が矛盾する場合、化学構造が化合物の同一性を決定する。

【０４７４】

本明細書の変数の任意の定義の中の化学基のリストの列挙は、任意の単一の基又は列挙した基の組み合わせとしてその変数の定義を含む。本明細書における変数の実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態として、又は任意の他の実施形態若しくはその一部分と組み合わせて、その実施形態を含む。

【実施例】

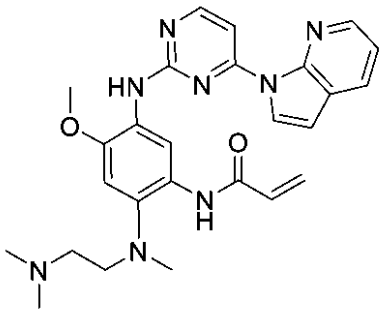
【０４７５】

本明細書に記載される本発明がより完全に理解され得るように、以下の実施例が記載される。本出願に記載の実施例は、本明細書に提供される化合物、組成物、材料、装置、及び方法を説明するために提供されており、決してそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【０４７６】

Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物１）の合成、特性評価、及び製剤化に関する様々な態様は、例えば、Ｇｒａｙ ｅｔ ａｌ．、米国特許出願公開第２０１７／０３６２２０４（Ａ１）号に見出され得る。

【化９９】



（化合物１）

。

【０４７７】

材料及び方法

脳の曝露

Ｓｐｒａｇｕｅ ｄａｗｌｅｙラットへの単回経口（ＰＯ）又は静脈内（ＩＶ）投与後の化合物１及びゲフィチニブの脳曝露の比較評価を、Ｉｎｏｔｉｖによって実施した。プロトコルは、要望に応じて利用可能である。

【０４７８】

細胞培養

ＨＥＫ２９３細胞及びＵ２５１細胞を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）及び１００μｇ／ｍｌのペニシリン－ストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭ中で維持した。マウス神経幹細胞（ＮＳＣ）を、２０ｎｇ／ｍｌのＥＧＦを補充したＮｅｕｒｏＣｕｌｔ増殖培地（マウス）（ＳｔｅｍＣｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で増殖させた。原発性マウス神経膠腫細胞（ＣＰＥｖＩＩＩ）を、２０ｎｇ／ｍｌのＥＧＦ、１０ｎｇ／ｍｌのＦＧＦ、及び０．０００２％のヘパリンを補充したＮｅｕｒｏＣｕｌｔ増殖培地（マウス）（ＳｔｅｍＣｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で培養した。原発性ヒト神経膠芽腫株ＢＴ１１２、ＢＴ１７９、及びＢＴ３３３を、２０ｎｇ／ｍｌのＥＧＦ、１０ｎｇ／ｍｌのＦＧＦ、及び０．０００２％のヘパリンを含むＮｅｕｒｏＣｕｌｔ増殖培地（ヒト）（ＳｔｅｍＣｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）中で維持した。

【０４７９】

化合物及び試薬

ゲフィチニブ及びエルロチニブは、Ｓｅｌｌｅｃｋ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓから購入した。ラパチニブは、ＭｅｄＣｈｅｍｅｘｐｒｅｓｓから購入した。オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）は、市販の供給源から入手した。化合物１をＰｈａｒｍａｒｏｎによって合成した（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，ｂｉｏＲｘｉｖ，２０２０．２００３．２００９．９８４５００）。インビトロ研究の場合は、化合物をＤＭＳＯに溶解した。インビボ研究の場合は、化合物１を１０％のＮＭＰ／９０％のＰＥＧ３００に溶解させ、１日当たり３７．５ｍｇ／ｋｇ又は７５ｍｇ／ｋｇで強制経口投与した。

【０４８０】

ウエスタンブロット分析

ウエスタンブロット分析を、以前の記載のとおりに実施した（Ｎｉ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．（２０１２）．Ｃａｎｃｅｒ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ２，４２５－４３３、Ｎｉ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．（２０１６）．Ｎａｔｕｒｅ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２２，７２３－７２６、Ｎｉ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．（２０１７）．Ｎｅｕｒｏｏｎｃｏｌｏｇｙ １９，２２－３０）。抗ｐＥＧＦＲ－１０６８（＃３７７７）、抗ｐＥＧＦＲ－１１７３（＃４４０７）、抗ＥＧＦＲ（＃４２６７）、抗ｐＥＲＫ１／２（＃９１０１）、抗ＥＲＫ１／２（＃９１０２）、抗Ｓ６ＲＰ（＃２２１１）、及び抗Ｓ６ＲＰ（＃２２１７）抗体は、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから購入した。抗ａ－チューブリン抗体をＳｉｇｍａから購入した。

【０４８１】
細胞生存率アッセイ
細胞を１ウェル当たり１，０００細胞の密度で９６ウェルプレートに播種し、２０μＭの開始濃度での化合物の２倍連続希釈で処理した。細胞生存率を、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）による処理の３日後に評価した。曲線適合分析及びＩＣ５０値決定は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ８を使用して実施した。
【０４８２】
マウス
Ｐｔｅｎｆ／ｆ（Ｈｏｎｇ　Ｗｕ，ＵＣＬＡ博士から）マウスを、１０世代にわたってＣ５７ＢＬ／６株のバックグラウンドに逆交配した。次いで、Ｃ５７ＢＬ／６バックグラウンド上にあるＣｄｋｎ２ａ－ｎｕｌｌ（Ｉｎｋ４ａ－／－；／Ａｒｆ－／－）マウス（Ｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７）と交配し、Ｃｄｋｎ２ａ－ｎｕｌｌ；Ｐｔｅｎｆ／ｆマウスを産生した。ＩＣＲ－ＳＣＩＤマウスを、Ｔａｃｏｎｉｃから購入した。全ての動物実験は、ＮＩＨ動物使用ガイドライン及びＤａｎａ－Ｆａｒｂｅｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＩＡＣＵＣ）によって承認されたプロトコルに従って実施された。
【０４８３】
細胞の頭蓋内注射
細胞（１μｌのＰＢＳに再懸濁された１００，０００個の細胞）を、８～１０週齢のＩＣＲ－ＳＣＩＤマウスの右線条体（０ｍｍ前方、２ｍｍ側方、及びプレグマに対して２．５ｍｍ腹側）に頭蓋内に注射した。動物を、神経学的欠陥の発症について毎日監視した。
【０４８４】
原発性マウスＣＰＥｖＩＩＩ神経膠腫
Ｅ１４．５胚マウス（Ｃｄｋｎ２ａ－ｎｕｌｌ；Ｐｔｅｎｆ／ｆ）線条体由来の神経幹細胞（ＮＳＣ）を単離し、以前に記載されているように培養した（Ｒｉｅｔｚｅ，Ｒ．Ｌ．，ａｎｄ　Ｒｅｙｎｏｌｄｓ，Ｂ．Ａ．（２００６）．Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　４１９，３－２３）。ＮＳＣを、Ｃｒｅリコンビナーゼ（ＡｄＣｒｅ；ＭＯＩ５０）を発現するアデノウイルス（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｉｏｗａ）で２回感染させて、フロックス化Ｐｔｅｎをノックアウトした。次いで、細胞を、ＥＧＦＲｖＩＩＩ（ｐＢａｂｅ－ｐｕｒｏ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ）を発現するレトロウイルス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｓｔｉｌｅｓ博士、ＤＦＣＩから）で形質導入し、１μｇ／ｍｌのピューロマイシンで選択した。得られた細胞（Ｃｄｋｎ２ａｎｕｌｌ；Ｐｔｅｎｎｕｌｌ；ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＰＥｖＩＩＩと呼ばれる）は、マウス脳に移植した後に神経膠腫を形成することができる。次いで、腫瘍を単離し、インビトロ及びインビボで増殖するために機械的に解離した。
【０４８５】
生物発光画像化
細胞を、レンチウイルスルシフェラーゼ（ＨＩＶ－Ｌｕｃ－ｚｓＧｒｅｅｎ、ａｄｄｇｅｎｅ＃３９１９６）で形質導入した。生きたマウスにおけるルシフェラーゼ発現細胞からの生物発光シグナルを、ＩＶＩＳ　Ｌｕｍｉｎａ　ＩＩＩ画像化システム（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用いて、Ｄ－ルシフェリン（８０ｍｇ／ｋｇ）（Ｇｏｌｄ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）の腹腔内注射の１０分後に記録した。シグナルをＬｉｖｉｎｇ　Ｉｍａｇｅ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で分析した。
【０４８６】
統計分析
動物生存の統計分析を、ｌｏｇ－ｒａｎｋ（Ｍａｎｔｅｌ－Ｃｏｘ）検定（Ｐｒｉｓｍ）によって決定した。Ｐ＜０．０５の場合、データは、統計的に有意であるとみなされた。
【０４８７】
実施例１．ＥＧＦＲｖＩＩＩを発現するＨＥＫ２９３細胞における化合物１のインビトロ

活性

ＥＧＦＲｖＩＩＩは、ＧＢＭにおいて最も一般的なＥＧＦＲバリアントであるため、ＥＧＦＲｖＩＩＩの活性に対する化合物１の効果を試験した。ＥＧＦＲｖＩＩＩを安定して発現するＨＥＫ２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞（２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ）を生成した。化合物１は、チロシン部位１０６８及び１１７３の両方でのＥＧＦＲｖＩＩＩ（ｐＥＧＦＲｖＩＩＩＹ１０６８及びｐＥＧＦＲｖＩＩＩＹ１１７３）のリン酸化、並びに下流シグナル伝達分子ＥＲＫ１及びＥＲＫ２（ＥＲＫ１／２）のリン酸化を、エルロチニブのものと同等の用量依存的に低減させた（図１Ａ）。更なる用量滴定により、ＥＧＦＲｖＩＩＩリン酸化に対する化合物１のＩＣ５０値が０．１９μＭであることが明らかになった（図１Ｂ）。更に、化合物１は、１．４８μＭのＩＣ５０で２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞の生存率を低減させ、これは、エルロチニブ（ＩＣ５０　４．８３μＭ）、ゲフィチニブ（ＩＣ５０　１５．６７μＭ）、及びオシメルチニブ（ＩＣ５０　２．１９μＭ）のものよりも低かった（図１Ｃ）。

【０４８８】

実施例２．ＥＧＦＲ増幅及び／又は変異を有するＧＢＭ患者由来細胞株に対する化合物１のインビトロ活性

ＥＧＦＲ増幅（ＥＧＦＲａｍｐ）及び／又は変異によって特徴付けられる患者由来神経膠芽腫細胞株（ＰＤＣＬ　ＢＴ１１２、ＢＴ１７９、及びＢＴ３３３）を培養し、化合物１、エルロチニブ、ゲフィチニブ、又はラパチニブ（インビトロでＧＢＭ　ＥＧＦＲバリアントに対して非常に活性であるＩＩ型ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処理した（Ｖｉｖａｎｃｏ，Ｉ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１２）．Ｃａｎｃｅｒ　ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　２，４５８－４７１））。ラパチニブは、Ｉ型ＥＧＦＲ　ＴＫＩのエルロチニブ及びゲフィチニブよりもインビトロでＧＢＭ患者由来細胞の生存をより積極的に抑制した（図２Ａ～２Ｃ）。特に、化合物１は、この群内で最も強力なＴＫＩであり、最も低いＩＣ５０値でのこれらのＰＤＣＬの生存率の低減でのより大きな効力によって示された（表１）。

【表１】

表１：キナーゼ阻害剤のＩＣ５０値

PDCL	EGFRamp/変異型	化合物１ IC_{50}(μM)	エルロチニブ IC_{50}(μM)	ゲフィチニブ IC_{50}(μM)	ラパチニブ IC_{50}(μM)
BT112	EGFRamp/EGFRviii	2.041	18.50	12.31	5.218
BT179	EGFRamp	0.8930	11.72	8.948	2.324
BT333	EGFRamp/EGFR-F209I	3.278	52.34	16.39	7.906

【０４８９】

実施例３．ＥＧＦＲｖＩＩＩを発現するヒトＧＢＭ　Ｕ２５１細胞に対する化合物１のインビトロ活性

並行して、従来のヒトＧＢＭ　Ｕ２５１細胞株を、インビトロ及びインビボの両方の研究のためのサロゲートモデルとして使用した。Ｕ２５１細胞を操作して、レトロウイルス媒介性遺伝子移入を介してＥＧＦＲｖＩＩＩを安定して発現させた（Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ）。化合物１は、培養物において、０．１７４μＭのＩＣ５０値で、Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞におけるＥＧＦＲｖＩＩＩリン酸化を用量依存的に低減することができた（図３Ａ及び３Ｂ）。Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞の生存率に対する他のＥＧＦＲ－ＴＫＩとともに化合物１の効果を調べたことにより、２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞に対する効果（図１Ａ～１Ｃ）と同様に、化合物１及びオシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１又はＴａｇｒｉｓｓｏ（登録商標））は、それぞれ、１．５２μＭ及び２．６４μＭのＩＣ５０値で、Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞の生存率を抑制する上で同等の効力を有することが明らかになったが、一方、エルロチニブ及びゲフィチニブは、それぞれ、１３．６５μＭ及び２０．３５μＭのはるかに高いＩＣ５０値を示した（図３Ｃ及び表２）。

【表２】

表２．Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞増殖に対するキナーゼ阻害剤のＩＣ５０値

	化合物１	エルロチニブ	ゲフィチニブ	オシメルチニブ
IC50(μM)	1.484	14.96	22.10	2.453

【０４９０】

実施例４．同所性異種移植片モデルＧＢＭ　Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩに対する化合物１のインビボ活性

変異型ＥＧＦＲを有するＧＢＭにおける化合物１のインビボ活性を評価するために、ルシフェラーゼを発現するＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ　ＧＢＭ細胞を生成して、生物発光画像化分析によってインビボでの薬物応答の監視を容易にした。発光シグナルが検出可能であった場合、同所性Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ腫瘍を担持するマウスを、３つの処置群：ビヒクル対照、３７．５ｍｇ／ｋｇの化合物１、又は７５ｍｇ／ｋｇの化合物１に無作為化した。２つの独立した実験を実施した。両方のコホートにおいて、化合物１による処置は、発光シグナルを低減させ、同所性Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ腫瘍を担持するマウスの生存を用量依存的に延長した（図４Ａ～４Ｄ）。中間生存期間は、対照マウスについては６８日、３７．５ｍｇ／ｋｇの化合物１で処理したマウスについては８０日、及び７５ｍｇ／ｋｇの化合物１で処理したマウスについては８９．５日であった（図４Ｅ）。全てのマウスは、処置期間中に有意な体重の減少なしで正常のようであり（図４Ｆ）、これは、化合物１がＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩの同所性腫瘍において活性を有し、マウスにおいて忍容性が良好であることを示唆している。

【０４９１】

実施例５．ＧＢＭの遺伝子操作マウス（ＧＥＭ）モデルに対する化合物１のインビトロ及びインビボ活性

ＧＢＭでは、ＥＧＦＲ変異は、ＣＤＫＮ２Ａ欠失及びＰＴＥＮ欠損と頻繁に共存する（Ｂｒｅｎｎａｎ，Ｃ．Ｗ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１３）．Ｃｅｌｌ　１５５，４６２－４７７；Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ａｔｌａｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｎ．（２００８）．Ｎａｔｕｒｅ　４５５，１０６１－１０６８）。ＥＧＦＲｖＩＩＩ発現を伴うＣｄｋｎ２ａ及びＰｔｅｎの二重同時欠失によって駆動されるＧＢＭの同系遺伝子操作マウス（ＧＥＭ）モデル（ＣＰＥｖＩＩＩと称される）が生成されている。図５Ａは、ＧＢＭにおいてこれらの遺伝子において観察された遺伝的変化を示す図である。原発性ＣＰＥｖＩＩＩ腫瘍細胞を単離し、神経球として培養し、マウスにおいて頭蓋内に同種移植した。図５Ｂに示されるように、化合物１は、インビトロで、神経球培養物において、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＲＫ１／２及びＳ６ＲＰのリン酸化を用量依存的に著しく低減させた。化合物１（７５ｍｇ／ｋｇ、ＱＤ）はまた、ＣＰＥｖＩＩＩの頭蓋内同所移植片を担持するマウスの生存を延長し、中間生存は、対照マウスについては２５．５日、化合物１で処置されたマウスについては３３日であり、ｐ＝０．０１７（図５Ｃ）であった。エンドポイントでマウスから採取した腫瘍におけるｐＥＧＦＲの免疫組織化学（ＩＨＣ）分析により、化合物１で処置されたマウスでは、ＥＧＦＲｖＩＩＩのリン酸化レベルが低減したことが明らかになった（図５Ｄ）。化合物１はまた、このマウスコホートにおいて良好な忍容性を有し、化合物１の処置中に体重の有意な減少は観察されなかった（図５Ｅ）。まとめると、これらの結果は、化合物１がインビトロ及びインビボの両方でＣＰＥｖＩＩＩ　ＧＢＭ腫瘍細胞に対する活性を有することを示唆する。

【０４９２】

実施例６．Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットへの投与後の化合物１及びゲフィチニブの脳曝露の比較評価

化合物１及びゲフィチニブを、Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットに、単回経口（ＰＯ）投与（それぞれ、３０ｍｇ／ｋｇ又は５０ｍｇ／ｋｇ）で投与した。

【０４９３】

化合物１及びゲフィチニブもまた、９週（±週）の雄Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットに静脈内注入を介して投与し、各マウスは、採血及びＩＶ投薬のために２つの外科的に植え込まれたカテーテルを有した（それぞれ大腿及び頸静脈）。化合物１及びゲフィチニブの製剤は、投薬の２４時間以内に調製された。５時間の単一のＩＶ注入を各動物に投与し、次いで、これらを臨床的に２回観察した（投与後３０分～１時間、及び研究の終了時（Ｔ Ｔｅｒｍｉｎａｌ）。血液試料を、５時間の注入期間にわたって各動物から５時点で収集し（５分、１時間、２時間、３時間及びＴ Ｔｅｒｍｉｎａｌ）、血漿に処理した。脳をＴｔｅｒｍｉｎａｌで収集し（ブロットし、秤量し、急速凍結し）、脳曝露を比較した。

【０４９４】

群１の動物からの血漿及び脳由来のゲンフィチニブ濃度を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって定量した。群２のからの血漿及び脳由来の化合物１及び代謝産物（Ｍ３８）の濃度を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって定量した。非コンパートメント分析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ又はＷａｔｓｏｎ　ＬＩＭＳを使用して、Ｔ＝０（Ｃ０）での推定濃度、全身クリアランス（ＣＬ）、定常状態で予測される分布の体積（Ｖｓｓ）、排除半減期、最大濃度（Ｃｍａｘ）、最大濃度到達時間（Ｔｍａｘ）、投薬間隔での曲線下面積（ＡＵＣ０－ｔ）を含むが、これらに限定されない提供されたＰＫパラメータを用いて実施され、脳及び血漿の比を計算した。

【０４９５】

経口投薬及びＩＶ投薬されたマウスにおける研究の結果を、それぞれ、表３及び４に示す。

【表３】

表３：

試験物品	経路	用量(mg/kg)	動物ID	時間ごとの血漿濃度(ng/mL)		脳組織濃度(ng/g)	脳/血漿(比)
				3 時間	7 時間	7 時間	7 時間
ゲフィチニブ	PO	50	1M001	1260	1030	562	0.546
			1M002	2660	2240	561	0.250
			1M003	1940	4700	666	0.142
			平均	1953	2657	596	0.224
			SD	700	1870	60.3	0.0322
			n	3	3	3	3
化合物 1		30	2M001	273	275	7400	26.9
			2M002	181	265	8280	31.2
			2M003	229	197	5210	26.4
			平均	228	246	6960	28.3
			SD	46	42	1580	3.73
			n	3	3	3	3

【表４】

表４

試験物品	経路	用量 (mg/kg)	動物 ID	時間ごとの血漿濃度 (ng/mL)					脳組織濃度 (ng/g)	脳/血漿 (比)
				0.083	1	2	3	5	5	5
ゲフィチニブ (n=6)	IV	3	1M001	39.9	135	210	279	292	151	0.517
			1M002	38.2	125	166	206	282	149	0.528
			1M003	35.8	88.4	161	216	303	189	0.624
			1M004	55.6	115	161	225	286	155	0.542
			1M005	42.9	122	164	265	281	153	0.544
			1M006	39.8	116	180	252	237	129	0.544
			平均	42.0	117	174	241	280	154	0.550
			SD	7.04	15.7	19.1	29.1	22.6	19.4	0.0377
			n	6	6	6	6	6	6	6
化合物 1 (n=6)			2M007	14.3	63.0	70.1	120	119	2640	22.2
			2M008	14.2	63.5	93.4	95.5	107	2380	22.2
			2M009	13.5	54.8	84.2	93.7	120	2400	20.0
			2M010	12.8	59.6	81.6	106	109	2020	18.5
			2M011	13.1	44.2	70.7	89.5	97.4	2000	20.5
			2M012	11.3	51.1	71.9	94.7	109	1980	18.2
			平均	13.2	56.0	78.7	99.9	110	2240	20.3
			SD	1.10	7.52	9.37	11.3	8.37	275	1.74
			n	6	6	6	6	6	6	6

【０４９６】

実施例７．化合物１の脳透過性

ＧＭＢにおけるＥＧＦＲ　ＴＫＩの脳透過性に関する以前に公開された報告で得られたデータを、本明細書に記載される脳透過性データと比較した（表５）。比較は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、及びビシンプロがＧＢＭを効果的に治療できず、オシメルチニブの有効性は決定されなかったことを示している。これらの薬物の各々は、ビジンプロの処方とともに、Ｐ－ｇｐ及びＢｃｒｐ（排出輸送体タンパク質）の基質であるように見えた。対照的に、化合物１が排出輸送体タンパク質の基質ではないことを示唆する、他の薬物に対して化合物１について著しい脳透過性の増加が観察された。

【表５】

表５：脳透過性データ

	脳透過性(前臨床モデルにおけるB/P比の%)	排出負担	神経膠芽腫
ゲフィチニブ	22%、27%*	P-gp、Bcrp	失敗
エルロチニブ	13.7%*	P-gp、Bcrp	失敗
アファチニブ	ND	P-gp、Bcrp	失敗
ビジンプロ	ND	ND	失敗
オシメルチニブ	180%*	P-gp、Bcrp	ND
化合物１	2830%(経口) 2000%(注入)	基質ではない	

ＮＤ＝未決定、＊＝Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｐｏｓ．４７（４）：３９３－４０４（２０１９）．

【０４９７】

実施例８．化合物１のキナーゼプロファイリング

ＥＧＦＲ増幅及び／又は変異は、ＧＢＭにおいて一般的であり、患者の５０％以上で生じると推定される。したがって、ｗｔＥＧＦＲ及びいくつかの変異型に対する化合物１の結合親和性を特徴付け、第２世代のキナーゼ阻害剤オシメルチニブのものと比較した（表６）。

【表６】

表６

遺伝子記号	オシメルチニブ Kd(nM)	化合物１ Kd(nM)
ALK	69.00	250.00
EGFR	16.00	4.90
EGFR(E746-A750del)	1.70	0.70
EGFR(G719C)	22.00	2.20
EGFR(G719S)	21.00	1.70
EGFR(L747-E749del,A750P)	0.86	0.97
EGFR(L747-S752del,P753S)	8.10	3.10
EGFR(L747-T751del,Sins)	1.50	2.00
EGFR(L858R)	4.30	4.60
EGFR(L858R,T790M)	0.24	0.11
EGFR(L861Q)	3.50	3.90
EGFR(S752-I759del)	4.80	2.90
EGFR(T790M)	0.30	0.15
ERBB2	6.00	11.00
ERBB4	3.40	11.00
PDGFRA	740.00	1500.00
PDGFRB	1500.00	5200.00

【０４９８】

実施例９．化合物１は、オシメルチニブよりも皮膚毒性が低い

マウスをオシメルチニブ（１０～２５ｍｇ／ｋｇ／日）又は化合物１（１０～５０ｍｇ／ｋｇ／日）で処置し、皮膚毒性について目視で観察した。（オスメルチニブ、図６Ａ、化合物１、図６Ｂ）。

【０４９９】

実施例１０．化合物１は、オシメルチニブよりも大きな治療窓を有する

図７は、化合物１（２５～５０ｍｇ／ｋｇ）又はオスメルチニブ（２５ｍｇ／ｋｇ）で

処置されたマウスの処置過程にわたる体重を示す。オシメルチニブ（２５ｍｇ／ｋｇ）で処置されたマウスは、著しい体重の減少により、１か月以内に研究エンドポイントに到達した。

【０５００】

実施例１１．ＮＳＣＬＣ脳転移に対する化合物１及びオシメルチニブの効果

非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）脳転移を担持する雌ＳＣＩＤマウスに、化合物１（２５～５０ｍｇ／ｋｇ）又はオシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１、２５ｍｇ／ｋｇ）を投薬した。対照の後処置に対して、全ての処置動物において脳転移の低減が観察された。しかしながら、表１及び図８に示されるように、ＡＺＤ９２９１群のマウスは、体重の減少及び皮膚病変により４週間で研究エンドポイントに達し、そのため、生存の延長を示さなかった。しかしながら、化合物１で処置されたマウスは、８０．５日（２５ｍｇ／ｋｇ）又は１００日（５０ｍｇ／ｋｇ）超の生存の中央値を有した（表７）。これらのデータは、化合物１が、ＮＳＣＬＣ脳転移の治療のためのより大きな治療窓を有することを示す（図９）。

【表７】

表７

	対照	AZD9291 (25mpk)	化合物 1 (25mpk)	化合物 1 (50mpk)
生存中央値	28.5 日	30 日 (体重の減少による)	80.5 日	>100 日

【０５０１】

実施例１２：化合物１で処置されたマウスに由来する組織の画像化

脳組織中の薬物をより感度的に画像化するために、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析画像化（ＭＡＬＤＩ－ＭＳＩ）技術を用いた。簡潔には、経口投与された１００ｍｇ／ｋｇの化合物１を投薬されたＧＢＭ担持マウス及び対照マウスを、処置７時間後に　殺した。脳組織を取得し、生物発光（図１０Ａ）を使用して画像化し、ヘマトキシリン及びエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色して（図１０Ｂ）、ＭＡＬＤＩ－ＭＳＩを使用して取得した画像と比較する結果を得た。

【０５０２】

組織切片を調製し、２，５－ジヒドロキシ安息香酸（ＤＨＢ）と２－ヒドロキシ－５－メトキシ安息香酸との９：１混合物、７０：３０ＭｅＯＨ、及び０．１％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）であるＭＡＬＤＩマトリックス（８０ｍｇ／ｍＬ）スーパーＤＨＢ（ｓＤＨＢ）マトリックス上に堆積させた。組織－ＭＡＬＤＩ試料調製システム（ＴＭ－Ｓｐｒａｙｅｒ）パラメータは、７５℃、１０ｐｓｉで０．１８ｍＬ／分の流速であった。

【０５０３】

対照模倣物を、対照及び処置されたマウス由来の脳組織切片とともにＭＡＬＤＩ基質上に配置し（図１０Ｃ、１０Ｄ）、ＭＡＬＤＩ－ＭＳＩに供した。図１０Ｅは、異なる濃度について観察された強度から生成された正規化された曲線を示す。図１０Ｆは、脳組織試料について観察された強度の画像である。図１０Ｇ及び１０Ｈは、模倣物及び化合物１で処置されたマウスに由来する脳組織試料について観察された絶対強度を示す。図１０Ｉは、化合物１のＭＳＭＳ分析を示す。

【０５０４】

実施例１３：追加試験

化合物１及びその活性／主要代謝産物、化合物２を、複数のインビトロ及びインビボ薬理学研究で評価して、肺及び脳モデルにおける標的応答を評価した。キナーゼ選択性も調査した。

【０５０５】
化合物１及び／又は化合物２（活性／主要代謝産物）を、ヒトエーテル－ア－ゴー－ゴー関連遺伝子（ｅｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ－ｒｅｌａｔｅｄ　ｇｅｎｅ）（ｈＥＲＧ）アッセイを含む、受容体及びイオンチャネルの大きなパネルにおけるオフターゲット活性について評価した。化合物１を、心血管、呼吸器、及び中枢神経系機能の研究を含む、適正実験基準（ＧＬＰ）安全性薬理学研究で包括的に評価した。
【０５０６】
薬物動態／毒物動態（マウス／ラット／イヌ）、比較タンパク質結合、Ｐ４５０阻害及び誘導、輸送体プロファイリング、比較インビトロ代謝及びインビボ代謝（ラット）研究を、化合物１で行った。ＣＮＳ曝露は、経口及び静脈内投与によって評価した。ラット及びイヌは、非臨床開発プログラムのための代謝的及び薬理学的に関連する種である。
【０５０７】
ラット及びイヌにおける用量範囲及び４週間の経口ＧＬＰ研究において、化合物１及び代謝を介したその主要代謝産物である化合物２の毒性を評価した。全てのＧＬＰ研究は、トシル酸塩、ロット番号Ａ０５９９３－０５６ＬＢを使用して行われた。第１相臨床研究は、ロット番号ＮＢ－化合物１－Ａ－３の原薬を用いて実施されるであろう。臨床ロット中の不純物は、ＧＬＰ毒性研究で認定された。医薬品は、カプセル中に純粋な原薬のみを含有する。
【０５０８】
薬理学
化合物１は、表８に示されるように、一次、二次、及び安全性薬理学的研究において徹底的に評価されている。

【表８】

表８：薬理学研究の要約

研究の種類:	種/システム	投薬経路	用量(mg/kg)又は濃度	報告参考文献
一次薬理学				
PC9GR4 及び H1975 細胞でのインビトロ活性	PC9GR4 及び H1975 細胞株	インビトロ	n/a	Wang 2020
H1975 でのインビボ有効性:ヒト肺腫瘍細胞	NOD.SCID マウス	PO	3、10、30	PRM-006
PC-9 でのインビボ有効性:ヒト肺腫瘍細胞	NOD.SCID マウス	PO	3、15、50、75	PRM-007
化合物 1 及び化合物 1-M38 に結合するキナーゼ選択性	468 個のキナーゼ	インビトロ	1μM の遊離塩基	PRM-003
標的化されたキナーゼの結合定数	標的化されたキナーゼ	インビトロ	最大 30μM の遊離塩基	PRM-004
神経膠芽腫(GBM)におけるインビトロ及びインビボ薬理学の要約	複数のインビトロ及びインビボアッセイ	インビボ/インビトロ	インビトロで 0~5μM 0、37.5、75mg/kg	PRM-008; Ni 2021
二次薬理学				
hERG アッセイ	HEK 細胞	インビトロ	最大 30μM の遊離塩基	PRM-001
受容体選択性スクリーニング	広範なヒト受容体プロファイル	インビトロ	10μM の遊離塩基	PRM-005
安全性薬理学				
心血管機能(テレメトリー)	イヌ	PO	0、10、30、100	PRM-002
CNS 機能観察バッテリー	ラット	PO	0、10、30、100	TOX-003
呼吸数	イヌ	PO	0、10、30、100	TOX-004

【０５０９】

薬理学の概要

化合物１及びその活性代謝産物、化合物２を、複数のインビトロ及びインビボ研究で評価して、オンターゲット及びオフターゲット薬理学を評価した。

【０５１０】

化合物１及び化合物２（主要代謝産物）を、４６８個のヒトキナーゼ及び疾患関連変異型バリアントのパネルで評価した。化合物１及び化合物２は、対照の１％未満でいくつかの非変異型キナーゼに結合した。データにより、化合物１及びその主な代謝産物は、有意な野生型タンパク質への非選択的キナーゼ結合を示さないことが示唆される。化合物１に含まれる標的化された非変異型キナーゼ：ＭＡＳＴ１、ＰＡＫ４、ＰＤＧＦＲＢ及びＵＬＫ３並びに化合物１－Ｍ３８の場合：ＥＲＢＢ２、ＪＡＫ３（ＪＨ１ドメイン触媒）、ＭＫＮＫ２、ＭＴＯＲ、ＯＳＲ１、及びＴＮＫ１。化合物１と化合物２との間にいくつかの可変性があるが、両方の化合物が、変異型キナーゼの大パネルへの結合に非常に有効であることは明らかである。ＡＬＫ、ＥＧＦＲ、及びＦＬＴ３変異型について、１００ｎＭ未満の結合定数（Ｋｄ）が確かめられた。野生型ＥＧＦＲへの結合定数は、４．９ｎＭであった。１ｎＭ未満の結合定数は、化合物１のＥＧＦＲ（Ｅ７４６Ａ－７４０ｄｅｌ、Ｌ８５８Ｒ－Ｔ７９０Ｍ、及びＴ７９０Ｍ）二重及び単一の変異型で明らかであり、化合物２

は、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ－Ｔ７９０Ｍ、Ｔ７９０Ｍ）二重及び単一の変異型で同様の活性を示した。

【０５１１】

ＥＧＦＲｖＩＩＩ（ヒトＧＢＭにおいて最も一般的なＥＧＦＲバリアント）を安定的に発現するＨＥＫ２９３細胞において、化合物１は、用量依存的に、チロシン部位１０６８及び１１７３におけるＥＧＦＲｖＩＩＩ（ｐＥＧＦＲｖＩＩＩ）のリン酸化、並びに下流シグナル伝達分子ＥＲＫ１及びＥＲＫ２（ＥＲＫ１／２）のリン酸化を低減させた。更なる用量滴定により、ｐＥＧＦＲｖＩＩＩに対する化合物１の０．１９μＭのＩＣ５０が明らかになった（表４－２）。また、化合物１は、ＨＥＫ２９３－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞において、１．４８μＭのＩＣ５０で生存率を低減させた。これはオシメルチニブとほぼ同じであったが、エルロチニブ及びゲフィチニブよりも３倍及び１０倍活性であった。

【０５１２】

ＥＧＦＲｖＩＩＩを安定的に発現するヒトＧＢＭ細胞株（Ｕ２５１細胞）において、化合物１は、０．１７μＭのＩＣ５０でｐＥＧＦＲを減少させた（表９）。この研究では、化合物１による細胞生存率の減少（IC_{50}　１．５μＭ）は、オシメルチニブ（IC_{50}　２．６μＭ）とほぼ同等であったが、細胞生存は、エルロチニブ及びゲフィチニブの９倍、１３倍低かった。

【０５１３】

神経球培養系におけるＥＧＦＲ増幅及び／又は変異を有する３つの原発性患者由来ＧＢＭ細胞株において、化合物１は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、又はラパチニブと比較した場合、０．８９～３．２８μＭの範囲のＩＣ５０で細胞生存率の最も強力な阻害剤であった。

【表９】

表９：化合物１のインビトロ神経膠芽腫活性

モデル	標的	エンドポイント	活性	エンドポイント	活性
ＨＥＫ２９３細胞株	EGFRvIII	pEGFRvIIIを低減させ	0.19 (μM)	細胞生存率を低減させる	1.48 (μM)
Ｕ２５１ヒトＣＢＭ細胞株	EGFRvIII	pEGFRvIIIを低減させ	0.17 (μM)	細胞生存率を低減させる	1.5 (μM)
３つの患者細胞株	ＥＧＦＲ増幅／変異	n/a	n/a	細胞生存率を低減させる	0.89 to 3.28 (μM)
CPEvIII	EGFRvIII プラス Cdkn2a 及び Pten 二重欠失	pEGFRvIII、pERK、pS6RP を低減させる	pEGFR、pERK、pS6RP の顕著な低減	n/a	n/a

【０５１４】

変異型ＥＧＦＲを有するＧＢＭにおける化合物１のインビボ活性を評価するために、Ｕ２５１細胞を生成して、レトロウイルス媒介性遺伝子移入を介してＥＧＦＲｖＩＩＩ（Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ）を安定的に発現させた。Ｕ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞を更に操作して、ルシフェラーゼを発現させ、生物発光画像化分析によってインビボでの薬物応答の監視を容易にした。脳に移植されたＵ２５１－ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞（ルシフェラーゼ発現）を用いたパイロットインビボ同所性研究では、マウスを移植後２８日目から処置し、発光シグナルを２８日目に脳において検出した。化合物１の用量は、０（ｎ＝７）、３７．５（ｎ＝８）、及び７５（ｎ＝７）ｍｇ／ｋｇ／ＱＤであった。研究中に体重の減少はなかった。生存の中央値は、対照については６８日、低用量については８０日、高用量の化合物１については８９．５日であった。これらのデータは、化合物１がこのパ

イロット研究において安全で有効であったことを示唆している。

【０５１５】

ＧＢＭでは、ＥＧＦＲ変異は、Ｃｄｋｎ２ａ欠失及びＰｔｅｎ欠損と頻繁に共存する（Ｂｒｅｎｎａｎ　２０１３）。ＥＧＦＲｖＩＩＩ発現を伴うＣｄｋｎ２ａ及びＰｔｅｎの二重同時欠失によって駆動されるＧＢＭの遺伝子操作マウスモデル（ＣＰＥｖＩＩＩモデル）において、原発性ＣＰＥｖＩＩＩ腫瘍細胞を神経球として培養し、マウスに頭蓋内移植した。化合物１は、インビトロで、神経球培養物において、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＲＫ１／２及びＳ６ＲＰのリン酸化を用量依存的に著しく低減させた。化合物１（７５ｍｇ／ｋｇ、ＱＤ）はまた、ＣＰＥｖＩＩＩの頭蓋内移植片を担持するマウスの生存を延長し、中間生存は、対照マウスについては２５．５日、化合物１で処置されたマウスについては３３日であり、ｐ＝０．０１７（表１０）であった。終了時、マウスから採取した腫瘍におけるｐＥＧＦＲの免疫組織化学分析により、化合物１で処置されたマウスでは、ＥＧＦＲｖＩＩＩのリン酸化レベルが低減したことが明らかになった。化合物１はまた、このマウスコホートにおいて良好な忍容性を有し、化合物１の処置中に体重の有意な減少は観察されなかった。まとめると、これらの結果は、化合物１がインビトロ及びインビボの両方でＣＰＥｖＩＩＩ　ＧＢＭ腫瘍細胞に対する活性を有することを示唆する。

【表１０】

表１０：化合物１のインビボ神経膠芽腫活性

モデル	標的	経口用量 (mg/kg)	生存
U251 細胞異種移植片	EGFRvIII(ルシフェラーゼ発現)	0、37.5、75	0mg/kg-68 日 37.5mg/kg-80 日(p<0.05) 75mg/kg-89.5 日(p<0.01)
CPEvIII 遺伝子操作された細胞異種移植	EGFRvIII プラス Cdkn2a 及び Pten 二重欠失	0、75	0mg/kg-25.5 日 75mg/kg-33 日(p<0.017)

【０５１６】

全ての競合他社と区別する化合物１の重要な特徴の１つは、その脳組織への並外れた分布である。化合物１の脳／血漿比は、持続注入を伴うラットでは約２０である。競合するＥＧＦＲ－ＴＫＩの脳分布に関する最近の研究は、ゲフィチニブが２７％の脳透過性、エルロチニブ１３．７％、及びオシメルチニブ１８０％であることを示している（Ｋｉｍ　２０１９）。同じ研究はまた、５つの承認されたＥＧＦＲ－ＴＫＩが広範囲の排出輸送の対象であることを示した。対照的に、現在のＣｒｉｍｓｏｎインビトロデータは、化合物１が輸送体基質ではなく、むしろ乳がん耐性タンパク質（ＢＣＲＰ）の弱い阻害剤であり、Ｐ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）の阻害がないことを示している。

【０５１７】

まとめると、データは、化合物１がＧＢＭのモデルにおいて印象的なインビトロ及びインビボ活性を有することを示唆する。

【０５１８】

Ｅｘ１９ｄｅｌ／Ｔ７９０Ｍ二重変異を有するＰＣ９ＧＲ４細胞及びＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ二重変異を担持するＨ１９７５細胞を使用するインビトロ非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）細胞増殖アッセイにおいて、化合物１は、Ｈ１９７５細胞において３．６６ｎＭのＩＣ$_{50}$で、及びＰＣ９ＧＲ４細胞株において４．３９ｎＭのＩＣ$_{50}$で増殖を阻害した（Ｗａｎｇ　２０２０）。

【０５１９】
　また、マウスにおけるＥＧＦＲ単一及び二重突然変異を有する肺腫瘍細胞株の異種移植片モデルにおいて、化合物１を評価した。ＳＱヒト肺移植片を有するＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスにおける研究（Ｈ１９７５細胞：ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ－Ｔ７９０Ｍ及びＰＣ－９細胞：ＥＧＦＲ　Ｅｘ１９Ｄｅｌ）は、経口化合物１（３０又は５０ｍｇ／ｋｇ）が有効で安全であることを実証した。抗腫瘍活性は、Ｈ１９７５及びＰＣ－９モデルにおいて、それぞれ、投薬後４時間で８００ｎｇ／ｍＬ（１．６μＭ）及び１５００ｎｇ／ｍＬ（３．１μＭ）の化合物１の血漿濃度で示された。Ｈ１９７５肺腫瘍移植片において、研究の過程にわたって実質的な腫瘍退縮（本質的に治癒）が生じた。
【０５２０】
　安全性薬理学研究は、呼吸器系又はＣＮＳのリスクがないことを示している。心血管（ＣＶ）イヌ研究では、４匹のイヌのうちの１匹が、高用量（１００ｍｇ／ｋｇ）の化合物１の１０～２４時間後に、可逆的な心室伝導障害の徴候を示した。この不整脈は、親又は代謝産物のいずれの最大血漿濃度（Ｃｍａｘ）又はＴｍａｘとも関連していなかった。被験物質への明確な関連は特定できなかった。この高用量（１００ｍｇ／ｋｇ）のテレメトリーのイヌの原因不明の可逆性心拍数を考慮すると、第１相における日常的な心電図（ＥＣＧ）監視が推奨される。
【０５２１】
　ｈＥＲＧ　IC_{50}は、IC_{100}～３０μＭで、１．９μＭ（９２５ｎｇ／ｍＬ）であったが、化合物１については、最大１００ｍｇ／ｋｇの用量及び２６１８ｎｇ／ｍＬ（５．４μＭ）の推定単回用量C_{max}、並びに化合物１－Ｍ３８については、C_{max}約３６７ｎｇ／ｍＬ（０．７５μＭ）を有する高忠実度イヌＣＶテレメトリー研究（Ｓｐｅｎｃｅ　１９９８、Ｍｉｙａｚａｋｉ　２００２）では、ＱＴｃシグナルはなく、血圧又は心間隔に有害な影響はなかった。ラット機能観察バッテリーに有害なＣＮＳ効果はなく、イヌの呼吸数に有害な影響はなかった。受容体結合研究は、化合物１にはほとんどオフターゲットリスクがないことを示唆している。
【０５２２】
　化合物１は、マウス腫瘍モデルにおいてインビトロ及びインビボで有効であり、目的の変異型キナーゼに対して比較的選択的である。安全性薬理学研究では、呼吸器系又はＣＮＳのリスクはなく、オフターゲット受容体の関与もないことが示されている。１匹の高用量（１００ｍｇ／ｋｇ）のテレメトリーのイヌにおける原因不明の不整脈、及び４週間のイヌ毒性研究における心筋変性に関連する１匹の高用量（１００ｍｇ／ｋｇ）死亡（１３日目）を考慮して、親及び代謝産物をカバーするために投薬後８時間までの定期的なＥＣＧ監視、並びに第１相における心臓酵素（トロポニン）の監視が、薬物動態とともに推奨される。
【０５２３】
　薬理学及び脳曝露プロファイルは、ヒトにおける第１相腫瘍学用量漸増研究を支持する。
【０５２４】
代謝－薬物動態
　化合物１の吸収、分布、及び代謝は、表１１に概説される研究で調査した。

【表１１】

表１１：代謝－薬物動態研究の要約

研究の種類:	種/システム	投薬経路	用量(mg/kg)又は濃度	報告参考文献
生体分析				
LCMSMS-化合物 1	ラットの血漿	NA	NA	MPK-014
LCMSMS-化合物 2	ラットの血漿	NA	NA	MPK-015
LCMSMS-化合物 1	イヌの血漿	NA	NA	MPK-016
LCMSMS-化合物 2	イヌの血漿	NA	NA	MPK-017
薬物動態及び吸収				
薬物動態	ラット	IV、PO	3、10、30	MPK-001
経口血漿/脳曝露	ラット	経口	化合物 1:30 ゲフィチニブ:50	MPK-019
IV 血漿/脳曝露	ラット	IV	化合物 1:3 ゲフィチニブ:3	MPK-018
BCRP 阻害	Caco-2 細胞	インビト	0.1、0.3、1、3、10、30μM	MPK-011
P-糖タンパク質阻害	MDCK11-MDR1 細胞	インビトロ	0.3、1、3、10、30、100μM	MPK-012
浸透及び吸収	Caco-2 細胞	インビト	0.5、5、50μM	MPK-013
分布				
血漿タンパク質結合	ヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの血	インビトロ	0.5、5、50μM	MPK-007
代謝				
比較代謝安定性	ヒト、サル、イヌ、ラット、及びマウスの肝細胞	インビトロ	1μM	MPK-003
比較代謝	ヒト、サル、イヌ、ラット、及びマウスの肝細胞	インビトロ	10μM	MPK-004
代謝産物特定	ラット　イヌ サル	PO	7.39 3 3	MPK-005
CYP1A2、2B6、及び 3A4 誘導	ヒト肝細胞	インビトロ	0.03、0.1、0.3、1μM	MPK-008
CYP450 阻害	ヒト肝臓ミクロソーム	インビトロ	0、0.3、1、3、10、30、100μM	MPK-009
CYP 表現型決定	ヒト肝臓ミクロソーム	インビトロ	1μM	MPK-010

ＮＡ＝該当なし、ＬＣＭＳＭＳ＝液体クロマトグラフィータンデム質量分析

【０５２５】

化合物１及びその主要な活性代謝産物である化合物２を用いた代謝－薬物動態－毒物動態研究を支持するために、感度が高く再現性のある液体クロマトグラフィータンデム質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）アッセイを開発し、検証した。

【０５２６】

化合物１は、ラットにおいて大きな分布の体積を有する中程度に高いクリアランス化合物である。ラットでは、化合物１の経口T_{max}は、概して、約５時間であり、化合物２については、概して、約７時間であり、Ｔ１／２は、概して、化合物１については約５時間であり、化合物１－Ｍ３８については約９時間であった。ラットでは、性差はなく、生

物学的利用能は平均５０％であり、用量とは無関係であるようであった。曝露は、概して、用量に比例であった。

【０５２７】

化合物１の全脳曝露は、連続静脈内注入及び経口投薬による推定定常状態での血漿よりも２０倍高かく、化合物２の脳曝露は、本質的に血漿と同等であった。これらの研究では認められた有害な影響はなかった。

【０５２８】

化合物１は、ヒトＢＣＲＰを介したロスバスタチン輸送の弱い阻害剤であり、３．０２μＭ（１４７１ｎｇ／ｍＬ）の見かけのＩＣ$_{50}$値を有する。化合物１は、ジゴキシンのＰ－ｇｐ媒介輸送を阻害しなかった（ＩＣ$_{50}$＞３０．０μＭ）。化合物１は、Ｃａｃｏ－２細胞において中程度の浸透性を有し、排出輸送体の基質である可能性は低い。これらのデータに基づいて、概して、これらの輸送体に対する効果を介して、治療血漿濃度で顕著な薬物－薬物相互作用のリスクが低い。ＤＤＩリスクの更なる理解は、第２相用量及び曝露の定義を待つ。

【０５２９】

化合物１は、主にＣＹＰ３Ａ４／３Ａ５によって代謝され、ＣＹＰ３Ａ４－Ｍではなく、ＣＹＰ３Ａ４－Ｔの弱い阻害が、４．８９μＭ（２３８１ｎｇ／ｍＬ）のＩＣ５０で観察された。酵素活性に基づくＣＹＰ誘導がなく、ｍＲＮＡに基づくと、１μＭでＣＹＰ３Ａ４誘導があったが、より低い濃度ではなかった。代謝、阻害、及び誘導は、他のＣＹＰでは観察されなかった。ＣＹＰ３Ａ４－Ｔの阻害剤である薬物又はＣＹＰ３Ａ４／３Ａ５によって代謝される薬物との潜在的なＤＤＩ相互作用が存在し、ヒトの薬物動態（ＰＫ）データがあると、これらのＤＤＩリスクがより明確に定義される。

【０５３０】

化合物１は、種をわたって血漿タンパク質に高度にタンパク質結合した（９５．６～９８．７％）。結合は、濃度とは無関係であった。

【０５３１】

インビトロ研究では、代謝安定性は、ヒト肝細胞で最も高く、２２個の代謝産物が、ヒト、サル、イヌ、ラット、及び／又はマウス肝細胞において検出された。化合物２は、全ての種において主要な脱メチル化活性代謝産物であり、ヒト肝細胞における少数の代謝産物、Ｍ４８を除いて、全てのヒト代謝産物は、ラット及び／又はイヌ、毒性種において表された。

【０５３２】

ラット、イヌ、及びサルにおけるインビボ研究において、３５個の代謝産物が特定された。全ての種における主要な循環化合物は、親化合物であり、親はまたラットの糞便中の主要な構成要素であった。脱メチル化された代謝産物である化合物２は、全ての種において血漿中及びラット糞便中の主要な活性代謝産物であった。Ｍ３４、グルタチオンコンジュゲーション及び加水分解及びアセチル化代謝産物は、ラット尿中の主要な代謝産物であった。化合物１は、ラット尿中の３１個の代謝産物及びラット糞便中の３２個の代謝産物とともに、排泄中に広範囲に代謝された。

【０５３３】

化合物１は、評価された全ての種において、多くの代謝産物及び１つの主要な活性代謝産物を有する。ＣＹＰ３Ａ４－Ｔの阻害剤である薬物又はＣＹＰ３Ａ４／３Ａ５によって代謝される薬物との潜在的な代謝相互作用は存在する。ヒトＰＫデータがあり、第２相について標的化された有効な血漿濃度が特定されると、これらの代謝リスクの重要性は、より明確になるであろう。

【０５３４】

毒物学

化合物１は、ラット及びイヌにおける反復用量毒性研究において、最大４週間試験されている（表１２）。ＧＬＰの下で実施された研究の設計は、関連する国際ガイドラインに完全に準拠していた。用量製剤分析方法を検証した。ＧＬＰ毒性プログラムは、化合物１

ロット番号Ａ０５９９３－０５６ＬＢで完了した。第１相臨床研究は、ロット番号ＮＢ－化合物１－Ａ－３の原薬を用いて実施されるであろう。加速条件で６か月間保存された臨床ロット中の全ての不純物は、毒物学プログラムで認定された。医薬品は、カプセル中の純粋な化合物１である。

【表１２】

表１２．化合物１毒性プログラム

研究の種類及び期間	種	投薬経路	用量(mg/kg)	GLP	報告参考文献
反復用量毒性					
14 日	ラット	PO	30、100、500、1000a 0、30、100、300	N	TOX-002
14 日	イヌ	PO	100、300、600、1000a 0、30、100、300	N	TOX-001
28 日	ラット	PO	0、10、30、100	Y	TOX-003
28 日	イヌ	PO	0、10、30、100	Y	TOX-004
分析					
用量製剤の検証	NA	NA	NA	Y	TOX-006

【０５３５】

経口ラット用量範囲研究

雄及び雌のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに、化合物１を、１回（３０、１００、５００、１０００ｍｇ／ｋｇ／日）又は１日１回、最大１４日間（３０、１００、３００ｍｇ／ｋｇ／日）のいずれかで強制経口投与した。化合物１の単回経口用量は、３０～１０００ｍｇ／ｋｇの用量で十分に忍容性であった。１４日間投与した場合、食物消費量及び体重の顕著な減少（６．９％－Ｆ及び２０．８％－Ｍ）に関連する罹患率及び死亡率が３００ｍｇ／ｋｇで観察され、この群を９日目に終了した。この高用量での腎尿細管の空胞化と同様に、胸腺及び脾臓においてリンパ球枯渇が観察された。同様であるが、はるかに重度ではない胸腺病変が、１４日目に１００ｍｇ／ｋｇ／日で認められた。３０ｍｇ／ｋｇ／日で有意な毒性は観察されなかった。この研究では、ＳＴＤ$_{10}$は１００ｍｇ／ｋｇ／日であると推定された。

【０５３６】

口腔ラット４週間研究

化合物１（０、１０、３０、及び１００ｍｇ／ｋｇ／日）を、雄及び雌のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに、最大２８日間、１日１回、強制経口投与した。罹患率は、顕著な体重の減少に関連し、１２／１３日目に高用量群での投薬の終了を必要とした。この時点で、高用量群の５／性別を剖検にとり、研究の残りの部分のために５／性別は回復が開始された。

【０５３７】

２８日目に、化合物１及び化合物２への曝露は、１０～３０ｍｇ／ｋｇの用量の増加とともに増加し、曲線下面積（ＡＵＣ）としての曝露は、概して用量比例であった。明らかな性差又は蓄積は認められなかった（表１３）。

【表１３】

表１３：ラット２８日目の平均の化合物１及び化合物２の毒物動態（ＴＫ）の概要

パラメータ

用量(mg/kg)	性別	Cmax(ng/mL)	AUC0-24 (ng*hr/mL)
10-化合物 1	M	109	1143
30-化合物 1	M	310	4353
10-化合物 2	M	48.9	708
30-化合物 2	M	100	1801
10-化合物 1	F	151	1798
30-化合物 1	F	300	4604
10-化合物 2	F	24.6	413
30-化合物 2	F	55.5	1079

【０５３８】

中間剖検（１００ｍｇ／ｋｇ）における主な組織学的所見には、全身性リンパ球枯渇、肺浮腫／炎症、及び精巣精管変性が含まれた。この研究では、精巣変性を除く全ての所見は可逆的であり（約１４日）、可逆的期間は、精巣変化の可逆性を評価するのに十分ではなかった。２９日目に、３０及び１００ｍｇ／ｋｇで精巣変性のみが観察された。１０ｍｇ／ｋｇで毒性は認められなかった。ＳＴＤ$_{10}$は、３０ｍｇ／ｋｇであった。

【０５３９】

経口イヌ用量範囲研究

イヌの用量範囲研究では、化合物１を、雄及び雌のビーグルイヌに、１回（３０、１００、６００、１０００ｍｇ／ｋｇ）又は１日１回、１４日間（３０、１００、３００ｍｇ／ｋｇ／日）のいずれかで強制経口投与した。化合物１の単回経口用量は、３０～１０００ｍｇ／ｋｇの用量で十分に忍容性であった。１４日間投与した場合、３００ｍｇ／ｋｇ／日で、食物摂取量の軽度の減少及び体重の顕著な減少（７．６％－Ｍ及び１０．６％－Ｆ）に関連する罹患率及び死亡率が観察され、これらのイヌにおいて、胸腺リンパ球枯渇、肝細胞色素、腎尿細管の空胞化、及び胃底胃におけるびらんが認められた。同様であるが、はるかに軽度の胸腺及び肝臓の変化が、１５日目に１００ｍｇ／ｋｇ／日で認められた。

【０５４０】

１００ｍｇ／ｋｇ／日で有意な毒性は観察されなかった。ＨＮＳＴＤは、この研究で１００ｍｇ／ｋｇ／日であると推定された。

【０５４１】

経口イヌ４週間研究

化合物１（０、１０、３０、及び１００ｍｇ／ｋｇ／日）を、雄及び雌のビーグルイヌ（４／性別）に、１日１回、最大２８日間、強制経口投与した。高用量群では、１３日目に１匹の雄が死亡したことが判明し、この用量での異常な臨床観察及び体重の減少は、１８日目－Ｍ及び１７日目－Ｆに高用量群での投薬の中止を必要とした。高用量生存者は、１８／１７日から２９日に回復期間を開始した。この高用量の雄の死亡原因は、心筋変性に起因していた。この病変は、研究での任意の他のイヌでは観察されなかった。アルカリホスファターゼ、グロブリン、コレステロール、トリグリセリド、及びフィブリノーゲンの増加、並びに中間研究で高用量群で認められた網状赤血球数の減少は、回復の１１／１２日後の研究の終わりまでにベースラインに戻った。全ての用量での精巣の変化（１０ｍｇ／ｋｇ及び３０ｍｇ／ｋｇでの精巣上皮空胞化、並びに１００ｍｇ／ｋｇでの変性／萎

縮）は、この短期研究において可逆性ではなく、可逆性期間は、精巣の変化の可逆性を評価するのに十分な長さではなかった。

【０５４２】

Ｃｍａｘ及びＡＵＣ０－２４によって評価される化合物１及び化合物２への曝露は、概して、１日目及び２８日目に用量が増加するにつれて増加した。増加は、概して、１日目及び２８日目に用量比例であるか、又は用量比例よりも大きかった。性差は認められなかった。化合物１又は化合物２の有意な蓄積は観察されなかった。これらのデータを表１４に示す。

【表１４】

表１４：イヌ２８日目の平均の化合物１及び化合物２のＴＫパラメータの概要

用量(mg/kg)	性別	Cmax(ng/mL)	AUC0-24 (ng*hr/mL)
10-化合物 1	M	578	3877
30-化合物 1	M	974	7180
10-化合物 2	M	143	1424
30-化合物 2	M	263	2975
10-化合物 1	F	867	6536
30-化合物 1	F	508	3490
10-化合物 2	F	242	3357
30-化合物 2	F	161	1791

【０５４３】

雌において、１０又は３０ｍｇ／ｋｇ／日で有意な毒性は観察されなかった。ＨＮＳＴＤは、３０ｍｇ／ｋｇ／日であると推定された。

【０５４４】

統合された非臨床有効性及び安全性の概要

ＧＢＭは、成人における最も一般的な原発性脳腫瘍である（Ｏｓｔｒｏｍ　２０１８）。多くの標的化された療法は、他のがんの種類では広範囲の成功を実証しているが、ＧＢＭにおける有効性は限られており、ＧＢＭを有する患者の予後は依然として厳しいままである（Ｋｕｒｚ　２０１８、Ｍｉｌｌｅｒ　ａｎｄ　Ｗｅｎ　２０１６）。ＧＢＭの５０％超は、異常なＥＧＦＲ遺伝子バリアントを有する。これらのＥＧＦＲバリアントのほとんどは、細胞外ドメインにおける変異を介して生じる（Ｖｉｖａｎｃｏ　２０１２）。その中で、最も一般的なＥＧＦＲバリアント（ｖ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ（エクソン２－７の欠失）は、インフレームの細胞外ドメインの切断を有する（Ｆｕｒｎａｒｉ　２０１５）。ＥＧＦＲ変異型ＧＢＭ細胞はＥＧＦＲシグナル伝達に依存している可能性が高いことが示されている（Ａｎ　２０１８、Ｈｕａｎｇ　２００９）。したがって、ＥＧＦＲは、ＧＢＭにおける魅力的な治療標的である。

【０５４５】

第３世代のチロシンキナーゼ阻害剤である化合物１は、ＧＢＭ（Ｗａｎｇ　２０２０）のために開発中であり、化合物１は、その標的に共有結合する。化合物１は、いくつかのＥＧＦＲ単一及び二重変異型に対する変異型キナーゼ結合（Ｋｄ＜１ｎＭ）選択性を実証し、野生型ＥＧＦＲに対する活性はほとんどなかった。化合物２（主要活性代謝産物）は、同様の選択的活性を示した。経口ＧＢＭマウス研究において、化合物１は、３７．５及び７５ｍｇ／ｋｇで安全で活性であるようであり、リン酸化ＥＧＦＲの減少及び細胞生存率を標的とするインビトロ研究におけるIC_{50}は、０．１７～３．２８μＭの範囲であった。

【０５４６】
ＱＴ及びＱＴｃを含む血圧又は心間隔への有害な影響はなかった。１匹の高用量のテレメトリーのイヌは、投薬後１２～２４時間の可逆的な接合性不整脈を有し、親又は代謝産物のいずれのT_{max}とも関連しておらず、それは、化合物１又は化合物２によって引き起こされなかったことを示唆している。ＣＮＳパラメータ又は呼吸数に対する有害な影響はなかった。受容体結合研究は、化合物１にはほとんどオフターゲットリスクがないことを示唆している。１回の高用量のテレメトリーのイヌにおける原因不明の不整脈を考慮すると、第１相における投与後８時間までのイヌの日常的なＥＣＧ監視が推奨される。
【０５４７】
化合物１は、ラットにおいて大きな分布の体積を有する中程度に高いクリアランス化合物である。ラットでは、化合物１の経口T_{max}は、概して、約５時間であり、化合物２については、概して、約７時間であり、$T_{1/2}$は、概して、化合物１については約５時間であり、化合物２については約９時間であった。ラットでは、性差はなく、生物学的利用能は平均５０％であり、用量とは無関係であるようであった。曝露は、概して、用量に比例であった。化合物１は、種をわたって血漿タンパク質に高度に結合したタンパク質であり、結合は濃度とは無関係であった。
【０５４８】
化合物１は、評価された全ての種において特定された多くの代謝産物及び１つの主要な活性代謝産物（化合物２）を有する。ＣＹＰ３Ａ４－Ｔの阻害剤である薬物又はＣＹＰ３Ａ４／３Ａ５によって代謝される薬物との潜在的な代謝相互作用は存在する。ヒトＰＫデータがあり、ヒトにおいて標的化された有効な血漿濃度が特定されると、これらの代謝リスクの重要性は、より明確になるであろう。
【０５４９】
ラットにおける４週間の毒性研究では、１００ｍｇ／ｋｇでの死亡があり、中間剖検（１００ｍｇ／ｋｇ）での主な組織学的所見には、全身リンパ球枯渇、肺浮腫／炎症、及び精巣精管変性が含まれた。この研究では、精巣変性を除く全ての所見は可逆的であり、可逆的期間は、精巣変化の可逆性を評価するのに十分ではなかった。２９日目に、３０及び１００ｍｇ／ｋｇで精巣変性が観察された。１０ｍｇ／ｋｇで毒性は認められなかった。STD_{10}は、３０ｍｇ／ｋｇであった。
【０５５０】
イヌにおける４週間の毒性研究では、１２日目に心筋変性に起因する１００ｍｇ／ｋｇでの１つの死亡があり、これは、心筋病変を有する唯一の高用量イヌであった。全ての用量で認められた精巣の変化（１０及び３０ｍｇ／ｋｇでの精巣上皮空胞化、並びに１００ｍｇ／ｋｇでの変性／萎縮）は、可逆性ではなく、可逆性期間は、精巣の変化の可逆性を評価するのに十分な長さではなかった。雌において、１０又は３０ｍｇ／ｋｇ／日で有意な毒性は観察されなかった。ＨＮＳＴＤは、３０ｍｇ／ｋｇ／日であると推定された。
【０５５１】
イヌ及びラットに精巣病変が認められ、イヌではＮＯＥＬは確立されず、ラットでは１０ｍｇ／ｋｇであり、研究は、可逆性を研究するのに十分な期間ではなかった。１匹のイヌにおける可逆的な接合部不整脈及び別のイヌにおける死亡につながる心筋病変が１００ｍｇ／ｋｇで認められ、心筋リスクのＮＯＥＬは、イヌでは３０ｍｇ／ｋｇ、ラットでは１００ｍｇ／ｋｇであった。これらの潜在的なリスクは、インフォームドコンセント文書で特定し、開始用量の計算において考慮する必要がある。第１相臨床プログラムでは、親及び代謝産物をカバーするために投薬後８時間までのＥＣＧ監視、並びに心臓トロポニン評価が推奨される。
【０５５２】
第１相の開始用量の推奨
薬理学的効力、及び非臨床安全性薬理学、代謝及び薬物動態研究、並びに用量応答に基づいて、化合物１は、腫瘍患者における治療用量で比較的安全で有効な化合物であると予想される。イヌにおける毒性プログラム（ＨＮＳＴＤ＝３０ｍｇ／ｋｇ）は、腫瘍学的用

量選択ガイダンスに基づいて、最大３００ｍｇ／６０ｋｇの開始用量を支持する。ラットの毒性データ（ＳＴＤ$_{10}$＝３０ｍｇ／ｋｇ）は、腫瘍学的用量選択ガイダンスに基づいて、最大１８０ｍｇ／６０ｋｇの開始用量を支持する。

【０５５３】

精巣病変は、ラット及びイヌの両方において、それぞれ３０ｍｇ／ｋｇ及び１０ｍｇ／ｋｇから観察された。心筋リスクは、イヌにおいて１００ｍｇ／ｋｇで記載されたが、３０ｍｇ／ｋｇでは記載されず、心筋リスクのＮＯＥＬは、３０ｍｇ／ｋｇである（ヒト当量用量［ＨＥＤ］＝１５ｍｇ／ｋｇ）。これらのデータに基づいて、この経口化合物の開始用量は、１．５ｍｇ／ｋｇ又は９０ｍｇ／６０ｋｇである。

第１相腫瘍患者の推奨開始用量は、１００ｍｇＱＤである。

【０５５４】

非臨床の主要な部分

・３７．５及び７５ｍｇ／ｋｇＱＤの経口でＧＢＭマウスモデルにおいて薬理学的に活性である

・３０及び５０ｍｇ／ｋｇＯＤの経口でのＮＳＣＬＣマウスモデルにおいて薬理学的に活性である

・活性は、投薬後４時間で８００ｎｇ／ｍＬ（１．６μＭ）及び１５００ｎｇ／ｍＬ（３．１μＭ）の血漿濃度で観察された。

・多くの代謝産物（ヒト、サル、イヌ、ラット及び／又はマウス肝細胞中の２２個）及び１つの主要な活性代謝産物（化合物２）が、ヒト肝細胞を含む評価された全ての種で特定された。

・ラットにおいて大きな分布の体積を有する中程度に高いクリアランス

・経口Ｔ$_{max}$は、概して、化合物１及び化合物２について約５時間及び７時間であった。

・Ｔ$_{1/2}$は、概して、化合物１及び化合物２について約５時間及び９時間であった。

・種をわたって血漿タンパク質に高度に結合し、濃度とは無関係であった。

・ラットにおいて絶対バイオアベイラビリティは、約５０％であった

・化合物１の全脳曝露は、ラットにおいて、連続静脈内注入及び経口投薬による推定定常状態での血漿よりも２０倍高かく、化合物２の脳曝露は、本質的に血漿と同等であった

・ＣＹＰ３Ａ４－Ｔの阻害剤である薬物又はＣＹＰ３Ａ４／３Ａ５によって代謝される薬物との潜在的な代謝相互作用は存在する

・３．０２μＭ（１４７１ｎｇ／ｍＬ）の見かけのＩＣ$_{50}$値を有するヒトＢＣＲＰを介したロスバスタチン輸送の弱い阻害剤

・Ｐ－ｇｐ阻害なし

・Ｃａｃｏ－２細胞において中程度の浸透性、及び排出輸送体の基質である可能性は低い

・イヌのＱＴ及びＱＴｃを含む、心拍数、血圧、又は心間隔に対する有害な影響なし

・１匹の高用量のテレメトリーのイヌは、投薬後１２～２４時間の可逆的な接合性不整脈を有し、親又は代謝産物のいずれのＴ$_{max}$とも関連しておらず、それは、化合物１又は化合物２によって引き起こされなかったことを示唆している

・ラット及びイヌにおける精巣変性、研究は、可逆性を評価するのに十分な期間ではなかった

・１２日目の高用量イヌ１匹の死亡に至る心筋病変（１００ｍｇ／ｋｇ）

・心筋リスクのＮＯＥＬは、イヌでは３０ｍｇ／ｋｇ、ラットでは１００ｍｇ／ｋｇであった

・４週間のイヌ毒性の観察されない有害な影響レベル（ＮＯＡＥＬ）－１０ｍｇ／ｋｇ

・４週間ラット毒性のＮＯＡＥＬ－１０ｍｇ／ｋｇ

・ＳＴＤ$_{10}$は、ラットにおいて３０ｍｇ／ｋｇであった。

・ＨＮＳＴＤは、イヌにおいて３０ｍｇ／ｋｇであった。

【０５５５】

投与量及び投与

化合物１は、単回の１日用量として経口投与される（ただし、代替的な頻度又は断続的なスケジュールは、出現する安全性、忍容性、又はＰＫデータに応答して推進され得る）。投薬は、空腹時（すなわち、少なくとも食事の１時間前又は２時間後）に毎日ほぼ同じ時間に行われる必要がある。最初のヒト試験における最初の１日用量は、１００ｍｇであろう。

【０５５６】

イヌにおける毒性プログラム（ＨＮＳＴＤ＝３０ｍｇ／ｋｇ）は、腫瘍学的用量選択ガイダンスに基づいて、最大３００ｍｇ／６０ｋｇの開始用量を支持する。ラットの毒性データ（ＳＴＤ$_{10}$＝３０ｍｇ／ｋｇ）は、腫瘍学的用量選択ガイダンスに基づいて、最大１８０ｍｇ／６０ｋｇの開始用量を支持する。

【０５５７】

精巣病変は、ラット及びイヌの両方において、それぞれ３０ｍｇ／ｋｇ及び１０ｍｇ／ｋｇから観察された。心筋リスクは、イヌにおいて１００ｍｇ／ｋｇで記載されたが、３０ｍｇ／ｋｇでは記載されず、心筋リスクのＮＯＥＬは、３０ｍｇ／ｋｇである（［ＨＥＤ］＝１５ｍｇ／ｋｇ）。これらのデータに基づいて、開始用量は、１．５ｍｇ／ｋｇ又は９０ｍｇ／６０ｋｇである。

【０５５８】

第１相腫瘍患者の推奨開始用量は、１００ｍｇＱＤである。

【０５５９】

実施例１４

血液脳関門（ＢＢＢ）を横断する薬物送達は、脳がんのための全てのＥＧＦＲ標的化剤が直面しなければならない主要な障害である。ＥＧＦＲシグナル伝達がＥＧＦＲ変異型ＧＢＭ細胞の生存に必要であるという証拠にもかかわらず、多数のＥＧＦＲ－ＴＫＩがＧＢＭの治療のために不成功に評価されている（Ｗｅｓｔｐｈａｌ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．ＣＮＳ　Ｄｒｕｇｓ　３１，２０１７，７２３－７３５）。これらの阻害剤の多くは、ＢＢＢを横断できないか、又は薬物排出ポンプの基質であり、多くの場合、比較的小さな治療窓を有する。

【０５６０】

化合物１の脳透過性を決定するために、化合物１及びゲフィチニブの脳への曝露の比較評価を、ラットにおける化合物１１（３０ｍｇ／ｋｇ）又はゲフィチニブ（５０ｍｇ／ｋｇ）の単回経口投薬の７時間後に行った。結果は、化合物１１の脳／血漿（Ｂ／Ｐ）比が２８．３であり、ゲフィチニブのＢ／Ｐ比が０．２２であることを示した（表３及び４）。ラットにおける推定定常状態への連続静脈内注入後の化合物１１及びゲフィチニブの脳曝露について、より詳細な比較評価を実施した。両方の化合物を、５時間にわたって３ｍｇ／ｋｇの総用量に注入した。結果は、化合物１１のＢ／Ｐ比が２０．３であり、ゲフィチニブが０．５５であったことを示し、薬物の経口投与からのデータと一致した。特に、経口及び静脈内投与の両方において、化合物１１の血漿濃度は、全ての時点でゲフィチニブの血漿濃度よりもはるかに低い（表３及び４）。これらのデータにより、化合物１１が、これらのパイロット研究において明らかな有害な影響を伴わずに、脳内に高濃度で優先的に存在するため、ＧＢＭを治療するための理想的な化合物であることが裏付けられる。

【０５６１】

化合物１１は、ヒト乳がん耐性タンパク質（ＢＣＲＰ）を介したロスバスタチン輸送の弱い阻害剤であり、３．０２μＭの見かけのＩＣ５０値を有する。化合物１１は、ジゴキシンのＰ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐ）媒介輸送を阻害しなかった（ＩＣ５０＞３０．０μＭ）。化合物１１はまた、Ｃａｃｏ－２細胞において中程度の浸透性を示した。これらのデータに基づいて、化合物１１が排出輸送体の基質である可能性は低く、概して、これらの輸送体に対する効果を介して、治療血漿濃度で顕著な薬物－薬物相互作用のリスクが低い。

【０５６２】

驚くべきことに、化合物１１は、血漿レベルの約２０倍を超えるレベルで脳に分布し、

蓄積する。排出輸送体を供される他のＥＧＦＲ－ＴＫＩとは異なり、化合物１１は、Ｐ－ｇｐ又はＢＣＲＰ媒介薬物輸送機能の基質ではなく、代わりに、ＢＣＲＰの適度な阻害剤である。更に、化合物１１は、比較的低い血漿レベルを維持するために比較的高いクリアランス速度を示す。

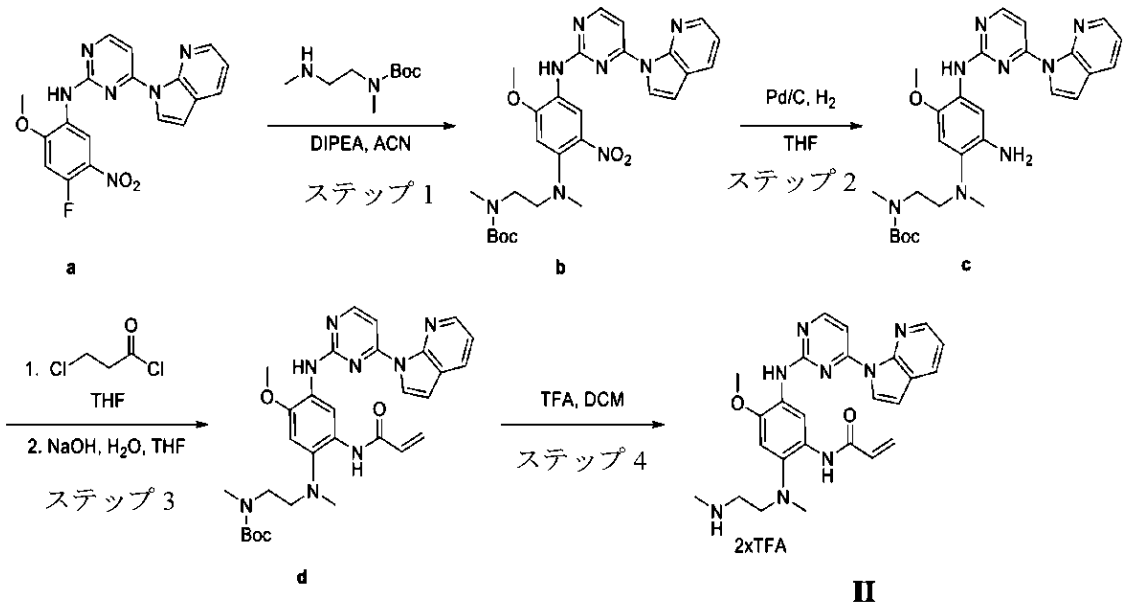
【０５６３】

最近の研究は、ＥＧＦＲが胚及び出生後早期段階の脳の発達に重要であるが、ＥＧＦＲの脳特異的欠失を有する成体マウスは正常であるように見えることを示し（Ｒｏｂｓｏｎ，Ｊ．Ｐ．，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ ＦＥＢＳ Ｊｏｕｒｎａｌ ２８５，２０１８，３１７５－３１９６）、これは、ＣＮＳにおけるＥＧＦＲ阻害が用量制限毒性をもたらさないことを示唆している。したがって、化合物１１の別個の薬理学的特性、特にその高い脳／血漿比は、潜在的に「組織ベースの」治療窓を提供して、腫瘍内のＥＧＦＲの効果的な阻害を可能にし、一方で受容体を全身的に比較的温存する。前臨床データは、化合物１１が、顕著な頭蓋外毒性なしにＥＧＦＲｖＩＩＩを頭蓋内で効果的に阻害するのに十分に広い治療窓を提供することを示した。

【０５６４】

実施例１５：Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル））アミノ）フェニル）アクリルアミドの塩（化合物１２の塩）の調製

【化１００】



II

ステップ１。ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－ニトロフェニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバメート（化合物ｂ）の合成

ＡＣＮ（２６０ｍＬ）中のＮ－（４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロフェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－アミン（化合物ａ、１７．２ｇ、１．０当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバメート（１２．７ｇ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（１１．７ｇ、２．０当量）を、２０℃で添加し、得られた混合物を、８０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を３８℃に冷却し、H_2O（２００ｍＬ）を添加し、更に３０分間撹拌した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをH_2Oで、次いでＡＣＮですすいだ。濾過ケーキを、真空下、４０～４５℃（タンク温度）で乾燥させて、粗化合物ｂ（ＨＰＬＣによって決定される２３．０ｇ、収率９３％、純度９７．９％）を赤色の固体として得た。R_t＝５．３２９分。ＭＳｍ／ｚ：２２５．２［（Ｍ－Ｂｏｃ）／２＋ｌ］。

【０５６５】

ステップ２及び３。ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－アクリルアミド－５－メトキシフェニル）（メチル））アミノ）エチル）（メチル）カルバメート（化合物ｄ）の合成

ＴＨＦ（１６０ｍＬ）中の化合物ｂ（１６ｇ、１．０当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．８ｇ、５重量％）を添加し、得られた混合物を≦－８０ＫＰａに真空にし、次いで、水素で３倍のａｔｍに膨張させた。水素化反応を２５±５℃で４２時間維持した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキをＴＨＦで洗浄した。濾液を０～５℃に冷却し、反応混合物を０～５℃に保ちながら３－クロロプロパノイルクリドを添加した。１５分後、黄色の固体が沈殿した。ＬＣ－ＭＡ分析は、中間体、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－アミノ－５－メトキシフェニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバメート（化合物ｃ）が、１時間で消失して完了したことを示した。反応混合物に、水（１２８ｍＬ）中のＮａＯＨ（４．７ｇ、４．０当量）の溶液を２０～２５℃で添加し、２１時間撹拌した。有機相を分離し、４０℃未満の温度で、減圧下で濃縮した。濃縮された有機相に酢酸エチルを添加し、水で洗浄した。有機層を収集し、４０℃未満の温度で、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーによる精製（シリカゲル２００～３００メッシュ、ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により化合物ｄ（１０ｇ、収率６０％、ＨＰＬＣによって決定される純度９４．６％）を淡黄色の固体として得た。R_t＝４．２２１分。ＭＳｍ／ｚ：５７３．２［Ｍ＋１］＋。

【０５６６】

ステップ４。Ｎ－（５－（（４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－２－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル））アミノ）フェニル）アクリルアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）（化合物２・２ＴＦＡ）の合成

２０～２５℃のＤＣＭ（４５ｍＬ）中の化合物ｄ（３．０ｇ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（１１．１ｇ、１８．６当量）を添加した。１８時間後、反応混合物を、乾燥するまで、４０℃で、真空下で濃縮した。濃縮された残渣をＥＡに溶解し、次いで、ＰＨが７～８になるまで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加した。得られた混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキをH_2O、次いでＡＣＮですすいだ。濾過ケーキを、４０～４５℃（タンク温度）で、真空下で乾燥させて、化合物２・２ＴＦＡ（２．０ｇ、収率８０．６％、ＨＰＬＣによって決定される純度９７．８％）を、赤色の固体として得た。R_t＝１３．２９９分。ＭＳｍ／ｚ：４７３．２［Ｍ＋１］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．３１（ｓ、１Ｈ）、８．９２（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．６３－８．５３（ｍ，３Ｈ）、８．５２－８．４０（ｍ、２Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄｄ、Ｊ＝７．８、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄｄ、Ｊ＝７．８、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｓ、１Ｈ）、６．８３－６．６７（ｍ、２Ｈ）、６．３６（ｄｄ、Ｊ＝１６．９、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．８１（ｄｄ、Ｊ＝１０．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、３．２２（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．１４（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４（ｓ、３Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）。

【０５６７】

実施例１６：ＡＺＤ９２９１及び化合物１の細胞生存率アッセイ

既知のＥＧＦＲ阻害剤ＡＺＤ９２９１及び本明細書に記載の化合物１の細胞生存率アッセイを、一般生物学的アッセイＡ、細胞生存率アッセイに記載の手順に従って実施した。ＣｅｌｌＴｉｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）アッセイキット（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｐｒｏｍｅｇａ．ｃｏｍ／ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ／ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ／ｔｅｃｈｎｉｃａｌ－ｂｕｌｌｅｔｉｎｓ／０／ｃｅｌｌｔｉｔｅｒ－ｇｌｏ－ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔｃｅｌｌ－ｖｉａｂｉｌｉｔｙ－ａｓｓａｙ－ｐｒｏｔｏｃｏｌ／）をここで使用した。ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞（ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ変異）及びＰＣ－９細胞（

ＥＧＦＲエクソン１９欠失）を細胞生存能アッセイで使用した。

【０５６８】

ＡＺＤ９２９１は、市販の供給源から入手した。化合物２は、実施例１５に記載されているように合成した。化合物１を、Ｇｒａｙ　ｅｔ　ａｌ．，米国特許出願公開第２０１７／０３６２２０４（Ａ１）号において開示された方法に従って合成した。

【０５６９】

ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞（ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ変異）を、ＡＺＤ９２９１及び化合物１の各々とともに７２時間インキュベーションした。ＡＺＤ９２９１は、１２．９３ｎＭのＩＣ$_{50}$を示した。化合物１は、３４．３９ｎＭのＩＣ$_{50}$を示した。

【０５７０】

ＰＣ－９細胞（ＥＧＦＲエクソン１９欠失）を、ＡＺＤ９２９１、化合物１の各々とともにインキュベーションした。ＡＺＤ９２９１は、１８．１２ｎＭのＩＣ$_{50}$を示した。化合物１は、６２．７８ｎＭのＩＣ$_{50}$を示した。

【０５７１】

細胞生存アッセイでは、化合物１は、Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ変異を有するＥＧＦＲ及びエクソン１９欠失を有するＥＧＦＲの両方を阻害する際に優れた効力を示した。

【０５７２】

実施例１７：ＡＺＤ９２９１及び化合物１のインビトロＥＧＦＲ／ＥＲＫリン酸化アッセイ

ＥＧＦＲ／ＥＲＫリン酸化アッセイは、既知の手順に従って実施された。ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞（ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ変異）及びＰＣ－９細胞（ＥＧＦＲエクソン１９欠失）をリン酸化アッセイで使用した。

【０５７３】

ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞（ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ変異）を、ＡＺＤ９２９１及び化合物１の各々で６時間処理した。ＥＧＦＲシグナル伝達経路を、ウエスタンブロット分析によって決定した。

【０５７４】

ＰＣ－９細胞（ＥＧＦＲエクソン１９欠失）を、ＡＺＤ９２９１及び化合物１の各々で６時間処理した。ＥＧＦＲシグナル伝達経路を、ウエスタンブロット分析によって決定した。

【０５７５】

実施例１８：ＥＧＦＲ阻害剤化合物１の毒物動態分析

３２匹のビーグルイヌ（従来型、ナイーブ型）を４群に分けた。各群は、４匹の雄及び４匹の雌で構成される。群１のビーグルイヌにビヒクルを投与し、群２～４のビーグルイヌに、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、及び１００ｍｇ／ｋｇの化合物１を、２８日間連続して１日１回強制経口投与した（表１５）。８時間のＴ$_{1/2}$及び４時間のＴ$_{max}$を、１日目に化合物１について測定した。２～４群について、１日目の化合物１のＣ$_{max}$（ｎｇ／ｍＬ）及びＡＵＣ$_{last}$（時間＊ｎｇ／ｍＬ）を得た（表１５）。

【表１５】

表１５

研究日数	群 No.	用量レベル (mg/kg/日)	性別	TK パラメータ	
				C_{max}(ng/mL)	AUC_{last} (時間*ng/mL)
1	2	10	雄	166	1648
			雌	142	2060
	3	30	雄	317	3789
			雌	170	1959
	4	100	雄	367	5187
			雌	293	4055

【０５７６】
化合物１及びその活性／主要代謝産物、化合物２を、複数のインビトロ及びインビボ薬理学研究で評価して、肺及び脳モデルにおける標的応答を評価した。キナーゼ選択性も調査した。
【０５７７】
化合物１及び／又は化合物２（活性／主要代謝産物）を、ヒトエーテル－ア－ゴー－ゴー関連遺伝子（ｅｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ－ｒｅｌａｔｅｄ ｇｅｎｅ）（ｈＥＲＧ）アッセイを含む、受容体及びイオンチャネルの大きなパネルにおけるオフターゲット活性について評価した。化合物１を、心血管、呼吸器、及び中枢神経系機能の研究を含む、ＧＬＰ安全性薬理学研究で包括的に評価した。
【０５７８】
薬物動態／毒物動態（マウス／ラット／イヌ）、比較タンパク質結合、Ｐ４５０阻害及び誘導、輸送体プロファイリング、比較インビトロ代謝及びインビボ代謝（ラット）研究を、化合物１で行った。ＣＮＳ曝露は、経口及び静脈内投与によって評価した。ラット及びイヌは、非臨床開発プログラムのための代謝的及び薬理学的に関連する種である。
【０５７９】
ラット及びイヌにおける用量範囲及び４週間の経口ＧＬＰ研究において、化合物１及び代謝を介したその主要代謝産物である化合物２の毒性を評価した。全てのＧＬＰ研究を、トシル酸塩を使用して行った。
【０５８０】
薬理学及び活性プロファイル
図１１に示される比較活性プロファイリング研究を実施し、化合物１がオシメルチニブよりも優れているか又は競合的であることを示した。（Ｎｉ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．２０２１“Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＥＧＦＲ ｉｎ ｇｌｉｏｂｌａｓｔｏｍａ ｗｉｔｈ ａ ｎｏｖｅｌ ｂｒａｉｎ－ｐｅｎｅｔｒａｎｔ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ＥＧＦＲ－ＴＫＩ”ｂｉｏＲｘｉｖ ｐｒｅｐｒｉｎｔ ｄｏｉ：ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／２０２１．０１．０９．４２６０３０も参照されたい）。
【０５８１】
化合物１及びその活性代謝産物、化合物２を、複数のインビトロ及びインビボ研究で評価して、オンターゲット及びオフターゲット薬理学を評価した。
【０５８２】
化合物１及び化合物２（主要代謝産物）を、４６８個のヒトキナーゼ及び疾患関連変異型バリアントのパネルで評価した。化合物１及び化合物２は、対照の１％未満でいくつかの非変異型キナーゼに結合した。データにより、化合物１及びその主な代謝産物は、有意な野生型タンパク質への非選択的キナーゼ結合を示さないことが示唆される。化合物１に含まれる標的化された非変異型キナーゼ：ＭＡＳＴ１、ＰＡＫ４、ＰＤＧＦＲＢ及びＵＬ

Ｋ３並びに化合物２：ＥＲＢＢ２、ＪＡＫ３（ＪＨ１ドメイン触媒）、ＭＫＮＫ２、ＭＴＯＲ、ＯＳＲ１、及びＴＮＫ１。化合物１と化合物２との間にいくつかの可変性があるが、両方の化合物が、変異型キナーゼの大パネルへの結合に非常に有効であることは明らかであった。ＡＬＫ、ＥＧＦＲ、及びＦＬＴ３変異型について、１００ｎＭ未満の結合定数（Ｋｄ）が確かめられた。野生型ＥＧＦＲへの結合定数は、４．９ｎＭであった。１ｎＭ未満の結合定数は、化合物１のＥＧＦＲ（Ｅ７４６Ａ－７４０ｄｅｌ、Ｌ８５８Ｒ－Ｔ７９０Ｍ、及びＴ７９０Ｍ）二重及び単一の変異型で明らかであり、化合物２は、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ－Ｔ７９０Ｍ、Ｔ７９０Ｍ）二重及び単一の変異型で同様の活性を示した。

【０５８３】

安全性薬理学研究は、心肺又はＣＮＳのリスクがないことを示している。

【０５８４】

ラット機能観察バッテリーに有害なＣＮＳ効果はなく、イヌの呼吸数に有害な影響はなかった。受容体結合研究は、化合物１にはほとんどオフターゲットリスクがないことを示唆している。

【０５８５】

代謝－薬物動態

化合物１及びその主要な活性代謝産物である化合物２を用いた代謝－薬物動態－毒物動態研究を支持するために、感度が高く再現性のあるＬＣ－ＭＳ／ＭＳアッセイを開発し、検証した。

【０５８６】

化合物１は、ラットにおいて大きな分布の体積を有する中程度に高いクリアランス化合物である。ラットでは、化合物１の経口T_{max}は、概して、約５時間であり、化合物２については、概して、約７時間であり、$T_{1/2}$は、概して、化合物１については約５時間であり、化合物２については約９時間であった。ラットでは、性差はなく、生物学的利用能は平均５０％であり、用量とは無関係であるようであった。曝露は、概して、用量に比例であった。

【０５８７】

化合物１の全脳曝露は、連続静脈内注入及び経口投薬による推定定常状態での血漿よりも約２０倍高いことが見出され、化合物２の脳曝露は、本質的に血漿と同等であった。これらの研究では認められた有害な影響はなかった。

【０５８８】

化合物１は、主にＣＹＰ３Ａ４／３Ａ５によって代謝され、ＣＹＰ３Ａ４－Ｍではなく、ＣＹＰ３Ａ４－Ｔの弱い阻害が、４．８９μＭ（２３８１ｎｇ／ｍＬ）のＩＣ５０で観察された。酵素活性に基づくＣＹＰ誘導がなく、ｍＲＮＡに基づくと、１μＭでＣＹＰ３Ａ４誘導があったが、より低い濃度ではなかった。代謝、阻害、及び誘導は、他のＣＹＰでは観察されなかった。ＣＹＰ３Ａ４－Ｔの阻害剤である薬物又はＣＹＰ３Ａ４／３Ａ５によって代謝される薬物との潜在的なＤＤＩ相互作用が存在し、ヒトのＰＫデータがあると、これらのＤＤＩリスクがより明確に定義される。

【０５８９】

化合物１は、種をわたって血漿タンパク質に高度にタンパク質結合した（９５．６～９８．７％）。結合は、濃度とは無関係であった。

【０５９０】

インビトロ研究では、代謝安定性は、ヒト肝細胞で最も高く、２２個の代謝産物が、ヒト、サル、イヌ、ラット、及び／又はマウス肝細胞において検出された。化合物２は、全ての種において、少数な代謝産物を除いて、主要な脱メチル化活性代謝産物であった、

【０５９１】

ラット、イヌ、及びサルにおけるインビボ研究において、３５個の代謝産物が特定された。全ての種における主要な循環化合物は、親化合物であり、親はまたラットの糞便中の主要な構成要素であった。脱メチル化された代謝産物である化合物２は、全ての種において血漿中及びラット糞便中の主要な活性代謝産物であった。化合物１は、ラット尿中の３

１個の代謝産物及びラット糞便中の３２個の代謝産物とともに、排泄中に広範囲に代謝された。

【０５９２】

脳及び血漿曝露研究

化合物１、化合物２、及びゲフィチニブの脳及び血漿曝露の比較評価を行った。

【表１６】

表１６．Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットへの投与後（単回経口ＰＯ）の化合物１及びゲフチニブ（Ｇｅｆｔｉｎｉｂ）の脳曝露の比較評価

試験物品	用量 (mg/kg)	動物 ID	時間ごとの血漿濃度(ng/mL)		脳組織濃度 (ng/g)	脳/血漿(比)
			3 時間	7 時間	7 時間	7 時間
ゲフィチニブ	50mg/kg のゲフィチニブ	1M001	1260	1030	562	0.546
		1M002	2660	2240	561	0.250
		1M003	1940	4700	666	0.142
		平均	1953	2657	596	0.224
		SD	700	1870	60.3	0.0322
		n	3	3	3	3
化合物 1	30mg/kg の化合物 1	2M001	273	275	7400	26.9
		2M002	181	265	8280	31.2
		2M003	229	197	5210	26.4
		平均	228	246	6960	28.3
		SD	46	42	1580	3.73
		n	3	3	3	3

【表１７】

表１７．Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットへの投与後の化合物１１、化合物１２、及びゲフチニブ（Ｇｅｆｔｉｎｉｂ）の脳曝露の比較評価（経路（ＩＶ）、３ｍｇ／ｋｇ）

試験物品	動物 ID	時間ごとの血漿濃度(ng/mL)					脳組織濃度 (ng/g)	脳/血漿(比)
		0.083	1	2	3	5	5	5
ゲフィチニブ	1M001	39.9	135	210	279	292	151	0.517
	1M002	38.2	125	166	206	282	149	0.528
	1M003	35.8	88.4	161	216	303	189	0.624
	1M004	55.6	115	161	225	286	155	0.542
	1M005	42.9	122	164	265	281	153	0.544
	1M006	39.8	116	180	252	237	129	0.544
	平均	42.0	117	174	241	280	154	0.550
	SD	7.04	15.7	19.1	29.1	22.6	19.4	0.0377
	n	6	6	6	6	6	6	6
化合物 1	2M007	14.3	63.0	70.1	120	119	2640	22.2
	2M008	14.2	63.5	93.4	95.5	107	2380	22.2
	2M009	13.5	54.8	84.2	93.7	120	2400	20.0
	2M010	12.8	59.6	81.6	106	109	2020	18.5
	2M011	13.1	44.2	70.7	89.5	97.4	2000	20.5
	2M012	11.3	51.1	71.9	94.7	109	1980	18.2
	平均	13.2	56.0	78.7	99.9	110	2240	20.3
	SD	1.10	7.52	9.37	11.3	8.37	275	1.74
	N	6	6	6	6	6	6	6
化合物 2	2M007	BLQ	3.24	5.62	12.9	18.2	24.5	1.35
	2M008	BLQ	3.47	7.75	12.9	18.1	23.6	1.30
	2M009	BLQ	3.14	6.99	10.6	19.6	20.9	1.07
	2M010	BLQ	3.47	8.41	12.7	18.9	21.0	1.11
	2M011	BLQ	3.28	7.39	12.5	20.4	21.6	1.06
	2M012	BLQ	2.71	6.20	12.3	16.8	19.8	1.18
	平均	BLQ	3.22	7.06	12.3	18.7	21.9	1.18
	SD	--	0.281	1.02	0.873	1.26	1.79	0.123
	N	6	6	6	6	6	6	6

【表１８】

表１８．Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットにおける血漿、脳、及び肺の間の化合物１の比較（ｎ＝４、ｐｏ、ｑｄ、７日間、最終投薬の２４時間後）

群	動物番号	脳 (ng/g)	肺 (ng/g)	血漿 (ng/mL)
対照	雌	BLOG	BLOG	BLOG
	雄	BLOG	BLOG	BLOG
化合物１ (10mg/kg)	雌	39.76	1224.44	20.81
	雄	14.86	328.90	10.55
化合物１ (50mg/kg)	雌	3774.45	44972.78	243.64
	雄	2079.12	9707.15	149.31

【０５９３】

参照による援用

本明細書で引用される米国特許、並びに米国及びＰＣＴ公開特許出願の全ては、参照により本明細書に援用される。

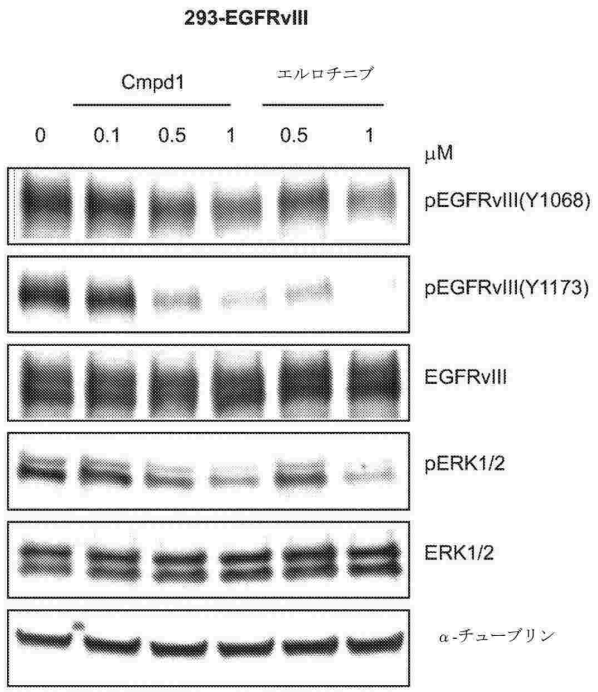
【０５９４】

均等物

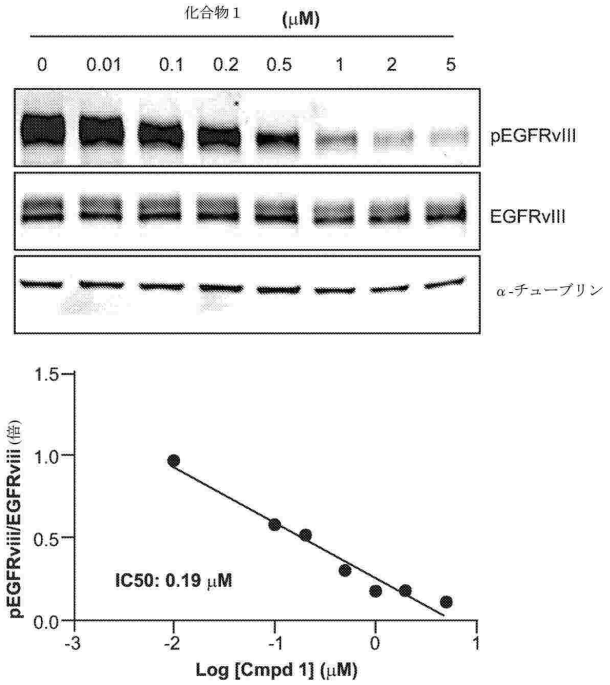
前述の書面の明細書は、当業者による本発明の実践を可能にするのに十分であると考えられる。実施例は、本発明の一態様の単なる例示であることを意図するものであるため、本発明は、提供された実施例によって範囲を限定されることはなく、他の機能的に等価な実施形態が、本発明の範囲内にある。本明細書に示され説明されるもの以外の本発明の様々な改変が上記の説明から当業者には明らかとなろう。これらの改変は、添付の特許請求の範囲の範囲に含まれる。本発明の利点及び目的は、必ずしも本発明の各実施形態に包含されるわけではない。

【図面】

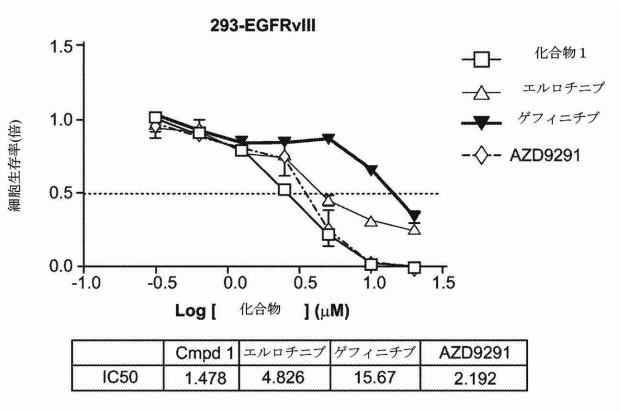
【図１Ａ】



【図１Ｂ】

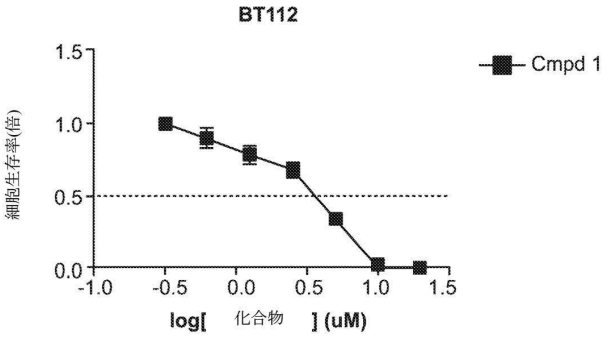


【図１Ｃ】



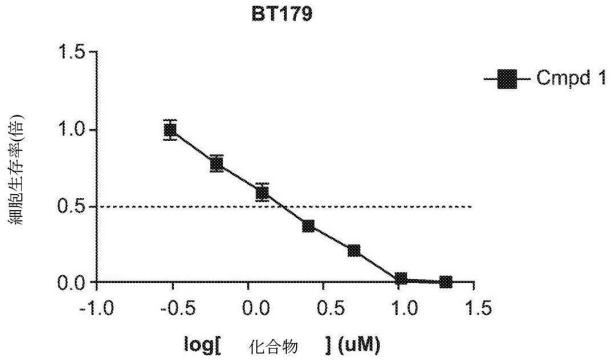
	Cmpd 1	エルロチニブ	ゲフィニチブ	AZD9291
IC50	1.478	4.826	15.67	2.192

【図２Ａ】



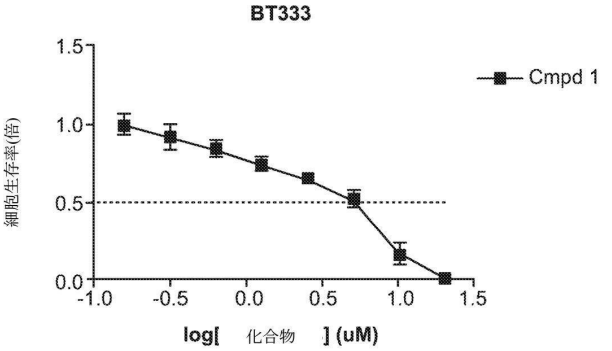
	Cmpd 1	エルロチニブ	ゲフィニチブ	ラパチニブ
IC50	2.041	18.50	12.31	5.218

【図２Ｂ】



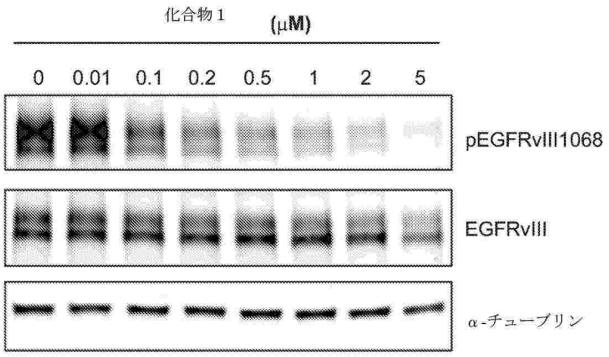
	Cmpd 1	エルロチニブ	ゲフィニチブ	ラパチニブ
IC50	0.8930	11.72	8.948	2.324

【図２Ｃ】

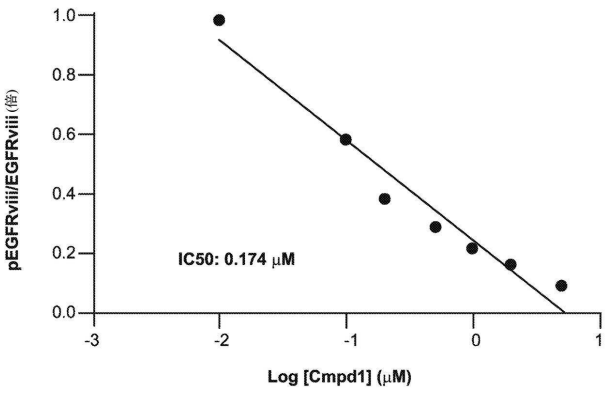


	Cmpd 1	エルロチニブ	ゲフィニチブ	ラパチニブ
IC50	3.278	52.34	16.39	7.906

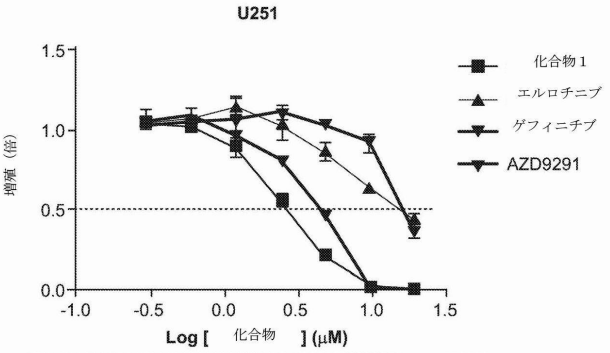
【図３Ａ】



【図３Ｂ】

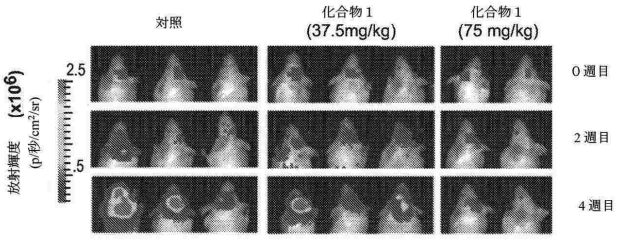


【図３Ｃ】

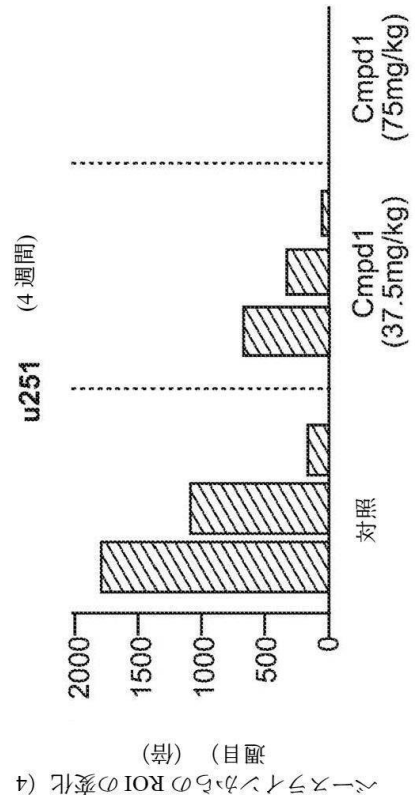


	Cmpd 1	エルロチニブ	ゲフィニチブ	AZD9291
IC50	1.519	13.65	20.35	2.636

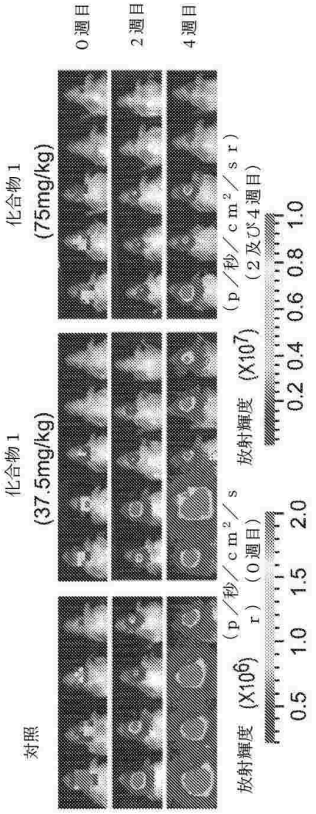
【図４Ａ】



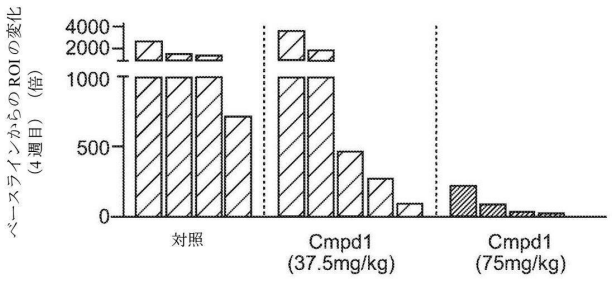
【図４Ｂ】



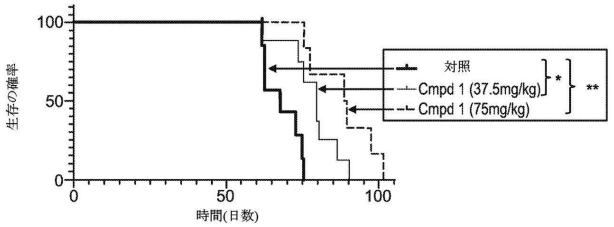
【図４Ｃ】



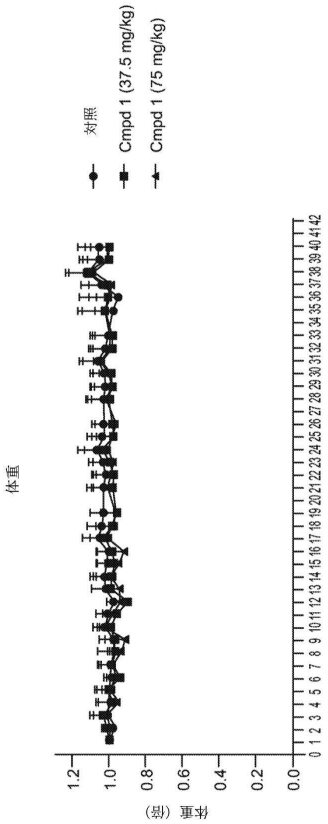
【図４Ｄ】



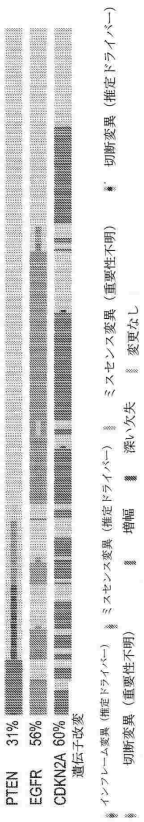
【図４Ｅ】



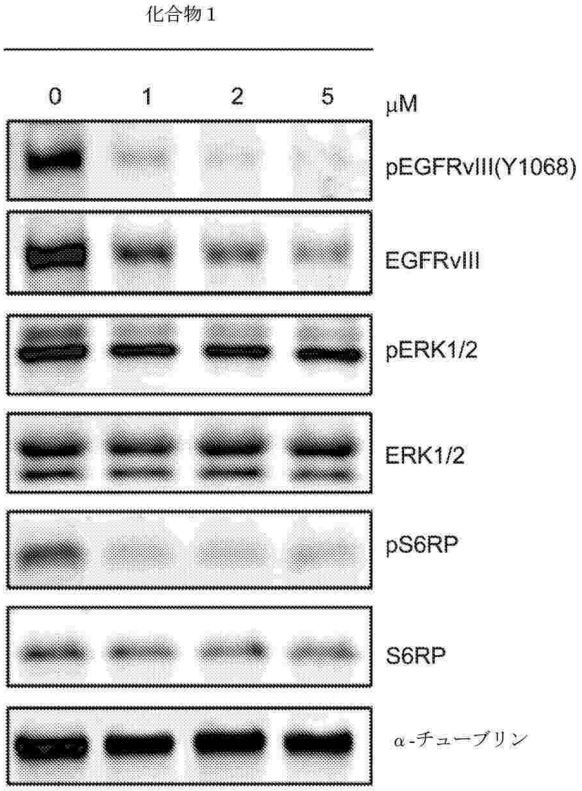
【図４Ｆ】



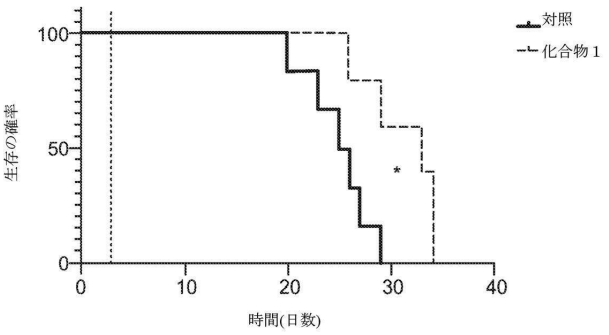
【図５Ａ】



【図５Ｂ】

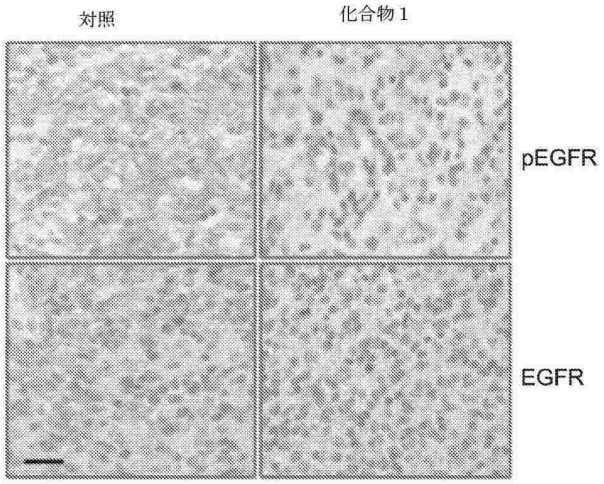


【図５Ｃ】

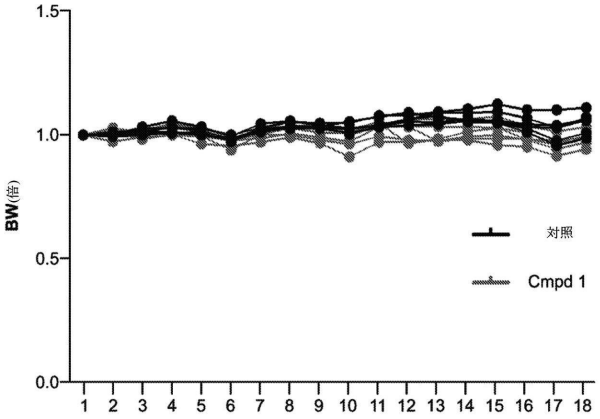


	対照	Cmpd 1
生存中央値	25.5	33

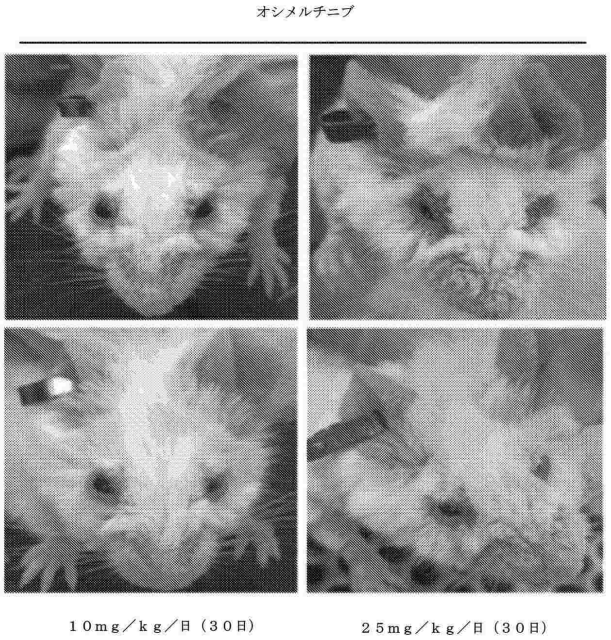
【図５Ｄ】



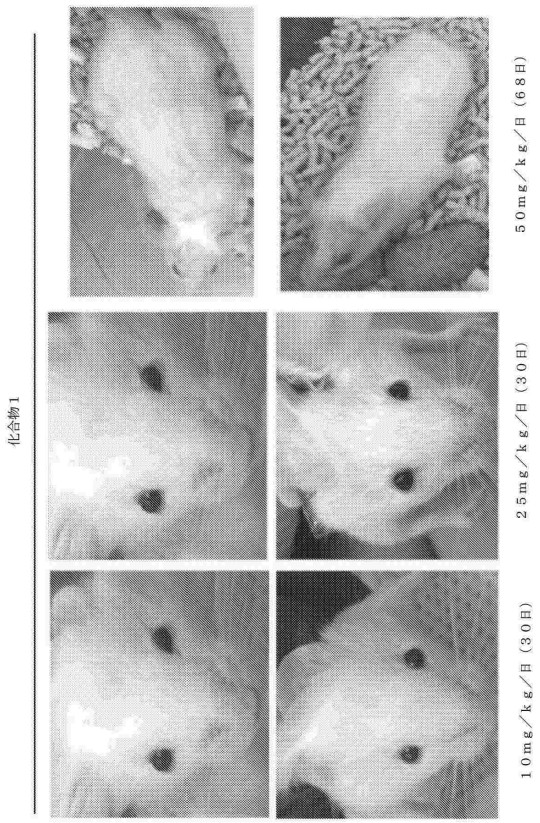
【図５Ｅ】



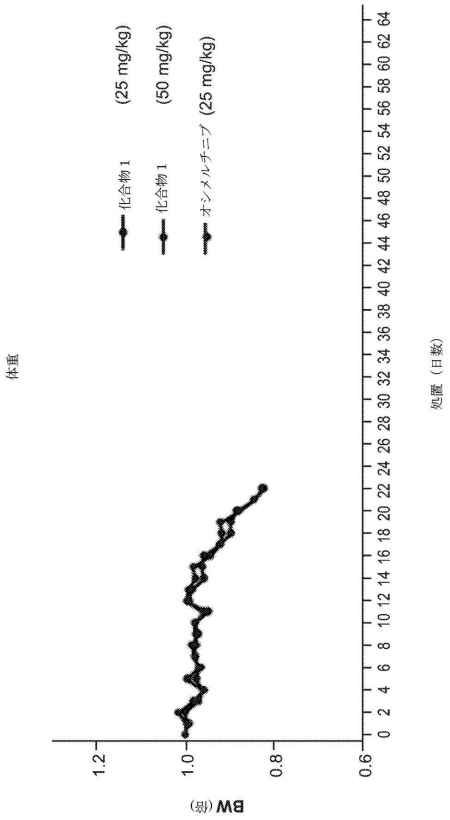
【図６Ａ】



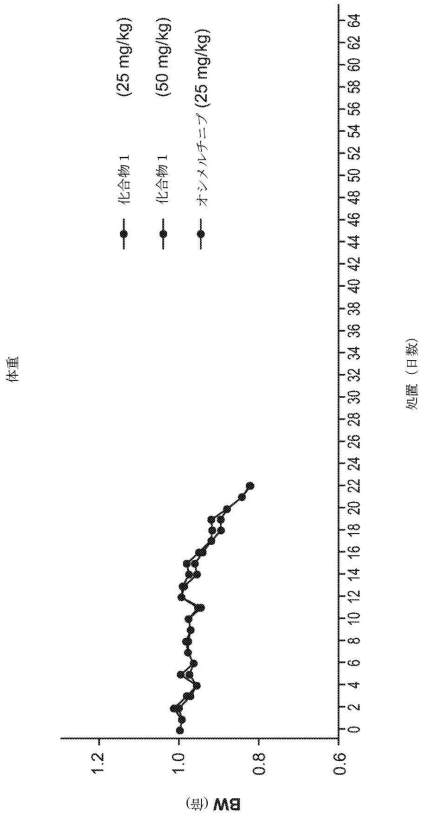
【図６Ｂ】



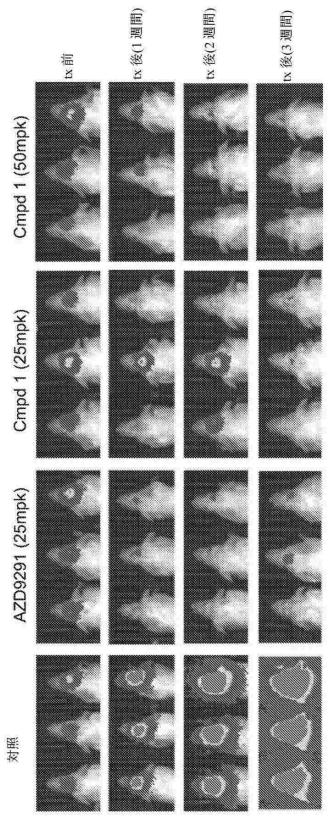
【図７】


体重
化合物１ (25 mg/kg)
化合物１ (50 mg/kg)
オシメルチニブ (25 mg/kg)
BW (倍)
処置（日数）

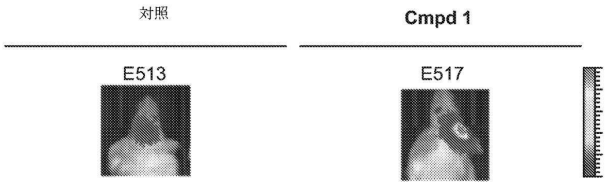
【図８】


体重
化合物１ (25 mg/kg)
化合物１ (50 mg/kg)
オシメルチニブ (25 mg/kg)
BW (倍)
処置（日数）

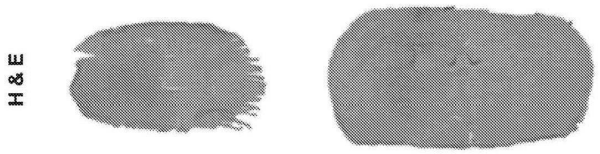
【図９】


対照
AZD9291 (25mpk)
Cmpd 1 (25mpk)
Cmpd 1 (50mpk)
tx 前
tx 後(1 週間)
tx 後(2 週間)
tx 後(3 週間)

【図１０Ａ】


対照
Cmpd 1
E513
E517

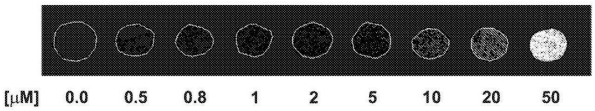
【図１０Ｂ】



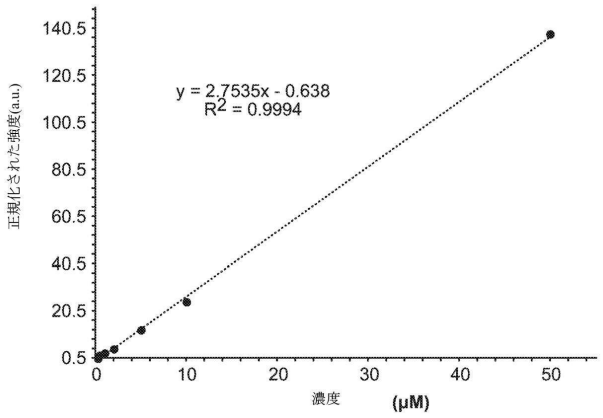
【図１０Ｃ】



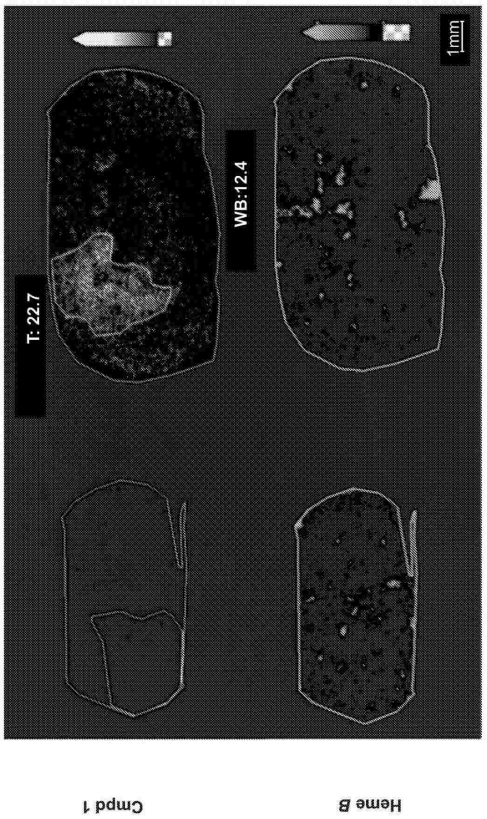
【図１０Ｄ】



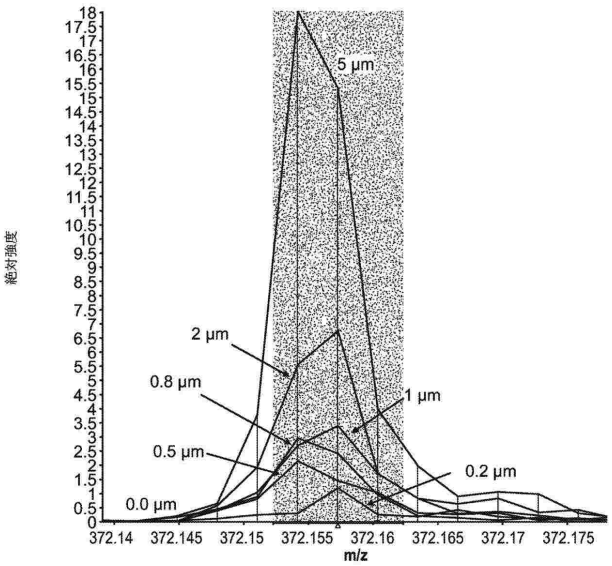
【図１０Ｅ】



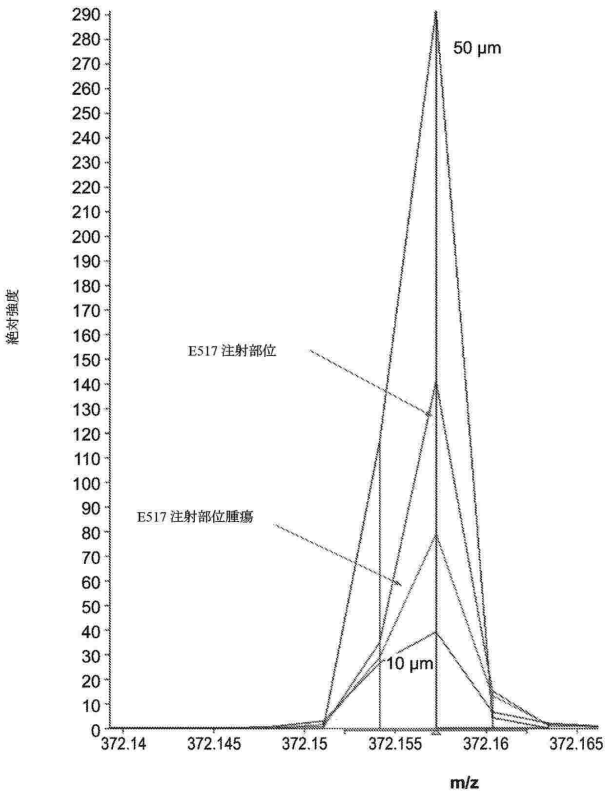
【図１０Ｆ】



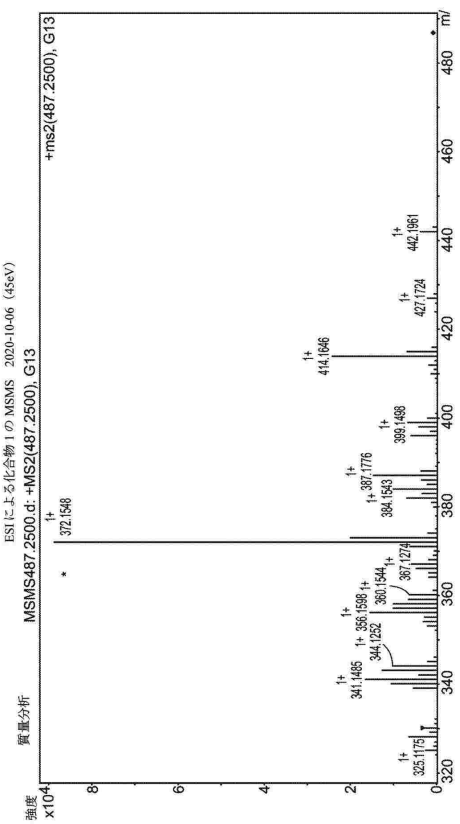
【図１０Ｇ】



【図１０Ｈ】



【図１０Ｉ】



【図１１】

標的	AZD9291	Cmpd 1	Cmpd 2
遺伝子記号	Kd (nM)	Kd (nM)	Kd (nM)
ABL1(F317L)- 非リン酸化	5200	1800	2700
ABL1(F317L)- リン酸化	760	220	340
ABL1(T315I)- リン酸化	1100	140	410
ALK	69	250	450
ALK(C1156Y)	49	26	28
ALK(L1196M)	160	400	320
EGFR	16	4.9	29
EGFR(E746-A750del)	1.7	0.7	10
EGFR(G719C)	22	2.2	6.7
EGFR(G719S)	21	1.7	11
EGFR(L747-E749del, A750P)	0.86	0.97	4.1
EGFR(L747-S752del, P753S)	8.1	3.1	9.4
EGFR(L747-T751del,Sins)	1.5	2	3.9
EGFR(L858R)	4.3	4.6	15
EGFR(L858R, T790M)	0.24	0.11	0.31
EGFR(L861Q)	3.5	3.9	20
EGFR(S752-I759del)	4.8	2.9	11
EGFR(T790M)	0.3	0.15	0.43
ERBB2	6	11	90
ERBB4	3.4	11	26
FLT3(D835V)	25	21	24
FLT3(1TD,D835V)	110	81	64
FLT3(NB41I)	1200	420	370
KIT(V559D,V654A)	>10000	>10000	>10000
MAST1	9300	1700	4200
MTOR	>10000	>10000	>10000
PDGFRA	740	1500	1200
PDGFRB	1500	5200	3000
PIK3CA	>10000	>10000	>10000
PIK3CA(E545K)	>10000	9800	>10000
PIK3CA(H1047L)	6500	5400	>10000
PIK3CA(M1043I)	>10000	>10000	>10000
TGFBR1	>10000	>10000	>10000
TNK1	30	3.9	11
ULK3	>10000	>10000	>10000

Ｋｄ凡例

x≤100nM	100nM≤x<1uM	x≥1uM	結合なし	要望なし

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/034574

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/437 A61K31/506 A61K31/53 A61K45/06 A61P35/00
A61P35/02 A61P35/04 C07D487/04
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07D A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/105525 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 30 June 2016 (2016-06-30)	1-92
Y	paragraphs [0152], [0233], [2444], [0280] - [0281]; claims 19,20,26	1-92
Y	US 2021/101881 A1 (SI JUTONG [CN] ET AL) 8 April 2021 (2021-04-08) claim 1; table 3	1-92
Y	WO 02/102783 A1 (MERCK & CO INC [US]; KIM YUNTAE [US]; HANNEY BARBARA [US]) 27 December 2002 (2002-12-27) claims 1,5,9,20	1-92
Y	WO 2015/188777 A1 (SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 17 December 2015 (2015-12-17) paragraph [0069]; claim 1	1-92

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 October 2022	17/10/2022

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/034574

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016105525 A2	30-06-2016	CN 107406442 A	28-11-2017
		CN 113563332 A	29-10-2021
		HK 1246231 A1	07-09-2018
		US 2017362204 A1	21-12-2017
		US 2019194169 A1	27-06-2019
		US 2021078977 A1	18-03-2021
		WO 2016105525 A2	30-06-2016
US 2021101881 A1	08-04-2021	CN 111566100 A	21-08-2020
		TW 201934546 A	01-09-2019
		US 2021101881 A1	08-04-2021
		WO 2019154177 A1	15-08-2019
WO 02102783 A1	27-12-2002	US 2004171630 A1	02-09-2004
		WO 02102783 A1	27-12-2002
WO 2015188777 A1	17-12-2015	CN 106660993 A	10-05-2017
		CN 111875585 A	03-11-2020
		CN 111892579 A	06-11-2020
		WO 2015188777 A1	17-12-2015

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

フロントページの続き

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

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
弁護士　山本 健策
(72)発明者　ジャオ， ジーン ジェイ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４４６， ブルックライン， ブラッドフォード テラス ９， ユニット ６
(72)発明者　カーンズ， ウィリアム
アメリカ合衆国 コロラド ８０４３９， エバーグリーン， ポテト パッチ サークル １７１

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA52 MA66 NA14 ZB26 ZC20