

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-506902

(P2020-506902A)

(43) 公表日 令和2年3月5日 (2020. 3. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006. 01)	C 0 7 D 487/04 1 4 1	4 C 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/4985 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 K 31/4985	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 352 頁)		

(21) 出願番号	特願2019-538521 (P2019-538521)	(71) 出願人	504344509
(86) (22) 出願日	平成30年1月18日 (2018. 1. 18)		アレイ バイオファーマ、インコーポレイ
(85) 翻訳文提出日	令和1年7月17日 (2019. 7. 17)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/014279		アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド、
(87) 国際公開番号	W02018/136661		ボールダー、 ウォールナット ストリー
(87) 国際公開日	平成30年7月26日 (2018. 7. 26)		ト 3 2 0 0
(31) 優先権主張番号	62/447, 862	(74) 代理人	100092783
(32) 優先日	平成29年1月18日 (2017. 1. 18)		弁理士 小林 浩
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

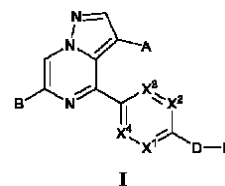
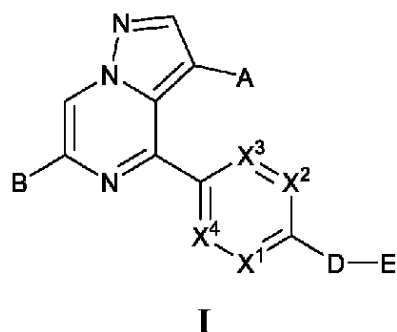
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 R E T キナーゼ阻害剤としての置換ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン化合物

(57) 【要約】

式 I の化合物、ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩または溶媒和物が、本明細書に提供され、式中、A、B、D、E、X¹、X²、X³、およびX⁴は、R E T キナーゼの阻害剤である、本明細書に与えられた意味を有し、R E T キナーゼによって媒介される疾患および障害を含む、R E T キナーゼ阻害剤で治療することができる疾患の治療および予防に有用である。

【化 1】

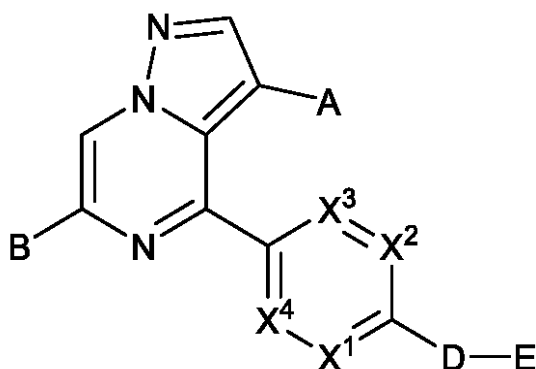


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、

【化 1】



I

10

20

30

40

50

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物であって、式中、

X^1 が、CH、 CH_3 、CF、Cl、またはNであり、

X^2 が、CH、CF、またはNであり、

X^3 が、CH、CF、またはNであり、

X^4 が、CH、CF、またはNであり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの0、1つ、または2つが、Nであり、

Aが、H、Cl、CN、Br、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルであり、

Bが、hetAr¹であり、

hetAr¹が、N、S、およびOから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5員のヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環が、ハロゲン、C1～C6アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシC1～C6アルキル、シアノC1～C6アルキル、(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル、(C1～C4アルコキシ) $CH_2C(=O)-$ 、(C1～C4アルコキシ) $C(=O)C1-C3$ アルキル、C3～C6シクロアルキル、(R^aR^bN)C1～C6アルキル、(R^aR^bN) $C(=O)C1-C6$ アルキル、(C1～C6アルキル SO_2)C1～C6アルキル、hetCyc^a、hetCyc^aC1～C6アルキル、および4-メトキシベンジルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

R^a および R^b が独立して、HまたはC1～C6アルキルであり、

hetCyc^aが、NおよびOから選択される環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、C1～C6アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル、ジ(C1～C3アルキル) $NCH_2C(=O)-$ 、(C1～C6アルコキシ) $C(=O)-$ 、または(C1～C6アルコキシ) $CH_2C(=O)-$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

Dが、hetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、またはhetCyc⁹であり、

hetCyc¹が、NおよびOから独立して選択される1～2個の環原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環が、C1～C3アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）およびOHからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または前記複素環式環が、C3～C6シクロアルキリデン環で置換されているか、または前記複素環式環が、オキソ基で置換されており、

hetCyc²が、NおよびOから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する

7～8員架橋複素環式環であり、前記複素環式環が、C1－C3アルキルで任意選択に置換されており、

hetCyc³が、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する7～11員ヘテロスピロ環式環であり、前記環が、C1－C3アルキルで任意選択に置換されており、

hetCyc⁹が、1～3個の環窒素原子を有する縮合9～10員複素環式環であり、前記複素環式環が、オキソで任意選択に置換されており、

Eが、

(a) 水素、

(b) OH、

(c) R'が、HまたはC1－C6アルキルであり、R''がH、C1－C6アルキル、またはフェニルであり、nが、0または1である、R'R''N(CH₂)_n－、

(d) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1－C6アルキル、

(e) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1－C6アルキル－、

(f) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1－C6アルコキシ、

(g) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1－C6アルコキシ－、

(h) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1－C6アルコキシ)ヒドロキシC1－C6アルキル－、

(i) (C1－C6アルキル)C(=O)－であって、前記アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されているか、または前記アルキル部分が、R'R''N－もしくはR'R''NCH₂－で置換されており、R'およびR''が独立してHまたはC1－C6アルキルである、(C1－C6アルキル)C(=O)－、

(j) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC1－C6アルキル)C(=O)－、

(k) (C1－C6アルコキシ)C(=O)－、

(l) (C1－C6アルコキシ)(C1－C6アルキル)C(=O)－、

(m) HC(=O)－、

(n) Cyc¹、

(o) Cyc¹C(=O)－、

(p) Cyc¹(C1－C6アルキル)C(=O)－であって、前記アルキル部分が、O、H、フルオロ、C1－C3アルコキシ、およびR^cR^dN－からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、R^cおよびR^dが独立してHまたはC1－C6アルキルである、Cyc¹(C1－C6アルキル)C(=O)－、

(q) hetCyc⁴、

(r) hetCyc⁴C(=O)－、

(s) hetCyc⁴(C1－C6アルキル)C(=O)－、

(t) hetCyc⁴C(=O)C1－C6アルキル－、

(u) R^gが、HまたはC1－C6アルキルである、hetCyc⁴C(=O)NR^g－、

(v) Ar²、

(w) Ar²C(=O)－、

(x) (Ar²)C1－C6アルキル－、

(y) (Ar²)ヒドロキシC2－C6アルキル－、

(z) Ar²(C1－C6アルキル)C(=O)－であって、前記アルキル部分が、OH、C1－C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1－C6アルキル、C1－C6アルコキシ、(R^eR^fN)C1－C3アルキル－、およびR^eR^fN－からなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、R^eおよびR^fが独立してHまたはC1－C6アルキルであるか、または前記アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環で置換されており、前記複素環式環が、C1－C6アルキルで任意選

10

20

30

40

50

択に置換されている、 Ar^2 (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、
 (a a) het Ar^2 C (=O) -、
 (b b) (het Ar^2) ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル -、
 (c c) het Ar^2 (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) - であって、前記アルキル部分
 が、OH、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ
 、 $\text{R}^e \text{R}^f \text{N}$ -、および ($\text{R}^e \text{R}^f \text{N}$) C 1 - C 3 アルキル - からなる群から独立して選
 択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して H ま
 たは C 1 - C 6 アルキルであるか、または前記アルキル部分が、N および O から独立して
 選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環で置換されており、
 前記複素環式環が、C 1 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、 het Ar^2 (C
 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、
 (d d) $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{NC}$ (=O) -、
 (e e) $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{N}$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) - であって、前記アルキル部分が
 、フェニルで任意選択に置換されている、 $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{N}$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O)
 -、
 (f f) $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{NC}$ (=O) C 1 - C 6 アルキル -、
 (g g) $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{NC}$ (=O) NH -、
 (h h) $\text{CH}_3 \text{SO}_2$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、
 (i i) (C 1 - C 6 アルキル) SO_2 -、
 (j j) (C 3 - C 6 シクロアルキル) $\text{CH}_2 \text{SO}_2$ -、
 (k k) $\text{het Cyc}^5 - \text{SO}_2$ -、
 (l l) $\text{R}^4 \text{R}^5 \text{NSO}_2$ -、
 (m m) $\text{R}^6 \text{C}$ (=O) NH -、
 (n n) het Cyc^6 -、
 (o o) het Ar^2 C 1 - C 6 アルキル -、
 (p p) (het Cyc^4) C 1 - C 6 アルキル -、
 (q q) (C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル - であって、前記アルコキシ部分
 が、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 -
 C 6 アルキル -、
 (r r) (C 3 - C 6 シクロアルコキシ) C 1 - C 6 アルキル -、
 (s s) (C 3 - C 6 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキル - であって、前記シクロアル
 キルが、1 ~ 2 個のフルオロで任意選択に置換されている、(C 3 - C 6 シクロアルキル
) C 1 - C 6 アルキル -、
 (t t) R^g および R^h が独立して、H または C 1 - C 6 アルキルである、($\text{R}^g \text{R}^h \text{N}$
) C 1 - C 6 アルキル -、
 (u u) $\text{Ar}^2 - \text{O}$ -、
 (v v) (C 1 - C 6 アルキル SO_2) C 1 - C 6 アルキル -、
 (w w) (C 1 - C 6 アルコキシ) C (=O) NHC 1 - C 6 アルキル -、
 (x x) (C 3 - C 6 シクロアルコキシ) C (=O) -、
 (y y) (C 3 - C 6 シクロアルキル) SO_2 - であって、前記シクロアルキルが、C 1
 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、(C 3 - C 6 シクロアルキル) SO_2 -、
 (z z) $\text{Ar}^4 \text{CH}_2 \text{OC}$ (=O) -、
 (a a a) (N - (C 1 - C 3 アルキル) ピリジノニル) C 1 - C 6 アルキル -、
 (b b b) ($\text{Ar}^4 \text{SO}_2$) C 1 - C 6 アルキル -、ならびに
 (c c c) (het Ar^2) - O - であり、
 Cyc^1 が、C 3 - C 6 シクロアルキルであり、(a) 前記シクロアルキルが、OH、ハ
 ロゲン、C 1 - C 6 アルコキシ、CN、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、(C 1 - C 6 ア
 ルコキシ) C 1 - C 6 アルキル -、および 1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された C
 1 - C 6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換
 されているか、または (b) 前記シクロアルキルが、フェニルで置換されており、前記フ

10

20

30

40

50

フェニルが、ハロゲン、C₁－C₃アルキル、C₁－C₃アルコキシ、およびCF₃からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または(c)前記シクロアルキルが、NおよびOから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環で置換されており、前記ヘテロアリール環が、ハロゲン、C₁－C₃アルキル、C₁－C₃アルコキシ、およびCF₃からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

Ar²が、ハロゲン、C₁－C₆アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C₁－C₆アルコキシ(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、CN、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環、ならびにRⁱR^jN-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、RⁱおよびR^jが独立してHまたはC₁－C₆アルキルであり、

hetAr²が、N、O、およびSから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環が、ハロゲン、C₁－C₆アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C₁－C₆アルコキシ(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC₁－C₆アルキル、(C₃－C₆)シクロアルキル、(C₁－C₆アルコキシ)C₁－C₆アルキル、CN、OH、ならびにR'R''N-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、R'およびR''が独立してHまたはC₁－C₃アルキルであり、

hetCyc⁴が、(a)N、O、およびSから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であって、前記Sが、SO₂に任意に酸化されている、4～6員複素環式環、(b)NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する7～8員架橋複素環式環、(c)NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する6～12員縮合二環式複素環式環であって、前記複素環式環が、1～2個のC₁－C₆アルキル置換基で任意選択に独立して置換されている、6～12員縮合二環式複素環式環、または(d)NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する7～10員スピロ複素環式環であり、前記複素環式環の各々が、ハロゲン、OH、CN、C₁－C₆アルキル(1～3個のフルオロで置換された)、C₁－C₆アルコキシ、(C₁－C₆アルコキシ)C₁－C₆アルキル、(C₃－C₆)シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)C(=O)-、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環、ならびにフェニルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、前記フェニルが、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、およびC₁－C₆アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

hetCyc⁵が、OおよびNから選択される環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環であり、

hetCyc⁶が、NおよびOから独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5員複素環式環であり、前記環が、オキソで置換され、かつ前記環が、OHおよびC₁－C₆アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基でさらに任意選択に置換されており、

R¹が、H、C₁－C₆アルキル、または(C₁－C₆アルコキシ)C₁－C₆アルキルであり、

R²が、H、C₁－C₆アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C₁－C₆アルコキシ)C₁－C₆アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、Cyc³、ヒドロキシC₁－C₆アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C₁－C₆アルコキシ(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C₁－C₆アルコキシ)C(=O)、hetCyc⁷、Ar³、Ar³C₁－C₃アルキル、ヒドロキシC₁－C₆アルコキシ、または(C₃－C₆シクロアルキル)CH₂O-であり、

Cyc³が、C₁－C₆アルコキシ、OH、およびハロゲンからなる群から独立して選択

10

20

30

40

50

される 1～2 個の基で任意選択に置換された 3～6 員炭素環であり、
 het Cyc^7 が、O および N から選択される環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環
 であり、前記環が、C 1－C 6 アルキルで任意選択に置換されており、
 Ar^3 が、ハロゲン、C 1－C 3 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された
 ）、および C 1－C 3 アルコキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に
 置換されたフェニルであり、
 R^4 および R^5 が独立して、H または C 1－C 6 アルキルであり、
 R^6 が、C 1－C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1－C 6 アルキル、C 1－C 6 アルコキシ、
 （C 1－C 6 アルコキシ）C 1－C 6 アルキル、フェニル、または het Cyc^8 であ
 り、
 het Cyc^8 が、O および N から選択される環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環
 であり、前記複素環式環が、C 1－C 6 アルキルで任意選択に置換されており、
 Ar^4 が、1 個以上のハロゲンで任意選択に置換されたフェニルである、式 I の化合物、
 ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

10

【請求項 2】

D が、 het Cyc^1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

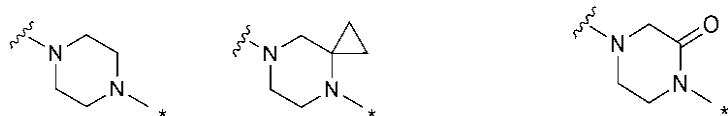
het Cyc^1 が、2 個の環窒素原子を有する 4～6 員複素環式環であり、前記環が、
 C 3－C 6 シクロアルキリデン環またはオキソで任意選択に置換されている、請求項 2 に
 記載の化合物。

20

【請求項 4】

het Cyc^1 が、以下であり、

【化 2】



または

式中、アスタリスクが、前記 E 基への結合点を示し、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および
 X^4 を含む前記環への結合点を示す、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

E が、

- (a) 水素、
- (d) 1～3 個のフルオロで任意選択に置換された C 1－C 6 アルキル、
- (e) 1～3 個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシ C 1－C 6 アルキル、
- (h) (C 1－C 6 アルコキシ) ヒドロキシ C 1－C 6 アルキル、
- (i) (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－であって、前記アルキル部分が、1～3 個の
 フルオロで任意選択に置換されているか、または前記アルキル部分が、 $\text{R}'\text{R}''\text{N}$ －も
 しくは $\text{R}'\text{R}''\text{NCH}_2$ －で置換されており、 R' および R'' が独立して H または C
 1－C 6 アルキルである、(C 1－C 6 アルキル) C (=O)－、
- (j) 1～3 個のフルオロで任意選択に置換された (ヒドロキシ C 1－C 6 アルキル) C
 (=O)－、
- (k) (C 1－C 6 アルコキシ) C (=O)－、
- (l) (C 1－C 6 アルコキシ) (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－、
- (n) Cyc^1 、
- (o) Cyc^1 C (=O)－、
- (p) Cyc^1 (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－であって、アルキル部分が、OH、
 フルオロ、C 1－C 3 アルコキシ、および $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ －からなる群から独立して選択され
 る 1 個以上の基で任意選択に置換されており、 R^c および R^d が独立して H または C 1－
 C 6 アルキルである、 Cyc^1 (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－、

40

50

- (q) hetCyc^4 、
 (r) $\text{hetCyc}^4 \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (s) $\text{hetCyc}^4 (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (t) $\text{hetCyc}^4 \text{C} (= \text{O}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (w) $\text{Ar}^2 \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (x) $(\text{Ar}^2) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (y) (Ar^2) ヒドロキシ $\text{C} 2 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (z) $\text{Ar}^2 (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ であって、アルキル部分が、OH、 $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシ $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルコキシ}$ 、 $\text{R}^e \text{R}^f \text{N} -$ 、および $(\text{R}^e \text{R}^f \text{N}) \text{C} 1 - \text{C} 3 \text{ アルキル} -$ からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して H または $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ であるか、または前記アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環で置換されており、前記複素環式環が、 $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ で任意選択に置換されている、 $\text{Ar}^2 (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (aa) $\text{hetAr}^2 \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (bb) (hetAr^2) ヒドロキシ $\text{C} 2 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (cc) $\text{hetAr}^2 (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ であって、アルキル部分が、OH、 $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ 、ヒドロキシ $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルコキシ}$ 、 $\text{R}^e \text{R}^f \text{N} -$ 、および $(\text{R}^e \text{R}^f \text{N}) \text{C} 1 - \text{C} 3 \text{ アルキル} -$ からなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して H または $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ であるか、または前記アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環で置換されており、前記複素環式環が、 $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ で任意選択に置換されている、 $\text{hetAr}^2 (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (dd) $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{NC} (= \text{O}) -$ 、
 (ee) $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{N} (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ であって、アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている、 $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{N} (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (ff) $\text{R}^1 \text{R}^2 \text{NC} (= \text{O}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (hh) $\text{CH}_3 \text{SO}_2 (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (ii) $(\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{SO}_2 -$ 、
 (jj) $(\text{C} 3 - \text{C} 6 \text{ シクロアルキル}) \text{CH}_2 \text{SO}_2 -$ 、
 (kk) $\text{hetCyc}^5 - \text{SO}_2 -$ 、
 (ll) $\text{R}^4 \text{R}^5 \text{NSO}_2 -$ 、
 (oo) $(\text{hetAr}^2) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (pp) $(\text{hetCyc}^4) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (qq) $(\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルコキシ}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ であって、前記アルコキシ部分が、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、 $(\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルコキシ}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (rr) $(\text{C} 3 - \text{C} 6 \text{ シクロアルコキシ}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (ss) $(\text{C} 3 - \text{C} 6 \text{ シクロアルキル}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ であって、前記シクロアルキルが、1 ~ 2 個のフルオロで任意選択に置換されている、 $(\text{C} 3 - \text{C} 6 \text{ シクロアルキル}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (tt) R^g および R^h が独立して、H もしくは $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ である、 $(\text{R}^g \text{R}^h \text{N}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (vv) $(\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{SO}_2 \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (ww) $(\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルコキシ}) \text{C} (= \text{O}) \text{NHC} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (yy) $(\text{C} 3 - \text{C} 6 \text{ シクロアルキル}) \text{SO}_2 -$ であって、前記シクロアルキルが、 $\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}$ で任意選択に置換されている、 $(\text{C} 3 - \text{C} 6 \text{ シクロアルキル}) \text{SO}_2 -$ 、
 (aaa) $(\text{N} - (\text{C} 1 - \text{C} 3 \text{ アルキル}) \text{ピリジノニル}) \text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル} -$ 、または

(b b b) (Ar⁴SO₂)C₁–C₆アルキルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

Eが、

(i) (C₁–C₆アルキル)C(=O)–であって、前記アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されているか、または前記アルキル部分が、R'¹R'²N–もしくはR'¹R'²NCH₂–で置換されており、R'¹およびR'²が独立してHまたはC₁–C₆アルキルである、(C₁–C₆アルキル)C(=O)–、

(r) hetCyc⁴C(=O)–、

(z) Ar²(C₁–C₆アルキル)C(=O)–であって、アルキル部分が、OH、C₁–C₆アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、R^eR^fN–、および(R^eR^fN)C₁–C₃アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、R^eおよびR^fが独立してHまたはC₁–C₆アルキルであり、または前記アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環で置換されており、前記複素環式環が、C₁–C₆アルキルで任意選択に置換されている、Ar²(C₁–C₆アルキル)C(=O)–、

(o o) (hetAr²)C₁–C₆アルキル、である請求項5に記載の化合物。

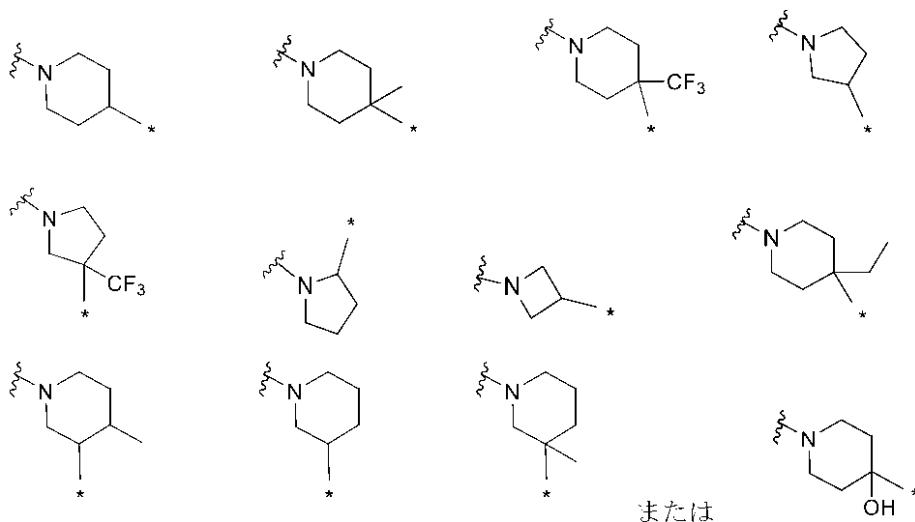
【請求項7】

hetCyc¹が、1個の環窒素原子を有する4～6員複素環式環であり、前記環が、C₁–C₃アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)またはOHで任意選択に置換されている、請求項2に記載の化合物。

【請求項8】

hetCyc¹が、以下であり、

【化3】



または

式中、アスタリスクが、前記E基への結合点を示し、波線が、X¹、X²、X³、およびX⁴を含む前記環への結合点を示す、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Eが、

(a) 水素、

(b) OH、

(c) R'¹が、HもしくはC₁–C₆アルキルであり、R'²がH、C₁–C₆アルキル、もしくはフェニルであり、nが、0もしくは1である、R'¹R'²N(CH₂)_n–、

(f) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC₁–C₆アルコキシ、

(g) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC₁–C₆アルコキシ、

(k) (C₁–C₆アルコキシ)C(=O)–、

- (m) $\text{HC}(\text{=O})-$ 、
 (r) $\text{hetCyc}^4\text{C}(\text{=O})-$ 、
 (u) R^g が、H または C1-C6 アルキルである、 $\text{hetCyc}^4\text{C}(\text{=O})\text{NR}^g-$ 、
 (v) Ar^2 、
 (x) $(\text{Ar}^2)\text{C1-C6}$ アルキル-、
 (dd) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(\text{=O})-$ 、
 (ff) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(\text{=O})\text{C1-C6}$ アルキル-、
 (gg) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(\text{=O})\text{NH}-$ 、
 (ll) $\text{R}^4\text{R}^5\text{NSO}_2-$ 、
 (mm) $\text{R}^6\text{C}(\text{=O})\text{NH}-$ 、
 (nn) hetCyc^6 、
 (oo) $(\text{hetAr}^2)\text{C1-C6}$ アルキル-、
 (tt) R^g および R^h が独立して、H もしくは C1-C6 アルキルである、 $(\text{R}^g\text{R}^h\text{N})\text{C1-C6}$ アルキル-、
 (uu) $\text{Ar}^2-\text{O}-$ 、または
 (ccc) $\text{hetAr}^2-\text{O}-$ である、請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 10】

- E が、
 (x) $(\text{Ar}^2)\text{C1-C6}$ アルキル-、
 (mm) $\text{R}^6\text{C}(\text{=O})\text{NH}-$ 、または
 (ccc) $\text{hetAr}^2-\text{O}-$ である、請求項 9 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

D が、 hetCyc^2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

D が、

【化 4】



または

30

である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

- E が、
 (a) 水素、
 (c) R' が、H または C1-C6 アルキルであり、 R'' が H、C1-C6 アルキル、またはフェニルであり、n が、0 または 1 である、 $\text{R}'\text{R}''\text{N}(\text{CH}_2)_n-$ 、
 (mm) $\text{R}^6\text{C}(\text{=O})\text{NH}-$ 、または
 (oo) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ アルキル- である、請求項 12 に記載の化合物。

40

【請求項 14】

hetAr^1 が、C1-C6 アルキル (1~3 個のフルオロで任意選択に置換された)、
 (C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキル-、
 (C1-C6 アルキル SO_2) C1-C6 アルキル-、
 hetCyc^a 、および $\text{hetCyc}^a\text{C1-C6}$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである、
 請求項 1~13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

hetAr^1 が、C1-C6 アルキル (1~3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである、
 請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

50

X^1 が、N、CH、または CH_3 であり、 X^2 が、CH または N であり、 X^3 が、CH または N であり、 X^4 が、CH または N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの 1 つが、N である、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

X^1 が、N であり、
 X^2 、 X^3 、および X^4 が、CH である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

A が、H である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

A が、C1 である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 20】

A が、CN である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

実施例 1～121 のいずれか 1 つから選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む、医薬組成物。

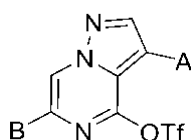
【請求項 23】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を調製するためのプロセスであって、

20

(a) E が H であり、A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および D が、請求項 1 に定義されるとおりである、請求項 1 に記載の化合物については、以下の式を有する対応する化合物であって、

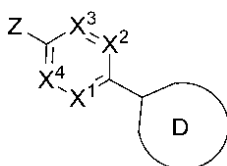
【化 5】



式中、A および B が、請求項 1 に定義されるとおりである、対応する化合物は、式 11 を有する化合物であって、

30

【化 6】



11

式中、Z が、 $-B(OR^a)(OR^b)$ であり、 R^a および R^b が、H もしくは (1-6 C) アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合する原子と一緒に (C1-C3 アルキル) から選択される 1～4 個の置換基で任意選択に置換された 5～6 員環を形成する場合、前記

40

【化 7】



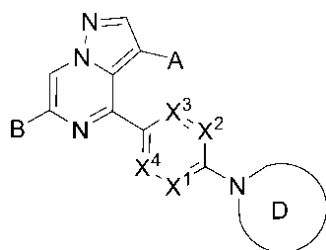
環は、請求項 1 で $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2$ 、 $hetCyc^3$ 、または $hetCyc^9$ について定義されるとおりであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、式 B について定義されるとおりである、式 11 を有する化合物と、パラジウム触媒および任意選択にリガンドの存在下、ならびに塩基の存在下でカップリングし、続いて、存在する場合に前

50

記 D 環上の保護基を除去すること、あるいは

(b) E が水素ではないことを除いて、A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、D、および E が、請求項 1 に定義されたとおりである、請求項 1 に記載の化合物については、以下の式を有する対応する化合物であって、

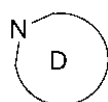
【化 8】



10

式中、前記

【化 9】

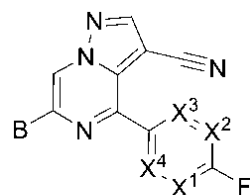


部分が、請求項 1 の $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2$ 、 $hetCyc^3$ 、または $hetCyc^9$ について定義されたとおりであり、A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、請求項 1 について定義されたとおりである、対応する化合物を、官能化させること、あるいは

20

(c) A が CN であり、D は、前記 D 環が、前記 D 環中の窒素原子を介して X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 によって定義される前記環に結合していることを条件として、請求項 1 で定義されたとおりであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 (X^1 および X^2 の少なくとも一方が窒素であることを条件とする)、および E が、請求項 1 に定義されたとおりである、請求項 1 の化合物については、式 15 を有する対応する化合物であって、

【化 10】

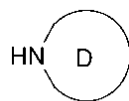


30

15

式中、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、 X^1 および X^2 の少なくとも一方が窒素であることを条件として、請求項 1 に定義されたとおりである、式 15 を有する対応する化合物を、式 17 を有する対応する化合物であって、

【化 11】

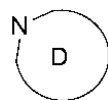


17

40

式中、前記

【化 12】

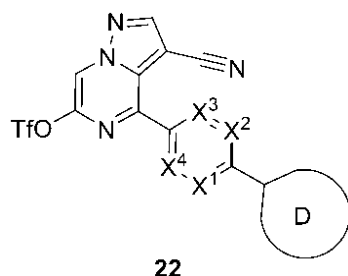


50

環が、請求項 1 の het Cyc^1 、 het Cyc^2 、 het Cyc^3 、または het Cyc^9 について定義されるとおりである、式 17 を有する対応する化合物と、塩基の存在下で反応させること、あるいは

(d) A が CN であり、E が H であり、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および D が、請求項 1 に定義されるとおりである、請求項 1 に記載の化合物については、式 22 を有する対応する化合物であって、

【化 13】



10

式中、前記

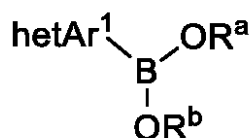
【化 14】



20

部分が、請求項 1 の het Cyc^1 、 het Cyc^2 、 het Cyc^3 、または het Cyc^9 について定義されるとおりであり、A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、請求項 1 について定義されるとおりである、式 22 を有する対応する化合物を、以下の式を有する化合物であって、

【化 15】



30

式中、 het Ar^1 が、請求項 1 に定義されるとおりであり、 R^a および R^b が、H もしくは (1-6C) アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合している原子と一緒に、(C1-C3 アルキル) から選択される 1~4 個の置換基で任意選択に置換された 5~6 員環を形成する、化合物と、パラジウム触媒および任意選択にリガンドの存在下、ならびに塩基の存在下で反応させることと、

いかなる保護基も除去することと、任意選択に、その薬学的に許容される塩を形成することと、を含むプロセス。

【請求項 24】

40

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、前記患者に、有効量の、請求項 1~21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 25】

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、(a) 前記癌が、RET 遺伝子、RET キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連するかどうかを判定することと、(b) 前記癌が、RET 遺伝子、RET キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常と関連すると判定された場合、前記患者に、治療有効量の、請求項 1~21 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に

50

記載の医薬組成物を投与することと、を含む、方法。

【請求項 26】

患者における R E T 関連癌を治療する方法であって、R E T 関連癌を有すると同定または診断された患者に、治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 27】

患者における R E T 関連癌を治療する方法であって、前記患者における前記癌が R E T 関連癌であるかどうかを判定することと、R E T 関連癌を有すると判定された患者に、治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物を投与することと、を含む、方法。

10

【請求項 28】

患者を治療する方法であって、治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物を、患者が、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有することを示す、臨床記録を有する前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 29】

患者に対する治療を選択する方法であって、R E T 関連癌を有すると同定または診断された患者に対する、治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物の投与を含む治療を選択することを含む、方法。

20

【請求項 30】

癌を有する患者に対する治療を選択する方法であって、前記方法が、前記患者における前記癌が R E T 関連癌であるかどうかを判定することと、R E T 関連癌を有すると判定された患者に対する、治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物の投与を含む治療を選択することと、を含む、方法。

【請求項 31】

治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物の投与を含む治療のために患者を選択する方法であって、R E T 関連癌を有する患者を同定することと、治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物の投与を含む治療のために、前記患者を選択することと、を含む、方法。

30

【請求項 32】

治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物の投与を含む治療のために癌を有する患者を選択する方法であって、前記患者における前記癌が R E T 関連癌であるかどうかを判定することと、治療有効量の、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物の投与を含む治療のための、R E T 関連癌を有すると判定された患者を選択することと、を含む、方法。

40

【請求項 33】

前記患者の前記癌が R E T 関連癌であるかどうかを判定するステップが、前記患者からの試料中の R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出するためのアッセイを行うことを含む、請求項 27、30、および 32 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 34】

前記患者から試料を得ることをさらに含む、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記試料が、生検試料である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記アッセイが、配列決定、免疫組織化学、酵素結合免疫吸着アッセイ、および蛍光インサイチュハイブリダイゼーション (FISH) からなる群から選択される、請求項 33～35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記 FISH が、分解 FISH 分析である、請求項 36 に記載の方法。

10

【請求項 38】

前記配列決定が、パイロシーケンシングまたは次世代配列決定である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 39】

RET 遺伝子、RET キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、前記 RET 遺伝子における 1 つ以上の点変異である、請求項 33～38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

RET 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸位置：2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32、34、40、64、67、114、136、145、180、200、292、294、321、330、338、360、373、393、432、505、506、510、511、513、515、525、531、532、533、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、618、619、620、623、624、630、631、632、633、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、675、686、689、691、694、700、706、713、732、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、802、804、805、806、810、818、819、823、826、833、836、841、843、844、848、852、865、870、873、876、881、882、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、1062、および 1064、のうちの 1 つ以上で 1 つ以上のアミノ酸置換を有する RET タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 39 に記載の方法。

20

30

【請求項 41】

RET 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸位置：32、34、40、64、67、114、145、292、321、330、338、360、393、510、511、515、531、532、533、550、591、593、600、602、603、606、609、611、618、619、620、623、624、630、631、632、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、686、691、694、700、706、713、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、804、805、806、818、819、823、826、833、841、843、844、848、852、873、876、881、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、および 1064、のうちの 1 つ以上で 1 つ以上のアミノ酸置換を有する RET タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 40 に記載の方法。

40

【請求項 42】

RET 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸置換：S32L、D34S、

50

L 4 0 P、P 6 4 L、R 6 7 H、R 1 1 4 H、V 1 4 5 G、V 2 9 2 M、G 3 2 1 R、R 3 3 0 Q、

T 3 3 8 I、R 3 6 0 W、F 3 9 3 L、A 5 1 0 V、E 5 1 1 K、C 5 1 5 S、C 5 3 1 R、G 5 3 3 C、G 5 3 3 S、G 5 5 0 E、V 5 9 1 I、G 5 9 3 E、R 6 0 0 Q、I 6 0 2 V、K 6 0 3 Q、K 6 0 3 E、Y 6 0 6 C、C 6 0 9 Y、C 6 0 9 S、C 6 0 9 G、C 6 0 9 R、C 6 0 9 F、C 6 0 9 W、C 6 1 1 R、C 6 1 1 S、C 6 1 1 G、C 6 1 1 Y、C 6 1 1 F、C 6 1 1 W、C 6 1 8 S、C 6 1 8 Y、C 6 1 8 R、C 6 1 8 Y、C 6 1 8 G、C 6 1 8 F、C 6 1 8 W、F 6 1 9 F、C 6 2 0 S、C 6 2 0 W、C 6 2 0 R、C 6 2 0 G、C 6 2 0 L、C 6 2 0 Y、C 6 2 0 F、E 6 2 3 K、D 6 2 4 N、C 6 3 0 A、C 6 3 0 R、C 6 3 0 S、C 6 3 0 Y、C 6 3 0 F、C 6 3 0 W、D 6 3 1 N、D 6 3 1 Y、D 6 3 1 A、D 6 3 1 G、D 6 3 1 V、D 6 3 1 E、E 6 3 2 K、E 6 3 2 G、C 6 3 4 W、C 6 3 4 Y、C 6 3 4 S、C 6 3 4 R、C 6 3 4 F、C 6 3 4 G、C 6 3 4 L、C 6 3 4 A、C 6 3 4 T、R 6 3 5 G、T 6 3 6 P、T 6 3 6 M、A 6 4 0 G、A 6 4 1 S、A 6 4 1 T、V 6 4 8 I、S 6 4 9 L、A 6 6 4 D、H 6 6 5 Q、K 6 6 6 E、K 6 6 6 M、K 6 6 6 N、K 6 6 6 R、S 6 8 6 N、G 6 9 1 S、R 6 9 4 Q、M 7 0 0 L、V 7 0 6 M、V 7 0 6 A、E 7 1 3 K、G 7 3 6 R、G 7 4 8 C、A 7 5 0 P、S 7 6 5 P、P 7 6 6 S、P 7 6 6 M、E 7 6 8 Q、E 7 6 8 D、L 7 6 9 L、R 7 7 0 Q、D 7 7 1 N、N 7 7 7 S、V 7 7 8 I、Q 7 8 1 R、L 7 9 0 F、Y 7 9 1 F、V 8 0 4 L、V 8 0 4 M、V 8 0 4 E、E 8 0 5 K、Y 8 0 6 E、Y 8 0 6 F、Y 8 0 6 S、Y 8 0 6 G、Y 8 0 6 C、Y 8 0 6 H、Y 8 0 6 N、E 8 1 8 K、S 8 1 9 I、G 8 2 3 E、Y 8 2 6 M、R 8 3 3 C、P 8 4 1 L、P 8 4 1 P、E 8 4 3 D、R 8 4 4 W、R 8 4 4 Q、R 8 4 4 L、M 8 4 8 T、I 8 5 2 M、R 8 7 3 W、A 8 7 6 V、L 8 8 1 V、A 8 8 3 F、A 8 8 3 S、A 8 8 3 T、E 8 8 4 K、R 8 8 6 W、S 8 9 1 A、R 8 9 7 Q、D 8 9 8 V、E 9 0 1 K、S 9 0 4 F、S 9 0 4 S、S 9 0 4 C、K 9 0 7 E、K 9 0 7 M、R 9 0 8 K、G 9 1 1 D、R 9 1 2 P、R 9 1 2 Q、M 9 1 8 T、M 9 1 8 V、M 9 1 8 L、A 9 1 9 V、E 9 2 1 K、S 9 2 2 P、S 9 2 2 Y、T 9 3 0 M、F 9 6 1 L、R 9 7 2 G、R 9 8 2 C、M 1 0 0 9 V、D 1 0 1 7 N、V 1 0 4 1 G、および M 1 0 6 4 T のうちの 1 つ以上を有する R E T タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 4 1 に記載の方法。

10

20

【請求項 4 3】

30

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、ヒト R E T 遺伝子のエクソン 1 0、1 1、1 3、1 4、1 5、および 1 6 のうちの 1 つ以上において生じる、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、R E T 遺伝子融合である、請求項 3 4～3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記 R E T 遺伝子融合が、B C R－R E T、C L I P 1－R E T、K I F 5 B－R E T、C C D C 6－R E T、N C O A 4－R E T、T R I M 3 3－R E T、E R C 1－R E T、E L K S－R E T、R E T－E L K S、F G F R 1 O P－R E T、R E T－M B D 1、R E T－R A B 6 1 P 2、R E T－P C M 1、R E T－P P K A R 1 A、R E T－T R I M 2 4、R E T－R F G 9、R F P－R E T、R E T－G O L G A 5、H O O K 3－R E T、K T N 1－R E T、T R I M 2 7－R E T、A K A P 1 3－R E T、F K B P 1 5－R E T、S P E C C 1 L－R E T、T B L 1 X R 1／R E T、C E P 5 5－R E T、C U X 1－R E T、K I A A 1 4 6 8－R E T、R F G 8／R E T、R E T／R F G 8、H 4－R E T、A C B D 5－R E T、P T C e x 9－R E T、M Y H 1 3－R E T、P I B F 1－R E T、K I A A 1 2 1 7－R E T、M P R I P－R E T、H R H 4－R E T、および R i a－R E T からなる群から選択される、請求項 4 4 に記載の方法。

40

【請求項 4 6】

50

前記 R E T 関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍 2 A 型または 2 B 型（それぞれ M E N 2 A または M E N 2 B）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌からなる群から選択される、請求項 2 6、2 7、および 3 0～4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記肺癌が、R E T 融合肺癌であるか、または前記癌が甲状腺髄様癌である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が経口投与される、請求項 2 4～4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記患者に、さらなる療法または治療薬を投与することをさらに含む、請求項 2 4～4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記さらなる療法または治療薬が、放射線療法、細胞傷害性化学療法薬、キナーゼ標的治療薬、アポトーシスモジュレーター、シグナル伝達阻害剤、免疫標的療法、および血管新生標的療法から選択される、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記さらなる治療薬が、1 つ以上のキナーゼ標的治療薬から選択される、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 2 2 に記載の医薬組成物、および前記さらなる治療薬が、別々の投与量で同時に投与される、請求項 5 0～5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 2 2 に記載の医薬組成物、および前記さらなる治療薬が、任意の順序で連続して別々の投与量で投与される、請求項 5 0～5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

患者における R E T 関連癌を治療するための薬剤の製造のための、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 5 6】

前記 R E T 関連癌が、R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌である、請求項 5 5 に記載の使用。

【請求項 5 7】

R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、前記 R E T 遺伝子における 1 つ以上の点変異である、請求項 5 6 に記載の使用。

【請求項 5 8】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸位置：2、3、4、5、6、7、8、1 1、1 2、1 3、2 0、3 2、3 4、4 0、6 4、6 7、1 1 4、1 3 6、1 4 5、1 8 0、2 0 0、2 9 2、2 9 4、3 2 1、3 3 0、3 3 8、3 6 0、3 7 3、3 9 3、4 3 2、5 0 5、5 0 6、5 1 0、5 1 1、5 1 3、5 1 5、5 2 5、5 3 1、5 3 2、5 3 3、5 5 0、5 9 1、5 9 3、5 9 5、6 0 0、6 0 2、6 0 3、6 0 6、6

10

20

30

40

50

09、611、618、619、620、623、624、630、631、632、633、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、675、686、689、691、694、700、706、713、732、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、802、804、805、806、810、818、819、823、826、833、836、841、843、844、848、852、865、870、873、876、881、882、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、1062、および1064のうちの1つ以上で1つ以上のアミノ酸置換を有するRETタンパク質の翻訳をもたらす、請求項57に記載の使用。

10

【請求項59】

RET遺伝子における前記1つ以上の点変異が、アミノ酸位置：32、34、40、64、67、114、145、292、321、330、338、360、393、510、511、515、531、532、533、550、591、593、600、602、603、606、609、611、618、619、620、623、624、630、631、632、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、686、691、694、700、706、713、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、804、805、806、818、819、823、826、833、841、843、844、848、852、873、876、881、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、および1064のうちの1つ以上で1つ以上のアミノ酸置換を有するRETタンパク質の翻訳をもたらす、請求項58に記載の使用。

20

【請求項60】

RET遺伝子における前記1つ以上の点変異が、アミノ酸置換：
S32L、D34S、L40P、P64L、R67H、R114H、V145G、V292M、G321R、R330Q、
T338I、R360W、F393L、A510V、E511K、C515S、C531R、G533C、G533S、G550E、V591I、G593E、R600Q、I602V、K603Q、K603E、Y606C、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W、C618S、C618Y、C618R、C618Y、C618G、C618F、C618W、F619F、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、E623K、D624N、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、E632K、E632G、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、C634T、R635G、T636P、T636M、A640G、A641S、A641T、V648I、S649L、A664D、H665Q、K666E、K666M、K666N、K666R、S686N、G691S、R694Q、M700L、V706M、V706A、E713K、G736R、G748C、A750P、S765P、P766S、P766M、E768Q、E768D、L769L、R770Q、D771N、N777S、V778I、Q781R、L790F、Y791F、V804L、V804M、V804E、E805K、Y806E、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806H、Y806N、E818K、S819I、G823E、Y826M、R833C、P841L、P841P、E843D、R844W、R844Q、R844L、M848T、I852M、R873W、A876V、L881V、A883F、A883S、A883T、E884K、R886W、S891A、R897Q、

30

40

50

D 8 9 8 V、E 9 0 1 K、S 9 0 4 F、S 9 0 4 S、S 9 0 4 C、K 9 0 7 E、K 9 0 7 M、R 9 0 8 K、G 9 1 1 D、R 9 1 2 P、R 9 1 2 Q、M 9 1 8 T、M 9 1 8 V、M 9 1 8 L、A 9 1 9 V、E 9 2 1 K、S 9 2 2 P、S 9 2 2 Y、T 9 3 0 M、F 9 6 1 L、R 9 7 2 G、R 9 8 2 C、M 1 0 0 9 V、D 1 0 1 7 N、V 1 0 4 1 G、および M 1 0 6 4 T のうちの 1 つ以上を有する R E T タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 5 9 に記載の使用。

【請求項 6 1】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、ヒト R E T 遺伝子のエクソン 1 0、1 1、1 3、1 4、1 5、および 1 6 のうちの 1 つ以上において生じる、請求項 5 7 に記載の使用。

10

【請求項 6 2】

R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、R E T 遺伝子融合である、請求項 5 6 に記載の使用。

【請求項 6 3】

前記 R E T 遺伝子融合が、B C R－R E T、C L I P 1－R E T、K I F 5 B－R E T、C C D C 6－R E T、N C O A 4－R E T、T R I M 3 3－R E T、E R C 1－R E T、E L K S－R E T、R E T－E L K S、F G F R 1 O P－R E T、R E T－M B D 1、R E T－R A B 6 1 P 2、R E T－P C M 1、R E T－P P K A R 1 A、R E T－T R I M 2 4、R E T－R F G 9、R F P－R E T、R E T－G O L G A 5、H O O K 3－R E T、K T N 1－R E T、T R I M 2 7－R E T、A K A P 1 3－R E T、F K B P 1 5－R E T、S P E C C 1 L－R E T、T B L 1 X R 1／R E T、C E P 5 5－R E T、C U X 1－R E T、K I A A 1 4 6 8－R E T、R F G 8／R E T、R E T／R F G 8、H 4－R E T、A C B D 5－R E T、P T C e x 9－R E T、M Y H 1 3－R E T、P I B F 1－R E T、K I A A 1 2 1 7－R E T、M P R I P－R E T、H R H 4－R E T、および R i a－R E T からなる群から選択される、請求項 6 2 に記載の使用。

20

【請求項 6 4】

前記 R E T 関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍 2 A 型または 2 B 型（それぞれ M E N 2 A または M E N 2 B）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌からなる群から選択される、請求項 5 5～6 3 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 6 5】

前記肺癌が、R E T 融合肺癌である、または前記癌が甲状腺髄様癌である、請求項 6 4 に記載の使用。

【請求項 6 6】

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、請求項 6 4 に記載の使用。

【請求項 6 7】

前記薬剤が、経口投与用に製剤化されている、請求項 5 5～6 6 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 6 8】

R E T 関連癌を有すると同定または診断された患者を治療するのに使用するための、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

前記 R E T 関連癌が、R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌である、請求項 6 8 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活

50

性もしくはレベルの調節異常が、前記 R E T 遺伝子における 1 つ以上の点変異である、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 71】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸位置：2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32、34、40、64、67、114、136、145、180、200、292、294、321、330、338、360、373、393、432、505、506、510、511、513、515、525、531、532、533、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、618、619、620、623、624、630、631、632、633、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、675、686、689、691、694、700、706、713、732、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、802、804、805、806、810、818、819、823、826、833、836、841、843、844、848、852、865、870、873、876、881、882、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、1062、および 1064 のうちの 1 つ以上で 1 つ以上のアミノ酸置換を有する R E T タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 70 に記載の化合物。

10

【請求項 72】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸位置：32、34、40、64、67、114、145、292、321、330、338、360、393、510、511、515、531、532、533、550、591、593、600、602、603、606、609、611、618、619、620、623、624、630、631、632、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、686、691、694、700、706、713、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、804、805、806、818、819、823、826、833、841、843、844、848、852、873、876、881、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、および 1064 のうちの 1 つ以上で 1 つ以上のアミノ酸置換を有する R E T タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 71 に記載の化合物。

20

30

【請求項 73】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸置換：
S32L、D34S、L40P、P64L、R67H、R114H、V145G、V292M、G321R、R330Q、
T338I、R360W、F393L、A510V、E511K、C515S、C531R、G533C、G533S、G550E、V591I、G593E、R600Q、I602V、K603Q、K603E、Y606C、C609Y、C609S、C609G、
C609R、C609F、C609W、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W、C618S、C618Y、C618R、C618Y、C618G、C618F、C618W、F619F、C620S、C620W、C620R、
C620G、C620L、C620Y、C620F、E623K、D624N、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、E632K、E632G、
C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、C634T、R635G、T636P、T636M、A640G、A641S、A641T、V648I、S649L、A664D、H665Q、K666E、
K666M、K666N、K666R、S686N、G691S、R694Q、M700

40

50

L、V706M、V706A、E713K、G736R、G748C、A750P、S765P、P766S、P766M、E768Q、E768D、L769L、R770Q、D771N、N777S、V778I、Q781R、L790F、Y791F、V804L、V804M、V804E、E805K、Y806E、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806H、Y806N、E818K、S819I、G823E、Y826M、R833C、P841L、P841P、E843D、R844W、R844Q、R844L、M848T、I852M、R873W、A876V、L881V、A883F、A883S、A883T、E884K、R886W、S891A、R897Q、D898V、E901K、S904F、S904S、S904C、K907E、K907M、R908K、G911D、R912P、R912Q、M918T、M918V、M918L、A919V、E921K、S922P、S922Y、T930M、F961L、R972G、R982C、M1009V、D1017N、V1041G、およびM1064Tのうちの1つ以上を有するRETタンパク質の翻訳をもたらす、請求項72に記載の化合物。

10

【請求項74】

RET遺伝子における前記1つ以上の点変異が、ヒトRET遺伝子のエクソン10、11、13、14、15、および16のうちの1つ以上において生じる、請求項70に記載の化合物。

【請求項75】

RET遺伝子、RETキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、RET遺伝子融合である、請求項69に記載の化合物。

20

【請求項76】

前記RET遺伝子融合が、BCR-RET、CLIP1-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET、ERC1-RET、ELKS-RET、RET-ELKS、FGFR1OP-RET、RET-MBD1、RET-RAB61P2、RET-PCM1、RET-PPKAR1A、RET-TRIM24、RET-RFG9、RFP-RET、RET-GOLGA5、HOOK3-RET、KTN1-RET、TRIM27-RET、AKAP13-RET、FKBP15-RET、SPECCL-RET、TBL1XR1/RET、CEP55-RET、CUX1-RET、KIAA1468-RET、RFG8/RET、RET/RFG8、H4-RET、ACBD5-RET、PTCex9-RET、MYH13-RET、PIBF1-RET、KIAA1217-RET、MPRIIP-RET、HRH4-RET、およびRia-RETからなる群から選択される、請求項75に記載の化合物。

30

【請求項77】

前記RET関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍2A型または2B型（それぞれMEN2AまたはMEN2B）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌からなる群から選択される、請求項68～76のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項78】

前記肺癌が、RET融合肺癌である、または前記癌が甲状腺髄様癌である、請求項77に記載の化合物。

40

【請求項79】

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、請求項77に記載の化合物。

【請求項80】

哺乳動物細胞におけるRETキナーゼ活性を阻害するための方法であって、前記哺乳動物細胞を、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と接触させることを含む、方法。

【請求項81】

50

前記接触が、インビボで生じる、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 82】

前記接触が、インビトロで生じる、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 83】

前記哺乳動物細胞が、哺乳動物癌細胞である、請求項 80～82 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 84】

前記哺乳動物癌細胞が、哺乳動物 R E T 関連癌細胞である、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記細胞が、R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、請求項 80～84 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 86】

R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、前記 R E T 遺伝子における 1 つ以上の点変異である、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸位置：2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32、34、40、64、67、114、136、145、180、200、292、294、321、330、338、360、373、393、432、505、506、510、511、513、515、525、531、532、533、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、618、619、620、623、624、630、631、632、633、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、675、686、689、691、694、700、706、713、732、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、802、804、805、806、810、818、819、823、826、833、836、841、843、844、848、852、865、870、873、876、881、882、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、1062、および 1064 のうちの 1 つ以上で 1 つ以上のアミノ酸置換を有する R E T タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 86 に記載の方法。

20

30

【請求項 88】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸位置：32、34、40、64、67、114、145、292、321、330、338、360、393、510、511、515、531、532、533、550、591、593、600、602、603、606、609、611、618、619、620、623、624、630、631、632、634、635、636、640、641、648、649、664、665、666、686、691、694、700、706、713、736、748、750、765、766、768、769、770、771、777、778、781、790、791、804、805、806、818、819、823、826、833、841、843、844、848、852、873、876、881、883、884、886、891、897、898、901、904、907、908、911、912、918、919、921、922、930、961、972、982、1009、1017、1041、および 1064 のうちの 1 つ以上で 1 つ以上のアミノ酸置換を有する R E T タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 87 に記載の方法。

40

【請求項 89】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、アミノ酸置換：S 32 L、D 34 S、L 40 P、P 64 L、R 67 H、R 114 H、V 145 G、V 29

50

2 M、G 3 2 1 R、R 3 3 0 Q、
 T 3 3 8 I、R 3 6 0 W、F 3 9 3 L、A 5 1 0 V、E 5 1 1 K、C 5 1 5 S、C 5 3 1
 R、G 5 3 3 C、G 5 3 3 S、G 5 5 0 E、V 5 9 1 I、G 5 9 3 E、R 6 0 0 Q、I 6
 0 2 V、K 6 0 3 Q、K 6 0 3 E、Y 6 0 6 C、C 6 0 9 Y、C 6 0 9 S、C 6 0 9 G、
 C 6 0 9 R、C 6 0 9 F、C 6 0 9 W、C 6 1 1 R、C 6 1 1 S、C 6 1 1 G、C 6 1 1
 Y、C 6 1 1 F、C 6 1 1 W、C 6 1 8 S、C 6 1 8 Y、C 6 1 8 R、C 6 1 8 Y、C 6
 1 8 G、C 6 1 8 F、C 6 1 8 W、F 6 1 9 F、C 6 2 0 S、C 6 2 0 W、C 6 2 0 R、
 C 6 2 0 G、C 6 2 0 L、C 6 2 0 Y、C 6 2 0 F、E 6 2 3 K、D 6 2 4 N、C 6 3 0
 A、C 6 3 0 R、C 6 3 0 S、C 6 3 0 Y、C 6 3 0 F、C 6 3 0 W、D 6 3 1 N、D 6
 3 1 Y、D 6 3 1 A、D 6 3 1 G、D 6 3 1 V、D 6 3 1 E、E 6 3 2 K、E 6 3 2 G、
 C 6 3 4 W、C 6 3 4 Y、C 6 3 4 S、C 6 3 4 R、C 6 3 4 F、C 6 3 4 G、C 6 3 4
 L、C 6 3 4 A、C 6 3 4 T、R 6 3 5 G、T 6 3 6 P、T 6 3 6 M、A 6 4 0 G、A 6
 4 1 S、A 6 4 1 T、V 6 4 8 I、S 6 4 9 L、A 6 6 4 D、H 6 6 5 Q、K 6 6 6 E、
 K 6 6 6 M、K 6 6 6 N、K 6 6 6 R、S 6 8 6 N、G 6 9 1 S、R 6 9 4 Q、M 7 0 0
 L、V 7 0 6 M、V 7 0 6 A、E 7 1 3 K、G 7 3 6 R、G 7 4 8 C、A 7 5 0 P、S 7
 6 5 P、P 7 6 6 S、P 7 6 6 M、E 7 6 8 Q、E 7 6 8 D、L 7 6 9 L、R 7 7 0 Q、
 D 7 7 1 N、N 7 7 7 S、V 7 7 8 I、Q 7 8 1 R、L 7 9 0 F、Y 7 9 1 F、V 8 0 4
 L、V 8 0 4 M、V 8 0 4 E、E 8 0 5 K、Y 8 0 6 E、Y 8 0 6 F、Y 8 0 6 S、Y 8
 0 6 G、Y 8 0 6 C、Y 8 0 6 H、Y 8 0 6 N、E 8 1 8 K、S 8 1 9 I、G 8 2 3 E、
 Y 8 2 6 M、R 8 3 3 C、P 8 4 1 L、P 8 4 1 P、E 8 4 3 D、R 8 4 4 W、R 8 4 4
 Q、R 8 4 4 L、M 8 4 8 T、I 8 5 2 M、R 8 7 3 W、A 8 7 6 V、L 8 8 1 V、A 8
 8 3 F、A 8 8 3 S、A 8 8 3 T、E 8 8 4 K、R 8 8 6 W、S 8 9 1 A、R 8 9 7 Q、
 D 8 9 8 V、E 9 0 1 K、S 9 0 4 F、S 9 0 4 S、S 9 0 4 C、K 9 0 7 E、K 9 0 7
 M、R 9 0 8 K、G 9 1 1 D、R 9 1 2 P、R 9 1 2 Q、M 9 1 8 T、M 9 1 8 V、M 9
 1 8 L、A 9 1 9 V、E 9 2 1 K、S 9 2 2 P、S 9 2 2 Y、T 9 3 0 M、F 9 6 1 L、
 R 9 7 2 G、R 9 8 2 C、M 1 0 0 9 V、D 1 0 1 7 N、V 1 0 4 1 G、および M 1 0 6
 4 T のうちの 1 つ以上を有する R E T タンパク質の翻訳をもたらす、請求項 8 8 に記載の
 方法。

10

20

【請求項 9 0】

R E T 遺伝子における前記 1 つ以上の点変異が、ヒト R E T 遺伝子のエクソン 1 0、1
 1、1 3、1 4、1 5、および 1 6 のうちの 1 つ以上において生じる、請求項 8 6 に記載
 の方法。

30

【請求項 9 1】

R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活
 性もしくはレベルの調節異常が、R E T 遺伝子融合である、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記 R E T 遺伝子融合が、B C R－R E T、C L I P 1－R E T、K I F 5 B－R E T
 、C C D C 6－R E T、N C O A 4－R E T、T R I M 3 3－R E T、E R C 1－R E T
 、E L K S－R E T、R E T－E L K S、F G F R 1 O P－R E T、R E T－M B D 1、
 R E T－R A B 6 1 P 2、R E T－P C M 1、R E T－P P K A R 1 A、R E T－T R I
 M 2 4、R E T－R F G 9、R F P－R E T、R E T－G O L G A 5、H O O K 3－R E
 T、K T N 1－R E T、T R I M 2 7－R E T、A K A P 1 3－R E T、F K B P 1 5－
 R E T、S P E C C 1 L－R E T、T B L 1 X R 1／R E T、C E P 5 5－R E T、C U
 X 1－R E T、K I A A 1 4 6 8－R E T、R F G 8／R E T、R E T／R F G 8、H 4
 －R E T、A C B D 5－R E T、P T C e x 9－R E T、M Y H 1 3－R E T、P I B R
 1－R E T、K I A A 1 2 1 7－R E T、M P R I P－R E T、H R H 4－R E T、およ
 び R i a－R E T からなる群から選択される、請求項 9 1 に記載の方法。

40

【請求項 9 3】

患者における過敏性腸症候群を治療する方法であって、過敏性腸症候群を有すると同定
 または診断された患者に、治療有効量の、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物

50

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 2 2 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 9 4】

疼痛の軽減を必要とする患者において、過敏性腸症候群に関連する疼痛を軽減するための方法であって、過敏性腸症候群を有すると同定または診断された患者に、治療有効量の、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 2 2 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 9 5】

癌の転移の阻害を必要とする患者において、癌の転移を阻害するための方法であって、前記患者に、治療有効量の、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 2 2 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 9 6】

請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、別の化学療法剤と組み合わせて使用される、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

癌を有する対象を治療する方法であって、

(a) 1 回以上の用量の第 1 の R E T 阻害剤を一定期間前記対象に投与すること、

(b) (a) の後、前記対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ (a) の前記第 1 の R E T 阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

(c) 前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ (a) の前記第 1 の R E T 阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは

(d) 前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ (a) の前記第 1 の R E T 阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、前記対象に、さらなる用量のステップ (a) の前記第 1 の R E T 阻害剤を投与すること、を含む、方法。

【請求項 9 8】

ステップ (c) の前記抗癌剤が、第 2 の R E T 阻害剤である、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

ステップ (c) の前記抗癌剤が、ステップ (a) で投与される前記第 1 の R E T 阻害剤である、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記対象に、さらなる用量のステップ (a) の前記第 1 の R E T 阻害剤を投与し、前記方法が、(e) 前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

ステップ (e) の前記抗癌剤が、第 2 の R E T 阻害剤である、請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

ステップ (e) の前記抗癌剤が、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

癌を有する対象を治療する方法であって、

(a) 1 回以上の用量の第 1 の R E T 阻害剤を一定期間前記対象に投与すること、

(b) (a) の後、前記対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対し

10

20

30

40

50

て、ステップ（a）の前記第1のRET阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（c）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（a）の前記第1のRET阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のRET阻害剤を投与すること、または

（d）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（a）の前記第1のRET阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらすRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、前記対象に、さらなる用量のステップ（a）の前記第1のRET阻害剤を投与することと、を含み、前記変異が、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換である、方法。

10

【請求項104】

ステップ（c）の前記抗癌剤が、ステップ（a）で投与される前記第1のRET阻害剤である、請求項103に記載の方法。

【請求項105】

前記対象に、さらなる用量のステップ（a）の前記第1のRET阻害剤を投与し、前記方法が、（e）別の抗癌剤を投与することをさらに含む、請求項103に記載の方法。

【請求項106】

ステップ（e）の前記抗癌剤が、第2のRET阻害剤である、請求項105に記載の方法。

20

【請求項107】

ステップ（e）の前記抗癌剤が、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項105に記載の方法。

【請求項108】

癌を有する対象を治療する方法であって、

（a）癌を有し、かつ1回以上の用量の第1のRET阻害剤を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、前記対象に以前に投与された前記第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（b）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは

30

（c）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与えるRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、前記対象に、さらなる用量の前記第1のRET阻害剤を投与すること、を含む、方法。

【請求項109】

ステップ（b）の前記抗癌剤が、第2のRET阻害剤である、請求項108に記載の方法。

40

【請求項110】

ステップ（b）の前記抗癌剤が、前記対象に以前に投与された前記第1のRET阻害剤である、請求項108に記載の方法。

【請求項111】

前記対象に、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された前記第1のRET阻害剤を投与し、前記方法が、（d）前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、請求項110に記載の方法。

【請求項112】

ステップ（d）の前記抗癌剤が、第2のRET阻害剤である、請求項111に記載の方

50

法。

【請求項 1 1 3】

ステップ（d）の前記抗癌剤が、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

癌を有する対象を治療する方法であって、

（a）癌を有し、かつ 1 回以上の用量の第 1 の R E T 阻害剤を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、前記対象に以前に投与された前記第 1 の R E T 阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（b）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第 1 の R E T 阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第 2 の R E T 阻害剤を投与すること、あるいは

（c）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第 1 の R E T 阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された前記第 1 の R E T 阻害剤を投与すること、を含む、方法。

【請求項 1 1 5】

ステップ（b）の前記抗癌剤が、前記対象に以前に投与された前記第 1 の R E T 阻害剤である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記対象に、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された前記第 1 の R E T 阻害剤を投与し、前記方法が、（d）前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

ステップ（d）の前記抗癌剤が、第 2 の R E T 阻害剤である、請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

ステップ（d）の前記抗癌剤が、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

癌を有する対象を治療する方法であって、

（a）1 回以上の用量の請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を一定期間投与すること、

（b）（a）の後に、前記対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（a）の請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（c）癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（a）の請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有すると判定された対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第 2 の R E T 阻害剤、または請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは

（d）癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（a）の請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する対象に、さらなる用量のステップ（a）の、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法。

【請求項 1 2 0】

前記第 2 の R E T 阻害剤が、ステップ (c) で投与される、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、ステップ (c) で投与される、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

ステップ (c) の前記抗癌剤が、第 1 の R E T 阻害剤である、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

ステップ (c) の前記抗癌剤が、ステップ (a) で投与されたものとは異なる、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

ステップ (c) の抗癌剤が、ステップ (a) で投与された、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記対象に、さらなる用量の、ステップ (a) の請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与し、前記方法が、(e) 前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

ステップ (e) の前記抗癌剤が、第 2 の R E T 阻害剤である、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

ステップ (e) の前記抗癌剤が、ステップ (a) の前記化合物とは異なる、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

癌を有する対象を治療する方法であって、

(a) 癌を有し、かつ 1 回以上の用量の請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、前記対象に以前に投与された請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

(b) 癌細胞または腫瘍に対して、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると判定された対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第 2 の R E T 阻害剤、または請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは

(c) 前記対象に以前に投与された、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する前記対象に、さらなる用量の、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法。

【請求項 1 2 9】

前記第 2 の R E T 阻害剤が、ステップ (b) で投与される、請求項 1 2 8 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 0】

請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、ステップ (b) で投与される、請求項 1 2 8 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

ステップ (b) の前記抗癌剤が、第 2 の R E T 阻害剤である、請求項 1 2 8 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

ステップ (b) の前記抗癌剤が、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 2 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 3 3】

ステップ (b) の前記抗癌剤が、前記対象に以前に投与された、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 2 8 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記対象に、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与し、前記方法が、(d) 前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、請求項 1 2 8 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

ステップ (d) の前記抗癌剤が、第 2 の R E T 阻害剤である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 3 6】

ステップ (d) の前記抗癌剤が、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

30

本出願は、2 0 1 7 年 1 月 1 8 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 4 4 7 , 8 6 2 号に対する優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本開示は、トランスフェクション中に再編成された (R E T) キナーゼ阻害を示す新規化合物、当該化合物を含む医薬組成物、当該化合物の作製方法、および治療における当該化合物の使用に関する。より具体的には、本発明は、R E T 関連疾患および障害を含む、R E T キナーゼ阻害剤で治療することができる疾患の治療および予防に有用な置換ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン化合物に関する。

【0 0 0 3】

R E T は、いくつかの組織および細胞型の正常な発生、成熟、および維持に必要とされるチロシンキナーゼスーパーファミリーに属する単一パス膜貫通受容体である (M u l l i g a n , L . M . , N a t u r e R e v i e w s C a n c e r , 2 0 1 4 , 1 4 , 1 7 3 - 1 8 6) 。 R E T キナーゼの細胞外部分は、リガンド結合に関与する 4 つのカルシウム依存性カドヘリン様反復および R E T 細胞外ドメインの正しい折り畳みに必要な膜近傍システインリッチ領域を含み、一方、受容体の細胞質部分は、2 つのチロシンキナーゼサブドメインを含む。

40

【0 0 0 4】

R E T シグナル伝達、グリア細胞株由来神経栄養因子 (G D N F) ファミリーリガンド (G F L) の一群の可溶性タンパク質の結合によって媒介され、これにはニューロトリン (N T R N) 、アルテミン (A R T N) 、およびペルセフィン (P S P N) も含む (A

50

right et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16, 441-67)。他の受容体チロシンキナーゼとは異なり、RETは、GFLに直接結合せず、さらなる共受容体、すなわちグリコシルホスファチジルイノシトール結合によって細胞表面につながれている4つのGDNFファミリー受容体- α (GFR α)ファミリーメンバーのうちの1つを必要とする。GFLおよびGFR α ファミリーのメンバーは、次にRETに結合し、それをRETシグナル伝達が起こる脂質ラフトとして知られているコレステロールリッチな膜サブドメインに動員する、二元複合体を形成する。

【0005】

リガンド-共受容体複合体が結合すると、細胞内チロシン残基上のRET二量化および自己リン酸化は、アダプターおよびシグナル伝達タンパク質を動員して、複数の下流経路を刺激する。これらのドッキング部位へのアダプタータンパク質の結合は、Ras-MAPKおよびPI3K-Akt/mTORシグナル伝達経路の活性化、またはRET媒介機能のRET下方制御において機能するユビキチンリガーゼのCBLファミリーの動員をもたらす。

【0006】

異常なRETの発現および／または活性は、異なる癌、および過敏性腸症候群 (IBS) などの胃腸障害で実証されている。

【発明の概要】

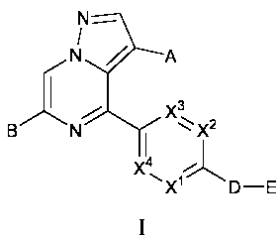
【0007】

現在、置換ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン化合物がRETキナーゼの阻害剤であることが見出されており、それは癌などの増殖性疾患などの疾患を治療するために有用である。

【0008】

したがって、式 I の化合物、

【化 1】



【0009】

または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、本明細書に提供され、式中、A、B、D、E、X¹、X²、X³、およびX⁴は、本明細書に定義されたとおりである。

【0010】

薬学的に許容される希釈剤または担体と混合された、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物もまた、本明細書に提供される。

【0011】

インビトロまたはインビボで、細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物と接触させることを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【0012】

そのような治療を必要とする患者におけるRET関連疾患または障害を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【0013】

10

20

30

40

50

そのような治療を必要とする患者において癌を治療し、かつ／または特定の癌に関連する転移を阻害する方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【0014】

そのような治療を必要とする患者における過敏性腸症候群（IBS）および／または IBS に関連する疼痛を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【0015】

化学療法的治療を含む治療に関連する下痢などの胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法を癌患者に提供する方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、提供される。

【0016】

療法における使用のための、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物もまた、本明細書に提供される。

【0017】

癌の治療および／または特定の癌に関連する転移の阻害における使用のための、有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物もまた、本明細書に提供される。

【0018】

過敏性腸症候群（IBS）または IBS に関連する疼痛の治療における使用のための、有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物もまた、本明細書に提供される。

【0019】

化学療法的治療を含む治療に関連する下痢などの胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法を癌患者に提供するための使用のための、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物もまた提供される。

【0020】

RET キナーゼ活性の阻害における使用のための、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もまた、本明細書に提供される。

【0021】

RET 関連疾患または障害の治療における使用のための、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物もまた、本明細書に提供される。

【0022】

癌の治療および／または特定の癌に関連する転移の阻害のための薬剤の製造における、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、本明細書に提供される。

【0023】

過敏性腸症候群（IBS）または IBS に関連する疼痛の治療のための薬剤の製造における、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、本明細書に提供される。

【0024】

化学療法的治療を含む治療に関連する下痢などの胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法を癌患者に提供するための薬剤の製造における、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、本明細書に提供される。

【0025】

10

20

30

40

50

R E T キナーゼ活性の阻害のための薬剤の製造における、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、本明細書に提供される。

【0026】

R E T 関連疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、本明細書に提供される。

【0027】

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、(a) 癌が、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連する (例えば、R E T 関連癌) かどうかを判定することと、(b) 癌が、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常と関連する (例えば、R E T 関連癌) と判定された場合、患者に、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することと、を含む、方法もまた本明細書に提供される。

【0028】

それを必要とする患者において癌 (例えば、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する R E T 関連癌などの R E T 関連癌) を治療するための、(a) 式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、(b) さらに治療薬と、(c) 任意選択に少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体と、を含む薬学的組み合わせもまた本明細書に提供され、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬は、癌の治療のための同時、別々、または連続した使用のために別々の組成物または投与量として製剤化され、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は合わせて、癌の治療に有効である。そのような組み合わせを含む医薬組成物もまた本明細書に提供される。癌の治療のための薬剤の調製のためのそのような組み合わせの使用もまた本明細書に提供される。同時、別々、または連続した使用のための組み合わせした調製物としてそのような組み合わせを含む市販のパッケージまたは製品、および治療を必要とする癌患者の治療の方法もまた本明細書に提供される。

【0029】

抗癌剤に対する獲得耐性を逆転または予防するための方法であって、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、抗癌剤に対する獲得耐性を発達させるかまたは有するリスクのある患者に投与することを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、ある用量の抗癌剤を (例えば、ある用量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を患者に投与すると実質的に同時に) 患者に投与する。

【0030】

有効量の抗癌剤の投与前、投与中、または投与後に、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を個体に投与することを含む、個体において抗癌剤に対して耐性である癌の発生を遅延させ、かつ／または予防する方法もまた本明細書に提供される。

【0031】

抗癌剤に対する耐性を発達させる可能性が高い癌を有する個体を治療する方法であって、(b) 有効量の抗癌剤の投与前、投与中、または投与後に、(a) 有効量の式 I の化合物を投与することを含む、方法もまた本明細書に提供される。

【0032】

第 1 の R E T 阻害剤 (例えば、キナーゼドメインにおける 1 つ以上のアミノ酸置換 (例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 723 ~ 1012)、ゲートキーパーアミノ酸 (例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 804)、P ループ (例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 730 ~ 737)、D F G モチーフ (例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 892 ~ 894)、A T P

10

20

30

40

50

裂け目溶媒前端アミノ酸（例えば、野生型RETタンパク質におけるアミノ酸位置758、811、および892）、活性化ループ（例えば、野生型RETタンパク質におけるアミノ酸位置891～916）、CヘリックスおよびCヘリックスに先行するループ（例えば、野生型RETタンパク質におけるアミノ酸位置768～788）、および／またはATP結合部位（例えば、野生型RETタンパク質におけるアミノ酸位置730～733、738、756、758、804、805、807、811、881、および892）に対する癌の耐性を増加させる1つ以上のRET阻害剤耐性変異（例えば、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、もしくはV804Eでの置換、ならびに／または表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異）を有するRET関連癌を有する個体を治療する方法であって、別の抗癌剤（例えば、第2のRETキナーゼ阻害剤）の投与前、投与中、または投与後に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法もまた、提供される。J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," *Nucleic Acids Res.*, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, 2016、およびO. P. J. Van Linden, A. J. Kooistra, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A knowledge-based structural database to navigate kinase-ligand interaction space," *J. Med. Chem.*, vol. 57, no. 2, pp. 249-277, 2014もまた参照されたく、これらの両方はその全体において本明細書に参照により組み込まれる。いくつかの実施形態では、野生型RETタンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型RETタンパク質である。

10

20

【0033】

RET関連癌を有する個体を治療する方法であって、別の抗癌剤（例えば、第1のRETキナーゼ阻害剤）の投与前、投与中、または投与後に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法もまた、提供される。

【0034】

治療を必要とする患者において過敏性腸症候群（IBS）を治療するための方法であって、（a）IBSが、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連するかどうかを判定することと、（b）IBSが、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常と関連すると判定された場合、患者に、治療有効量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することと、を含む、方法もまた本明細書に提供される。

30

【0035】

それを必要とする患者において過敏性腸症候群（IBS）を治療するための、IBSの治療のための同時、別々、または連続した使用のために別々の組成物または投与量として製剤化された、（a）式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（b）さらなる治療薬と、（c）任意選択に少なくとも1つの薬学的に許容される担体と、を投与することを含む薬学的組み合わせもまた本明細書に提供され、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は合わせて、IBSの治療に有効である。そのような組み合わせを含む医薬組成物もまた本明細書に提供される。IBSの治療のための薬剤の調製のためのそのような組み合わせの使用もまた本明細書に提供される。同時、別々、または連続した使用のための組み合わせた調製物としてそのような組み合わせを含む市販のパッケージまたは製品、および治療を必要とするIBS患者の治療の方法もまた本明細書に提供される。

40

【0036】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロ

50

セスもまた、本明細書に提供される。

【0037】

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

【0038】

別途定義されない限り、本明細書に使用される全ての専門用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。方法および材料は、本発明における使用のために本明細書に記載されており、当該技術分野において既知の他の好適な方法および材料も使用することができる。材料、方法、および実施例は、例示的のみであり、限定的であることは意図されない。本明細書において言及される全ての出版物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれている。矛盾がある場合には、定義を含む本明細書を優先するものとする。

10

【0039】

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

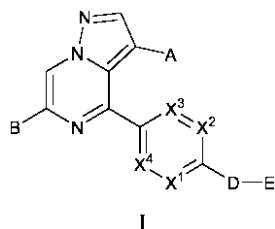
【発明を実施するための形態】

【0040】

式 I の化合物、

【化 2】

20



【0041】

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、本明細書に提供され、式中、

【0042】

30

X^1 が、CH、 CH_3 、CF、Cl、またはNであり、

【0043】

X^2 が、CH、CF、またはNであり、

【0044】

X^3 が、CH、CF、またはNであり、

【0045】

X^4 が、CH、CF、またはNであり、

【0046】

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの 0、1 つ、または 2 つは、N であり、

【0047】

40

A が、H、Cl、CN、Br、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルであり、

【0048】

B が、hetAr¹ であり、

【0049】

hetAr¹ が、N、S、および O から独立して選択される 1～3 個の環ヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリアル環であり、ヘテロアリアル環が、ハロゲン、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシC1-C6 アルキル、シアノC1-C6 アルキル、（C1-C6 アルコキシ）C1-C6 アルキル、（C1-C4 アルコキシ） $CH_2C(=O)-$ 、（C1-C4）アルコキシC(=O)C1-C3 アルキル、C3-C6 シクロアルキル、（R^aR^bN）C1-C6 アルキル、（R^a

50

R^bN)C(=O)C1-C6アルキル、(C1-C6アルキルSO₂)C1-C6アルキル、hetCyc^a、hetCyc^aC1-C6アルキル、および4-メトキシベンジルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

【0050】

R^aおよびR^bが独立して、HまたはC1-C6アルキルであり、

【0051】

hetCyc^aが、NおよびOから選択される環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、複素環式環が、ハロゲン、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、ジ(C1-C3アルキル)NCH₂C(=O)-、(C1-C6アルコキシ)C(=O)-、または(C1-C6)アルコキシ)CH₂C(=O)-で任意選択に置換されており、

10

【0052】

Dが、hetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、またはhetCyc⁹であり、

【0053】

hetCyc¹が、NおよびOから独立して選択される1～2個の環原子を有する4～6員複素環式環であり、複素環式環が、C1-C3アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)およびOHからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または当該複素環式環が、C3-C6シクロアルキリデン環で置換されているか、または当該複素環式環が、オキソ基で置換されており、

20

【0054】

hetCyc²が、NおよびOから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～8員架橋複素環式環であり、複素環式環が、C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

【0055】

hetCyc³が、NおよびOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する7～11員ヘテロスピロ環式環であり、環が、C1-C3アルキルで任意選択に置換されており、

【0056】

hetCyc⁹が、1～3個の環窒素原子を有する縮合9～10員複素環式環であり、複素環式環が、オキソで任意選択に置換されており、

30

【0057】

Eが、

【0058】

(a) 水素、

【0059】

(b) OH、

【0060】

(c) R'が、HまたはC1-C6アルキルであり、R''がH、C1-C6アルキル、またはフェニルであり、nが、0または1である、R'R''N(CH₂)_n-、

40

【0061】

(d) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、

【0062】

(e) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルキル、

【0063】

(f) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルコキシ、

【0064】

(g) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルコキシ-

50

【0065】

(h) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1-C6アルコキシ)ヒドロキシC1-C6アルキル-

【0066】

(i) (C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されているか、またはアルキル部分が、R'R''N-もしくはR'R''NCH₂-で置換されており、R'およびR''が独立して、HまたはC1-C6アルキルである、(C1-C6アルキル)C(=O)-、

【0067】

(j) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC1-C6アルキル)C(=O)-、 10

【0068】

(k) (C1-C6アルコキシ)C(=O)-、

【0069】

(l) (C1-C6アルコキシ)(C1-C6アルキル)C(=O)-、

【0070】

(m) HC(=O)-、

【0071】

(n) Cyc¹、

【0072】

(o) Cyc¹C(=O)-、 20

【0073】

(p) Cyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、フルオロ、C1-C3アルコキシ、およびR^cR^dN-からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、R^cおよびR^dが独立して、HまたはC1-C6アルキルである、Cyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-、

【0074】

(q) hetCyc⁴、

【0075】

(r) hetCyc⁴C(=O)-、 30

【0076】

(s) hetCyc⁴(C1-C6アルキル)C(=O)-、

【0077】

(t) hetCyc⁴C(=O)C1-C6アルキル-

【0078】

(u) R^gが、HまたはC1-C6アルキルである、hetCyc⁴C(=O)NR^g-、

【0079】

(v) Ar²、

【0080】

(w) Ar²C(=O)-、 40

【0081】

(x) (Ar²)C1-C6アルキル-

【0082】

(y) (Ar²)ヒドロキシC2-C6アルキル-

【0083】

(z) Ar²(C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、R^eR^fN-、および(R^eR^fN)C1-C3アルキル-からなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されて 50

おり、 R^e および R^f が独立して、H もしくは C 1 - C 6 アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C 1 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、 Ar^2 (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

【0084】

(aa) $het Ar^2$ C (=O) -、

【0085】

(bb) ($het Ar^2$) ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル -、

【0086】

(cc) $het Ar^2$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) - であって、アルキル部分が、OH、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、 $R^e R^f N$ -、および ($R^e R^f N$) C 1 - C 3 アルキル - からなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して、H もしくは C 1 - C 6 アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C 1 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、 $het Ar^2$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

10

【0087】

(dd) $R^1 R^2 N$ C (=O) -、

【0088】

(ee) $R^1 R^2 N$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) - であって、アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている、 $R^1 R^2 N$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

20

【0089】

(ff) $R^1 R^2 N$ C (=O) C 1 - C 6 アルキル -、

【0090】

(gg) $R^1 R^2 N$ C (=O) NH -、

【0091】

(hh) $CH_3 SO_2$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

【0092】

(ii) (C 1 - C 6 アルキル) SO_2 -、

【0093】

(jj) (C 3 - C 6 シクロアルキル) $CH_2 SO_2$ -、

【0094】

(kk) $het Cyc^5 - SO_2$ -、

【0095】

(ll) $R^4 R^5 N SO_2$ -、

【0096】

(mm) $R^6 C$ (=O) NH -、

【0097】

(nn) $het Cyc^6$ -、

【0098】

(oo) $het Ar^2$ C 1 - C 6 アルキル -、

【0099】

(pp) ($het Cyc^4$) C 1 - C 6 アルキル -、

【0100】

(qq) (C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル - であって、アルコキシ部分が、1 ～ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル -、

【0101】

30

40

50

(r r) (C 3 - C 6 シクロアルコキシ) C 1 - C 6 アルキル、
【0102】

(s s) (C 3 - C 6 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキルであって、シクロアルキルが、1 ~ 2 個のフルオロで任意選択に置換されている、(C 3 - C 6 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキル、

【0103】

(t t) R^g および R^h が独立して、H もしくは C 1 - C 6 アルキルである、(R^g R^h N) C 1 - C 6 アルキル、

【0104】

(u u) Ar² - O -、

10

【0105】

(v v) (C 1 - C 6 アルキル SO₂) C 1 - C 6 アルキル、

【0106】

(w w) (C 1 - C 6 アルコキシ) C (=O) NHC 1 - C 6 アルキル、

【0107】

(x x) (C 3 - C 6 シクロアルコキシ) C (=O) -、

【0108】

(y y) (C 3 - C 6 シクロアルキル) SO₂ - であって、シクロアルキルが、C 1 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、(C 3 - C 6 シクロアルキル) SO₂ -、

20

【0109】

(z z) Ar⁴ CH₂ OC (=O) -、

【0110】

(a a a) (N - (C 1 - C 3 アルキル) ピリジノニル) C 1 - C 6 アルキル、

【0111】

(b b b) (Ar⁴ SO₂) C 1 - C 6 アルキル、ならびに

【0112】

(c c c) (het Ar²) - O - であり、

【0113】

Cy c¹ が、C 3 - C 6 シクロアルキルであり、(a) シクロアルキルが、OH、ハロゲン、C 1 - C 6 アルコキシ、CN、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル、および 1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された C 1 - C 6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または (b) シクロアルキルが、フェニルで置換されており、フェニルが、ハロゲン、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 3 アルコキシ、および CF₃ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または (c) シクロアルキルが、N および O から独立して選択される 1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環で置換されており、ヘテロアリアル環が、ハロゲン、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 3 アルコキシ、および CF₃ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、

30

【0114】

Ar² が、ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、C 1 - C 6 アルコキシ (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、CN、N および O から独立して選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環、ならびに Rⁱ および R^j が、H および C 1 - C 6 アルキルから独立して選択される、Rⁱ R^j N- からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、

40

【0115】

het Ar² が、N、O、および S から独立して選択される 1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリアル環、または 1 ~ 2 個の環窒素原子を有する 9 ~ 10 員二環式ヘテロアリアル環であり、het Ar² が、ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル (1

50

～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6アルコキシ(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、CN、ならびにR'およびR''が独立して、HまたはC1-C3アルキルである、R'R''N-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

【0116】

hetCyc⁴が、(a)N、O、およびSから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であって、当該Sが、SO₂に任意選択に酸化されている、4～6員複素環式環、(b)NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する7～8員架橋複素環式環、(c)NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する6～12員縮合二環式複素環式環であって、複素環式環が、1～2個のC1-C6アルキル置換基で任意選択に独立して置換されている、6～12員縮合二環式複素環式環、または(d)NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する7～10員スピロ複素環式環であり、複素環式環の各々が、ハロゲン、OH、CN、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで置換された)、C1-C6アルコキシ、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、(C1-C6アルキル)C(=O)-、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環、ならびにフェニルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、フェニルが、ハロゲン、C1-C6アルキル、およびC1-C6アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

【0117】

hetCyc⁵が、OおよびNから選択される環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環であり、

【0118】

hetCyc⁶が、NおよびOから独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5員複素環式環であり、環が、オキソで置換され、かつ環が、OHおよびC1-C6アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基でさらに任意選択に置換されており、

【0119】

R¹が、H、C1-C6アルキル、または(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキルであり、

【0120】

R²が、H、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、Cyc³、ヒドロキシC1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6アルコキシ(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C(=O)、hetCyc⁷、Ar³、Ar³C1-C3アルキル、ヒドロキシC1-C6アルコキシ、または(C3-C6シクロアルキル)CH₂O-であり、

【0121】

Cyc³が、C1-C6アルコキシ、OH、およびハロゲンからなる群から独立して選択される1～2個の基で任意選択に置換された3～6員炭素環であり、

【0122】

hetCyc⁷が、OおよびNから選択される環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環であり、環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されており、

【0123】

Ar³が、ハロゲン、C1-C3アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、およびC1-C3アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、

【0124】

R⁴ および R⁵ が独立して、H または C₁ - C₆ アルキルであり、

【0125】

R⁶ が、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、(C₁ - C₆ アルコキシ) C₁ - C₆ アルキル、フェニル、または h e t C y c⁸ であり、

【0126】

h e t C y c⁸ が、O および N から選択される環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環であり、複素環式環が、C₁ - C₆ アルキルで任意選択に置換されており、

【0127】

A r⁴ が、1 個以上のハロゲンで任意選択に置換されたフェニルである。

【0128】

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

【0129】

本明細書で用いられる複雑な化学名については、置換基は、典型的には、それが結合する基の前に命名される。例えば、メトキシエチル基は、メトキシ置換基を有するエチル骨格を含む。

【0130】

「ハロゲン」という用語は、-F (本明細書において「フルオロ (f l u o r o)」または「フルオロ (f l u o r o s) と呼ばれる場合もある」、-Cl、-Br、および -I を意味する。

【0131】

本明細書で使用される「アザ環式環」という用語は、1 個の環窒素原子を有する飽和複素環式環を指す。

【0132】

本明細書で使用される「C₁ - C₃ アルキル」および「C₁ - C₆ アルキル」という用語は、それぞれ 1～3 個または 1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例としては、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、2-メチル-2-プロピル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。1～3 個のフルオロで任意選択に置換された C₁ - C₃ アルキルまたは C₁ - C₆ アルキルには、フルオロメチル、3-フルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2, 2, フルオロメチル、1, 3-ジフルオロプロプ-2-イル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、および 3, 3, 3-トリフルオロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0133】

本明細書で使用される「C₁ - C₃ アルコキシ」、「C₁ - C₄ アルコキシ」、および「C₁ - C₆ アルコキシ」という用語は、ラジカルが酸素原子上にある、それぞれ 1～3 個、1～4 個、または 1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルコキシラジカルを指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、およびブトキシが挙げられる。

【0134】

本明細書で使用される「(C₁ - C₆ アルコキシ) C₁ - C₆ アルキル」という用語は、炭素原子のうちの 1 個が本明細書において定義される C₁ - C₆ アルコキシ基で置換されている、1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価ラジカルを指す。例としては、メトキシメチル (C H₃ O C H₂ -) およびメトキシエチル (C H₃ O C H₂ C H₂ -) が挙げられる。

【0135】

本明細書で使用される「ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル」という用語は、炭素原子のう

10

20

30

40

50

ちの 1 個がヒドロキシ基で置換されている、1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルを指す。

【0136】

本明細書で使用される「ヒドロキシ C 1－C 6 アルコキシ」という用語は、炭素原子のうちの 1 個がヒドロキシ基で置換されている、1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルコキシラジカルを指す。

【0137】

本明細書で使用される「(C 1－C 6 アルコキシ) ヒドロキシ C 1－C 6 アルキル」という用語は、炭素原子のうちの 1 個が本明細書において定義される C 1－C 6 アルコキシ基で置換されている、本明細書において定義されるヒドロキシ (C 1－C 6 アルキル) ラジカルを指す。

10

【0138】

本明細書で使用される「C y c¹ (C 1－C 6 アルキル)」という用語は、炭素原子のうちの 1 個が 3～6 員シクロアルキル環で置換されている、1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルを指す。

【0139】

本明細書で使用される「C y c¹ (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－」という用語は、C 1－C 6 アルキルが 1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルであり、かつ C 1－C 6 アルキル部分の炭素原子のうちの 1 個が C 3－C 6 シクロアルキル基で置換されている、(C 1－C 6 アルキル) C (=O)－基を指す。

20

【0140】

本明細書で使用される「A r² C 1－C 6 アルキル」という用語は、アルキル部分の炭素原子のうちの 1 個が A r² で置換されている、本明細書において定義される C 1－C 6 アルキルラジカルを指す。

【0141】

本明細書で使用される「(A r²) ヒドロキシ C 2－C 6 アルキル」という用語は、アルキル部分の炭素原子のうちの 1 個が A r² で置換されている、本明細書において定義されるヒドロキシ C 1－C 6 アルキルラジカルを指す。

【0142】

本明細書で使用される「A r² (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－」という用語は、C 1－C 6 アルキル部分が 1～3 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルであり、炭素原子のうちの 1 個が A r² で置換されている、C 1－C 6 アルキル (C =O)－ラジカルを指す。

30

【0143】

本明細書で使用される「(h e t A r²) ヒドロキシ C 2－C 6 アルキル」という用語は、炭素原子のうちの 1 個が h e t A r² で置換されている、本明細書において定義されるヒドロキシ C 2－C 6 アルキルラジカルを指す。

【0144】

本明細書で使用される「h e t A r² (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－」という用語は、C 1－C 6 アルキル部分が 1～3 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルであり、炭素原子のうちの 1 個が h e t A r² で置換されている、C 1－C 6 アルキル (C =O)－ラジカルを指す。

40

【0145】

本明細書で使用される「R¹ R² N C (=O) C 1－C 6 アルキル」という用語は、炭素原子のうちの 1 個が R¹ R² N C (=O)－基で置換されている、C 1－C 6 アルキルラジカルを指す。

【0146】

本明細書で使用される「R¹ R² N (C 1－C 6 アルキル) C (=O)－」という用語は、C 1－C 6 アルキル部分が 1～3 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルであり、炭素原子のうちの 1 個が R¹ R² N－基で置換されており、R¹ および

50

R² が式 I について定義されるとおりである、C 1－C 3 アルキル (C＝O)－ラジカルを指す。

【0147】

本明細書で使用される「(C 1－C 6 アルキル SO₂) C 1－C 6 アルキル」という用語は、炭素原子のうちの 1 個が (C 1－C 6 アルキル) SO₂－基 (例えば、(CH₃)₂CH₂SO₂－基) で置換されている、1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価ラジカルを指す。

【0148】

本明細書で使用される「(Ar⁴ SO₂) C 1－C 6 アルキル」という用語は、炭素原子のうちの 1 個が (Ar⁴) SO₂－基で置換されている、1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価ラジカルを指す。

10

【0149】

本明細書で使用される「架橋複素環式環」という用語は、環の 2 つの共通の隣接していない炭素原子が、1、2、3、または 4 個の炭素原子のアルキレン架橋によって結合している、二環式複素環を指す。架橋複素環式環系の例としては、3, 6－ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、2, 5－ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、および 7－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンが挙げられる。

【0150】

本明細書で使用される「スピロ環式環」という用語は、共通の単一の炭素原子を介したスピロ環式結合によって結合しており、各環が 4～7 員環である (共通の炭素原子を含む)、2 つの環を有する基を指す。

20

【0151】

本明細書で使用される「ヘテロスピロ環式環」という用語は、炭素原子を介したスピロ環式結合によって結合されている 2 つの環を有する基を指し、各環が、4～6 個の環原子を有し (1 個の環炭素原子は、両方の環に共通している)、環原子のうちの 1 または 2 個が、N および O からなる群から選択される窒素原子であるが、但し、ヘテロ原子が隣接していないことを条件とする。例としては、2, 6－ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2, 6－ジアザスピロ [3. 4] オクタン、6－オキサー 2－アザスピロ [3. 4] オクタン、2－オキサー 7－アザスピロ [4. 4] ノナン、7－オキサー 2－アザスピロ [4. 5] デカン、7－オキサー 2－アザスピロ [3. 5] ノナン、2, 7－ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 6－ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 5－ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 6－ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン、2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン、2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7－ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6－ジアザスピロ [4. 5] デカン、1, 7－ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 7－ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 6－ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7－ジアザスピロ [4. 5] デカン、1, 7－ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 9－ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、および 7－アザスピロ [3. 5] ノナンが挙げられる。

30

40

【0152】

本明細書で使用される「シクロアルキリジン環」という用語は、二価の炭素環式環を指す。「イリジン」という接尾辞は、同じ炭素原子からの 2 個の水素原子の除去によって飽和炭化水素に由来する二価のラジカルを指す。

【0153】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むことが意図される。1 つの特定の互変異性形態として名称または構造によって識別される本明細書の化合物は、別途指定されない限り、他の互変異性形態を含むことが意図される。

50

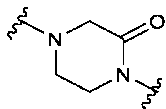
【0154】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、原子の配置が際立って異なるが、容易かつ急速な平衡状態で存在する化合物を指し、本明細書に提供される化合物は、異なる互変異性体として示されることがあり、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本発明の範囲内であることが意図され、化合物の命名はいかなる互変異性体も除外しないことを理解されたい。

【0155】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子と二重結合している酸素を意味する。例えば、オキソ基で置換されている複素環式環の非限定的な例は以下の構造である。

【化3】



【0156】

本明細書で使用される「(N-(C1-C3アルキル)ピリジノニル)C1-C6アルキル」という用語は、アルキル部分の炭素原子のうちの1個が、ピリドン窒素上で1~3個の炭素で置換されている2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジンで置換されている、本明細書において定義されるC1-C6アルキルラジカルを指す。例としては、1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンが挙げられる。

【0157】

式Iの一実施形態では、 X^1 は、CH、 CH_3 、CF、またはCClであり、 X^2 は、CHまたはCFであり、 X^3 は、CHまたはCFであり、 X^4 は、CHまたはCFである。一実施形態では、 X^1 は、CHまたは CH_3 であり、 X^2 はCHであり、 X^3 はCHであり、 X^4 はCHである。一実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 の各々は、CHである。

【0158】

式Iの一実施形態では、 X^1 は、CH、 CH_3 、CF、CCl、またはNであり、 X^2 は、CH、CF、またはNであり、 X^3 は、CH、CF、またはNであり、 X^4 は、CH、CF、またはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの1つは、Nである。

【0159】

一実施形態では、 X^1 は、N、CH、または CH_3 であり、 X^2 は、CHまたはNであり、 X^3 は、CHまたはNであり、 X^4 は、CHまたはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの1つは、Nである。

【0160】

式Iのある特定の実施形態では、 X^1 はNであり、 X^2 は、CHまたはCFであり、 X^3 は、CHまたはCFであり、 X^4 は、CHまたはCFである。一実施形態では、 X^1 はNであり、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、CHである。

【0161】

式Iの一実施形態では、 X^1 は CH_3 であり、 X^2 は、CH、CF、またはNであり、 X^3 は、CH、CF、またはNであり、 X^4 は、CH、CF、またはNであり、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの1つは、Nである。一実施形態では、 X^1 は CH_3 であり、 X^2 はNであり、 X^3 は、CHまたはCFであり、 X^4 は、CHまたはCFである。一実施形態では、 X^1 は CH_3 であり、 X^2 はNであり、 X^3 および X^4 はCHである。

【0162】

式Iの一実施形態では、 X^1 は、CH、 CH_3 、CF、CCl、またはNであり、 X^2 は、CH、CF、またはNであり、 X^3 は、CH、CF、またはNであり、 X^4 は、CH、CF、またはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの2つは、Nである。

【0163】

10

20

30

40

50

式 I の一実施形態では、 X^1 および X^2 は、N であり、 X^3 および X^4 は、CH である。
一実施形態では、 X^1 および X^2 は、N であり、 X^3 および X^4 は、CH である。

【0164】

一実施形態では、 X^1 および X^3 は、N であり、 X^2 および X^4 は、CH または CF である。
一実施形態では、 X^1 および X^3 は、N であり、 X^2 および X^4 は、CH である。

【0165】

一実施形態では、A は H である。

【0166】

一実施形態では、A は Cl である。

【0167】

一実施形態では、A は CN である。

【0168】

一実施形態では、A は Br である。

【0169】

一実施形態では、A は CH_3 である。

【0170】

一実施形態では、A は CH_3CH_2- である。

【0171】

一実施形態では、A はシクロプロピルである。

【0172】

一実施形態では、A は、H、Cl、または CN である。

【0173】

一実施形態では、het Ar¹ は、ハロゲン、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシ C1-C6 アルキル、シアノ C1-C6 アルキル、(C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキル、(C1-C4 アルコキシ) $CH_2C(=O)-$ 、(C1-C4) アルコキシ) $C(=O)C1-C3$ アルキル、C3-C6 シクロアルキル、(R^aR^bN) C1-C6 アルキル、(R^aR^bN) $C(=O)C1-C6$ アルキル、(C1-C6 アルキル SO_2) C1-C6 アルキル、het Cyc^a、het Cyc^a C1-C6 アルキル、および 4-メトキシベンジルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換された、ピラゾイル、イミダゾイル、オキサゾイル、イソキサゾイルチアゾイル、チアジアゾイル、トリアゾイル、またはオキサジアゾイルである

【0174】

一実施形態では、B は het Ar¹ であり、het Ar¹ は、N、O、および S から独立して選択され、かつ C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）、(C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキル、(C1-C6 アルキル SO_2) C1-C6 アルキル、het Cyc^a、および het Cyc^a C1-C6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換された、1～2 個の環ヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリールである。一実施形態では、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）、(C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキル、(C1-C6 アルキル SO_2) C1-C6 アルキル、het Cyc^a、および het Cyc^a C1-C6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾイルである。

【0175】

一実施形態では、B は het Ar¹ であり、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾイル環である。

【0176】

一実施形態では、B は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）およびヒドロキシ C1-C6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以

10

20

30

40

50

上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである。

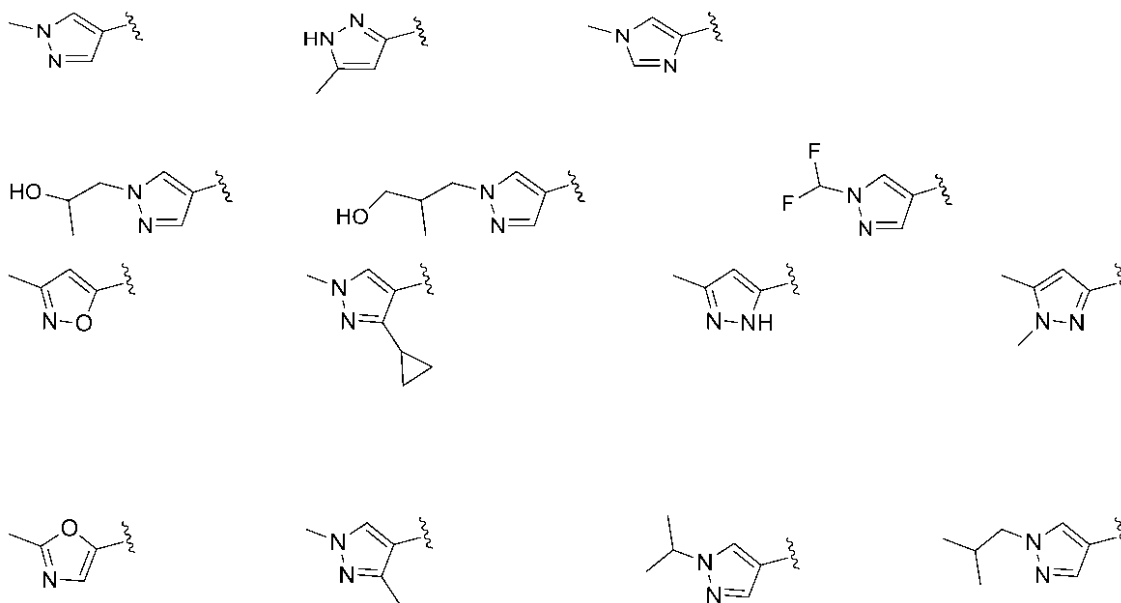
【0177】

一実施形態では、Bは、1個以上の独立して選択されるC1-C6アルキル置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである。

【0178】

h e t A r¹ の非限定的な例は、以下の構造を含む。

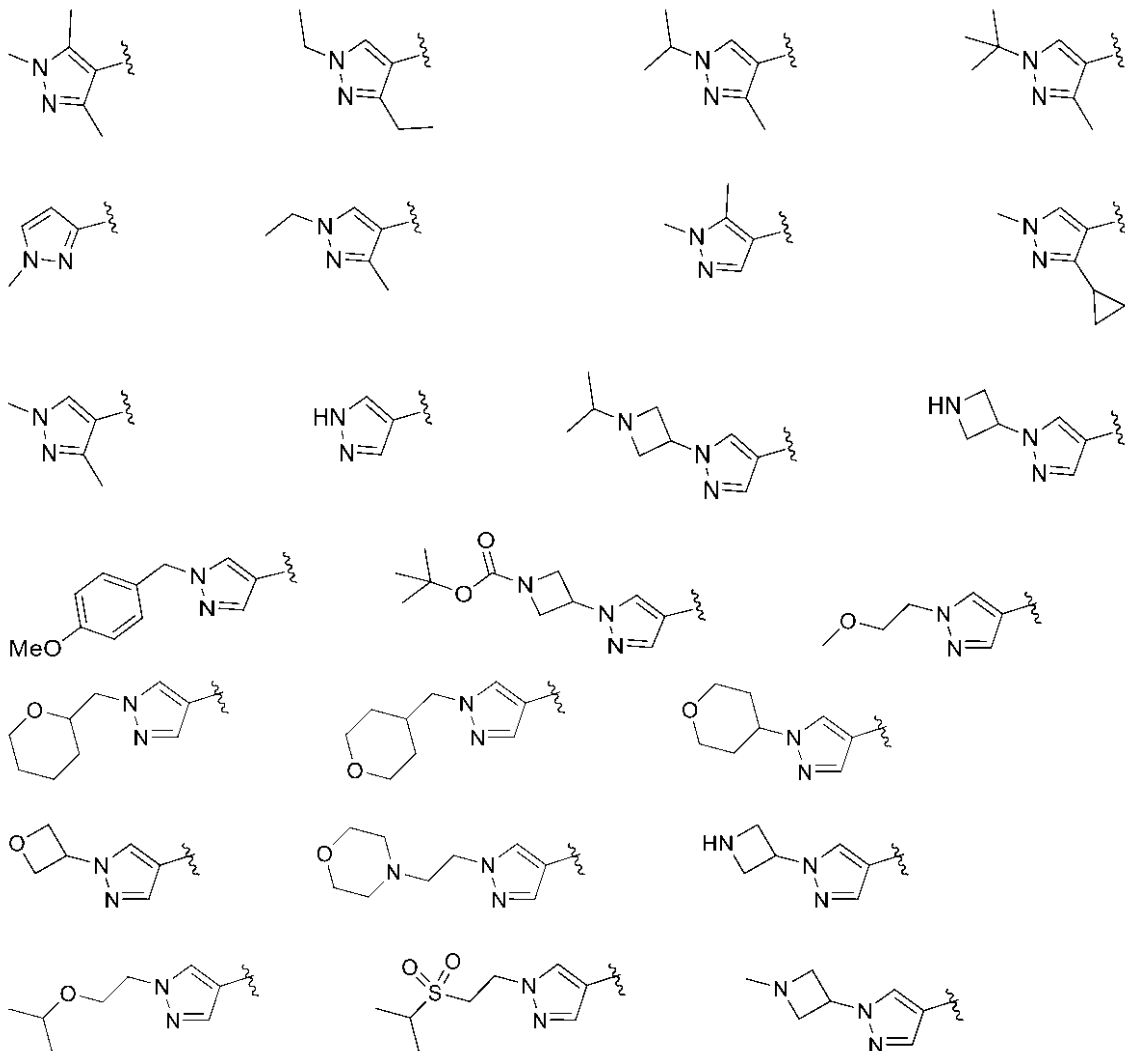
【化4-1】



10

20

【化 4 - 2】



10

20

30

【0179】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、hetCyc¹は、NおよびOから独立して選択される1～2個の環原子を有する4～6員複素環式環であり、複素環式環が、C1-C3アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）およびOHからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または複素環式環が、C3-C6シクロアルキリデン環で置換されているか、または複素環式環が、オキシ基で置換されている。

【0180】

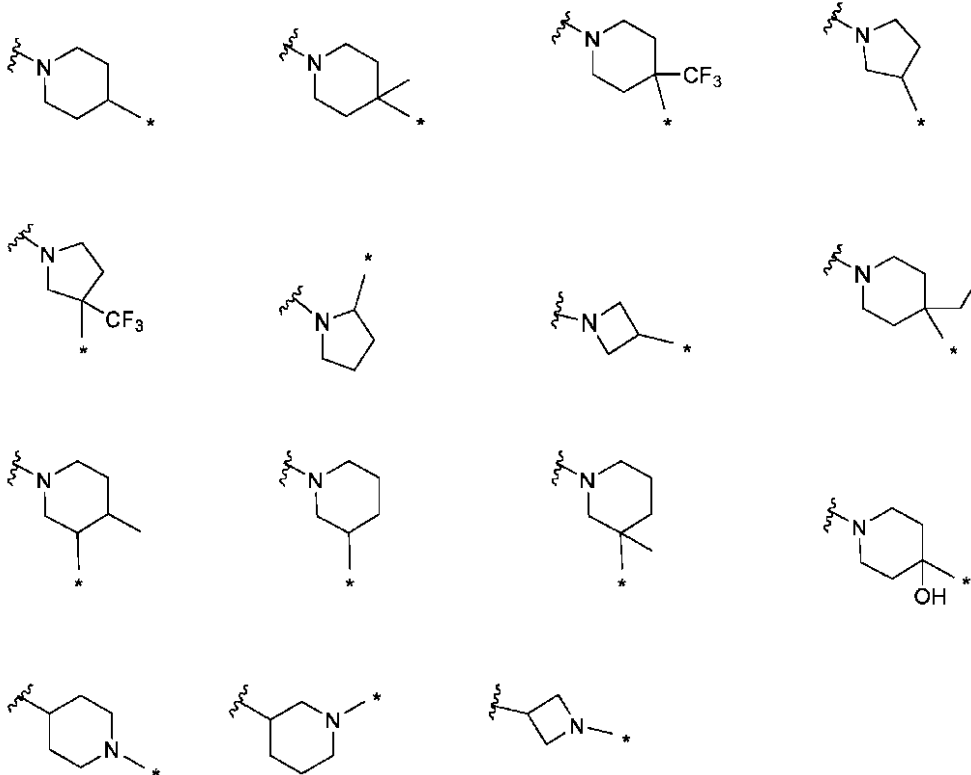
一実施形態では、hetCyc¹は、C1-C3アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）およびOHからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換された、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、もしくはアゼチジニル環であるか、またはhetCyc¹は、C3-C6シクロアルキリデン環で置換されたピペラジニル環であるか、または当該複素環式環が、オキシ基で置換されたピペラジニル環である。

40

【0181】

一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する4～6員複素環式環であり、当該環が、C1-C3アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）またはOHで任意選択に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含み、

【化 5】



10

20

【0182】

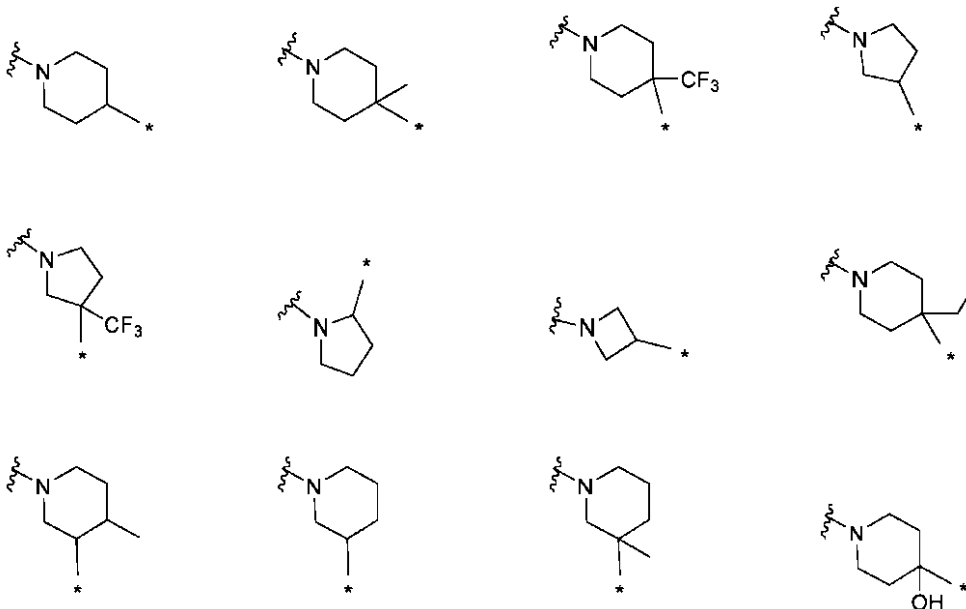
式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む環への結合点を示し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、およびEが、式Iについて定義されるとおりである。

【0183】

一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する4～6員複素環式環であり、当該環が、C1-C3アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）またはOHで任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、以下の構造によって表され、

30

【化 6】



40

50

【0184】

式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む環への結合点を示し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、およびEが、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、Eは、(a) 水素、(b) OH、(c) R' が、HもしくはC1-C6アルキルであり、 R'' がH、C1-C6アルキル、もしくはフェニルであり、nが、0もしくは1である、 $R'R''N(CH_2)_n-$ 、(f) 1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルコキシ、(g) 1~3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルコキシ、(k) (C1-C6アルコキシ)C(=O)-、(m) HC(=O)-、(r) *hetCyc*⁴C(=O)-、(u) R^g が、HもしくはC1-C6アルキルである、*hetCyc*⁴C(=O)NR^g-, (v) Ar^2 、(x) (Ar^2)C1-C6アルキル-、(dd) $R^1R^2NC(=O)-$ 、(ff) $R^1R^2NC(=O)C1-C6アルキル-$ 、(gg) $R^1R^2NC(=O)NH-$ 、(ll) $R^4R^5NSO_2-$ 、(mm) $R^6C(=O)NH-$ 、(nn) *hetCyc*⁶、(oo) (*hetAr*²)C1-C6アルキル-、(tt) R^g および R^h が独立して、HもしくはC1-C6アルキルである、(R^gR^hN)C1-C6アルキル-、(uu) Ar^2-O- 、または(ccc) *hetAr*²-O-であり、*hetCyc*⁴、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、*hetCyc*⁶、および*hetAr*²が、式Iについて定義されたとおりである。

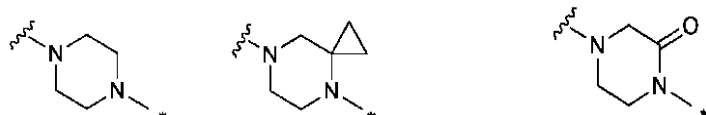
10

【0185】

一実施形態では、*hetCyc*¹は、2個の環窒素原子を有する4~6員複素環式環であり、当該環が、C3-C6シクロアルキリデン環またはオキソで任意選択に置換されている。一実施形態では、*hetCyc*¹は、以下の構造によって表され、

20

【化7】



【0186】

式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む環への結合点を示し、Eが、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、Eは、(a) 水素 (d) 1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、(e) 1~3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルキル-、(h) (C1-C6アルコキシ)ヒドロキシC1-C6アルキル-、(i) (C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、1~3個のフルオロで任意選択に置換されているか、またはアルキル部分が、 $R'R''N-$ もしくは $R'R''NCH_2-$ で置換されており、 R' および R'' が独立して、HまたはC1-C6アルキルである、(C1-C6アルキル)C(=O)-、(j) 1~3個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC1-C6アルキル)C(=O)-、(k) (C1-C6アルコキシ)C(=O)-、(l) (C1-C6アルコキシ)(C1-C6アルキル)C(=O)-、(n) *Cyc*¹、(o) *Cyc*¹C(=O)-、(p) *Cyc*¹(C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、フルオロ、C1-C3アルコキシ、および R^cR^dN- からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、 R^c および R^d が独立してHまたはC1-C6アルキルである、*Cyc*¹(C1-C6アルキル)C(=O)-、(q) *hetCyc*⁴、(r) *hetCyc*⁴C(=O)-、(s) *hetCyc*⁴(C1-C6アルキル)C(=O)-、(t) *hetCyc*⁴C(=O)C1-C6アルキル-、(w) $Ar^2C(=O)-$ 、(x) (Ar^2)C1-C6アルキル-、(y) (Ar^2)ヒドロキシC2-C6アルキル-、(z) Ar^2 (C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、

30

40

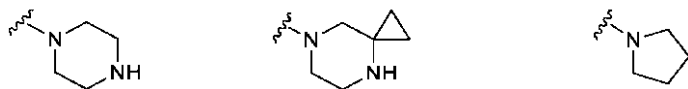
50

C1-C6アルコキシ、 $R^e R^f N-$ 、および($R^e R^f N$)C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して、HもしくはC1-C6アルキルであるか、または当該アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1もしくは2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている、 Ar^2 (C1-C6アルキル)C(=O)-、(aa)het Ar^2 C(=O)-、(bb)(het Ar^2)ヒドロキシC2-C6アルキル、(cc)het Ar^2 (C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、 $R^e R^f N-$ 、および($R^e R^f N$)C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1もしくは2個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して、HまたはC1-C6アルキルであるか、または当該アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1もまたは2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている、het Ar^2 (C1-C6アルキル)C(=O)-、(dd) $R^1 R^2 NC(=O)-$ 、(ee) $R^1 R^2 N(C1-C6アルキル)C(=O)-$ であって、アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている、 $R^1 R^2 N(C1-C6アルキル)C(=O)-$ 、(ff) $R^1 R^2 NC(=O)C1-C6アルキル$ 、(hh) $CH_3 SO_2(C1-C6アルキル)C(=O)-$ 、(ii)(C1-C6アルキル) SO_2- 、(jj)(C3-C6シクロアルキル) $CH_2 SO_2-$ 、(kk)hetCyc⁵- SO_2- 、(ll) $R^4 R^5 NSO_2-$ 、(oo)(het Ar^2)C1-C6アルキル、(pp)(hetCyc⁴)C1-C6アルキル、(qq)(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキルであって、当該アルコキシ部分が、1~3個のフルオロで任意選択に置換されている、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、(rr)(C3-C6シクロアルコキシ)C1-C6アルキル、(ss)(C3-C6シクロアルキル)C1-C6アルキル、(tt) R^g および R^h が独立して、HもしくはC1-C6アルキルである、($R^g R^h N$)C1-C6アルキル、(vv)(C1-C6アルキル) $SO_2 C1-C6アルキル$ 、(ww)(C1-C6アルコキシ)C(=O)NHC1-C6アルキル、(yy)(C3-C6シクロアルキル) SO_2- であって、当該シクロアルキルが、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている、(C3-C6シクロアルキル) SO_2- 、(aaa)(N-(C1-C3アルキル)ピリジノニル)C1-C6アルキル、または(bbb)($Ar^4 SO_2$)C1-C6アルキルであり、Cyc¹、hetCyc⁴、 Ar^2 、het Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、および Ar^4 が、式Iについて定義されたとおりである。

【0187】

D~E基の一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは水素である。一実施形態では、hetCyc¹は、1~2個の環窒素原子を有する4~6員複素環式環であり、環が、C3-C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化8】



【0188】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはOHである。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する5~6員複素環式環であり、環が、トリフルオロC1-C3アルキルで任意選択に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

。

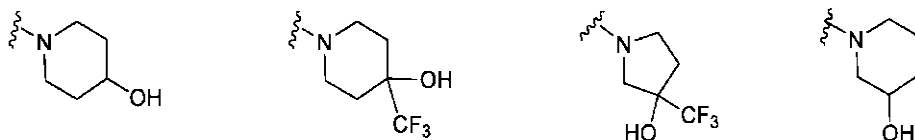
10

20

30

40

【化 9】

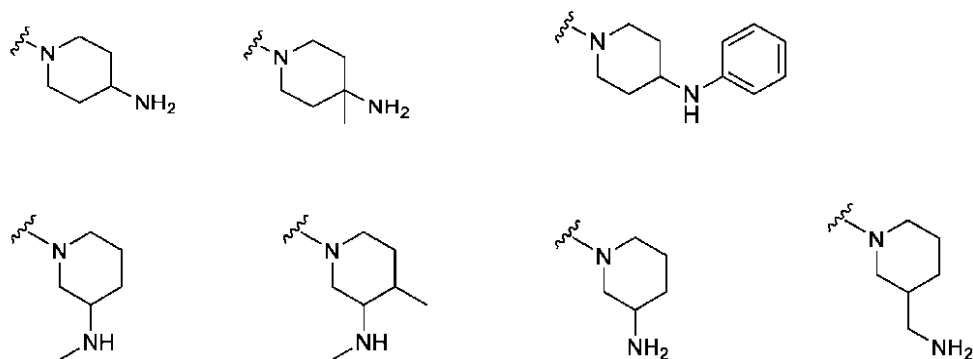


【0189】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはR'R''N(CH₂)_nであり、R'はHまたはC1-C6アルキルであり、R''はH、C1-C6アルキル、またはフェニルであり、nは、0または1である。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する6員複素環式環であり、環が、C1-C3アルキルで任意選択に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

10

【化 10】

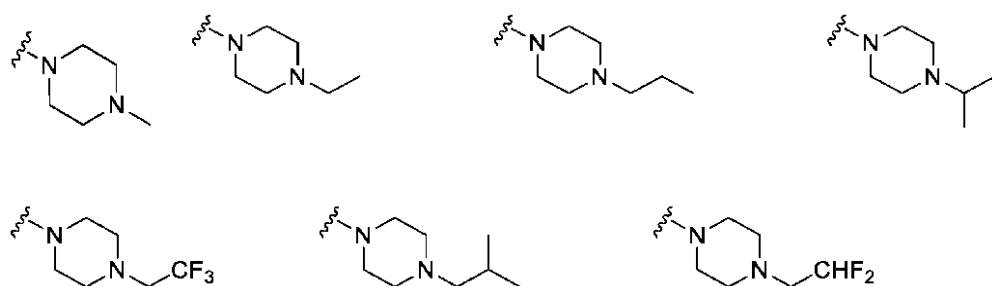


20

【0190】

D～E基の一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 11】



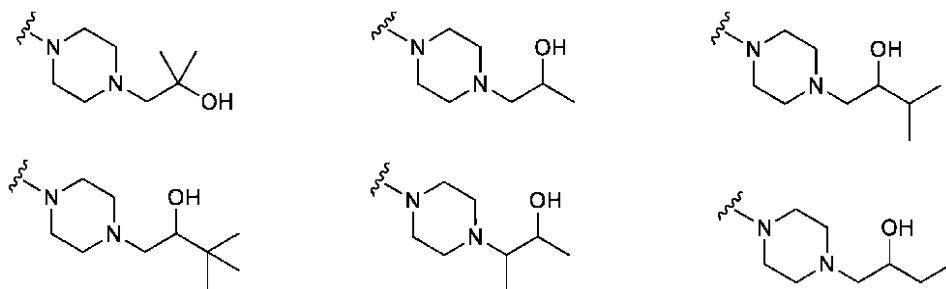
30

【0191】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

40

【化 1 2】

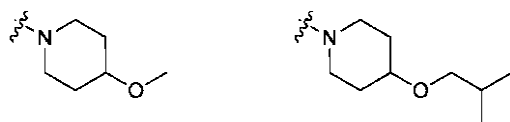


10

【0 1 9 2】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1－C6アルコキシである。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 1 3】

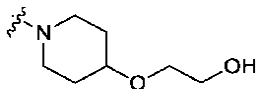


20

【0 1 9 3】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1－C6アルコキシである。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 1 4】

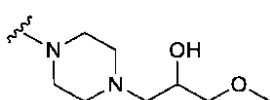


30

【0 1 9 4】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1－C6アルコキシ)ヒドロキシC1－C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 1 5】

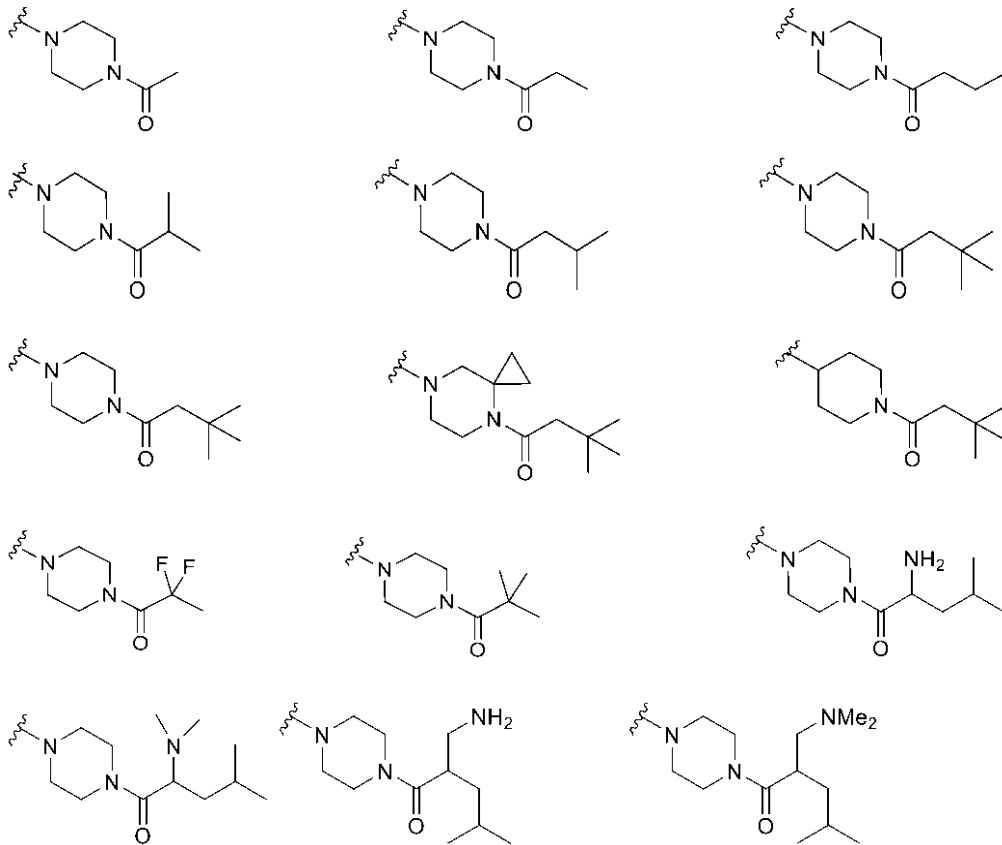


40

【0 1 9 5】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C1－C6アルキル)C(=O)ーであり、アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されているか、またはアルキル部分が、R'R''N－もしくはR'R''NCH₂ーで置換されており、R'およびR''が独立して、HまたはC1－C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、1～2個の環窒素原子を有する6員複素環式環であり、複素環式環が、シクロプロピルで任意選択に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 16】



10

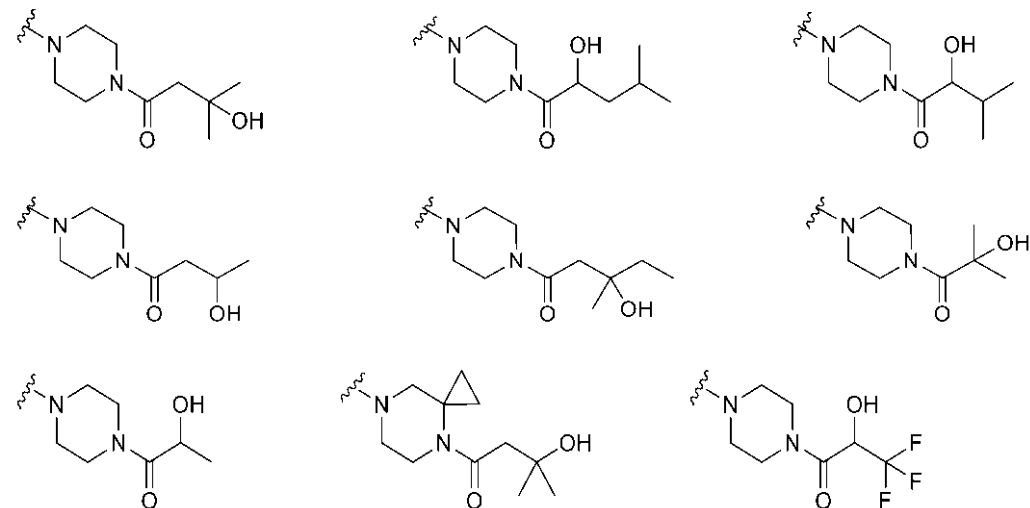
20

【0196】

30

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換された（ヒドロキシC1-C6アルキル）C(=O)-である。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環であり、複素環式環が、シクロプロピルで任意選択に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 17】



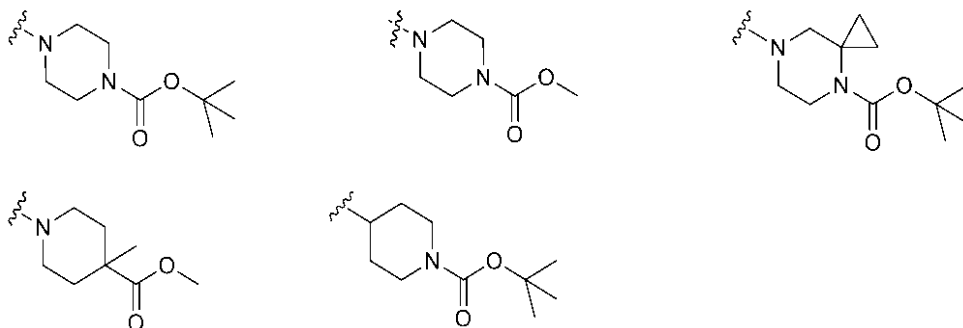
40

50

【0197】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C1-C6アルコキシ)C(=O)-である。一実施形態では、hetCyc¹は、1～2個の環窒素原子を有する6員複素環式環であり、複素環式環が、シクロプロピルまたはC1-C3アルキルで任意選択に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化18】

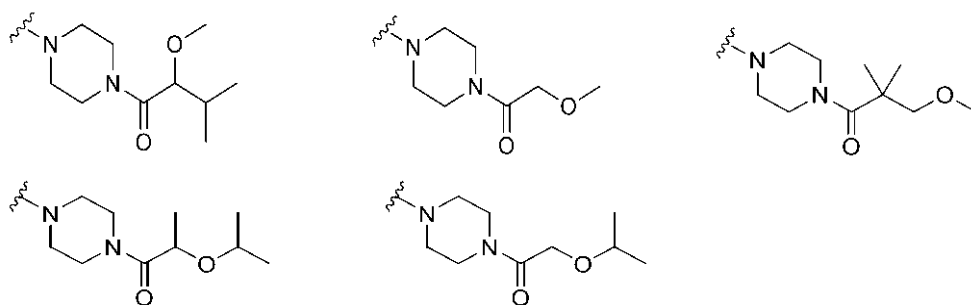


10

【0198】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C1-C6アルコキシ)(C1-C6alkyl)C(=O)-である。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化19】

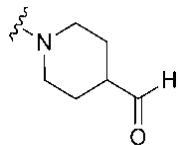


30

【0199】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはHC(=O)-である。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造である。

【化20】



40

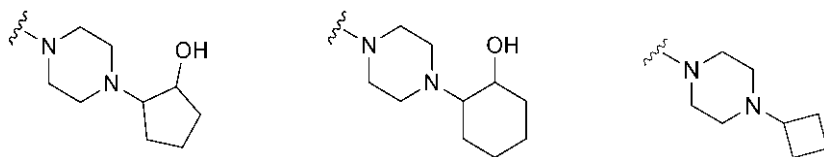
【0200】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはCyc¹であり、Cyc¹はC3-C6シクロアルキルであり、シクロアルキルは、OH、ハロゲン、C1-C6アルコキシ、CN、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、および1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキルからなる群

50

から独立して選択された1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施態様では、 Cyc^1 は、OHで任意選択に置換されたC3-C6シクロアルキルである。一実施形態では、 $hetCyc^1$ は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。Dが $hetCyc^1$ であり、Eが Cyc^1 である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化21】



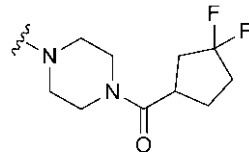
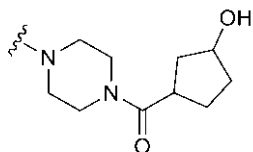
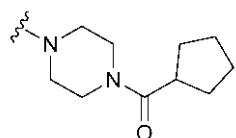
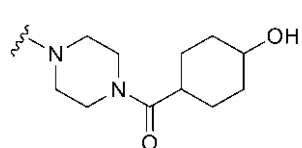
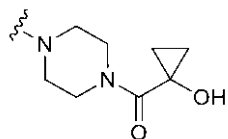
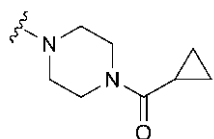
10

【0201】

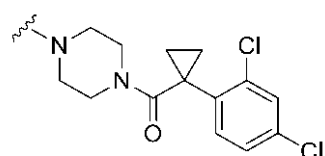
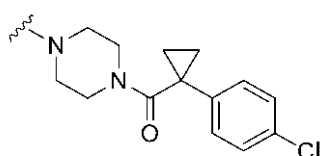
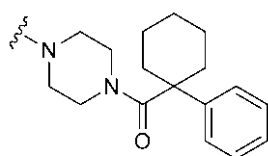
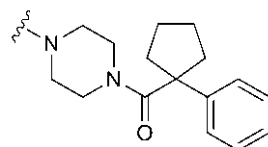
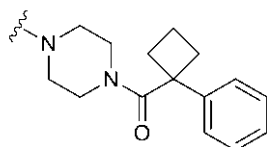
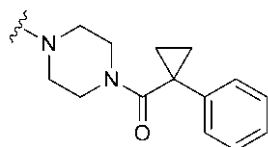
一実施形態では、Dは $hetCyc^1$ であり、Eは $Cyc^1C(=O)-$ であり、 Cyc^1 が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、 Cyc^1 は、C3-C6シクロアルキルであり、シクロアルキルが、OH、ハロゲン、CN、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、もしくは1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されているか、またはシクロアルキルが、フェニルで置換されており、フェニルが、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3アルコキシ、および CF_3 からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されているか、またはシクロアルキルが、NおよびOから独立して選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリアル環で置換されており、ヘテロアリアル環が、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3アルコキシ、および CF_3 からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、シクロアルキルは、フェニルで置換されている。一実施形態では、 $hetCyc^1$ は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。Dが $hetCyc^1$ であり、Eが $Cyc^1C(=O)-$ である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

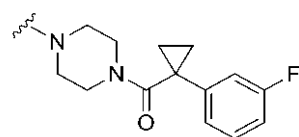
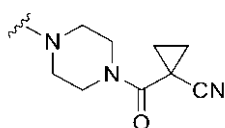
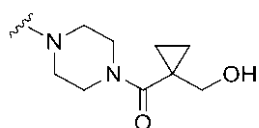
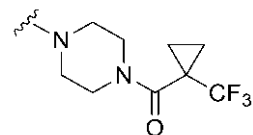
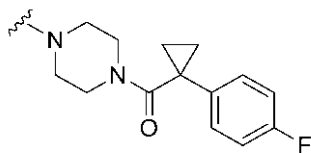
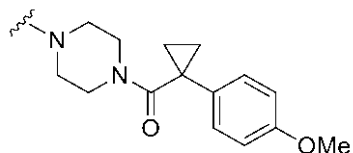
【化 2 2 - 1】



10

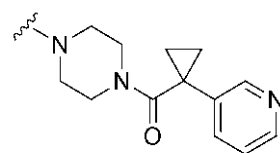
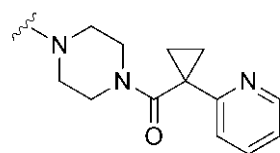
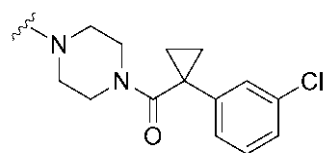
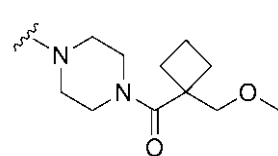
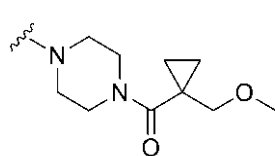
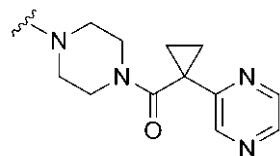


20

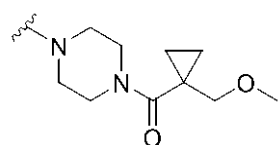


30

【化 2 2 - 2】



40



【0 2 0 2】

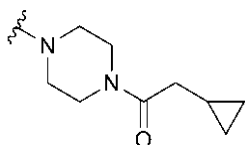
一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはCyc¹（C1-C6アルキル）C(=O)-であり、アルキル部分が、OH、フルオロ、C1-C3アルコキシ、およびR

50

^cR^dN-からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、R^cおよびR^dが独立してHまたはC1-C6アルキルである。一実施形態では、Cyc¹は、OH、ハロゲン、C1-C6アルコキシ、CN、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、および1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキルからなる群から独立して選択された1個以上の置換基で任意選択に置換されているC3-C6シクロアルキルである。一実施形態では、Cyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-のアルキル部分は、置換されていない。一実施形態では、Cyc¹は、置換されていない。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。DがhetCyc¹であり、EがCyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-である場合、非限定的な例は、以下の構造である。

10

【化23】

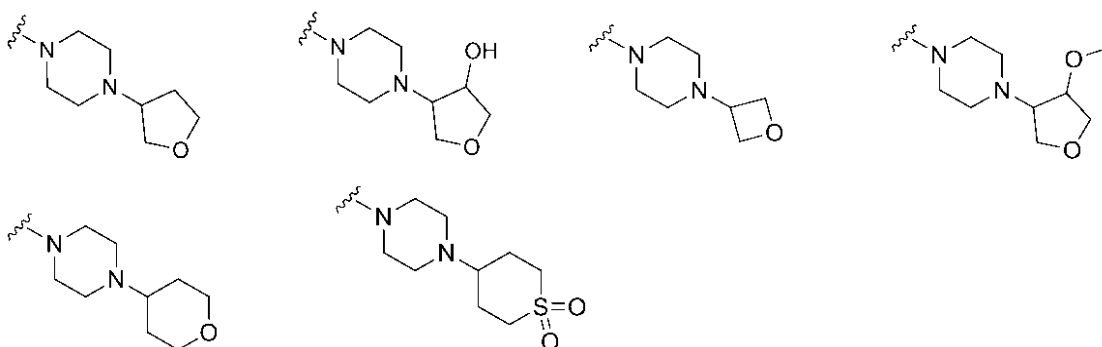


【0203】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetCyc⁴であり、hetCyc⁴が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、hetCyc⁴は、OおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する4~6員複素環式環であり、SがSO₂に任意選択に酸化されており、複素環式環が、OHまたはC1-C6アルコキシで任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。DがhetCyc¹であり、EがhetCyc⁴である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

【化24】



30

【0204】

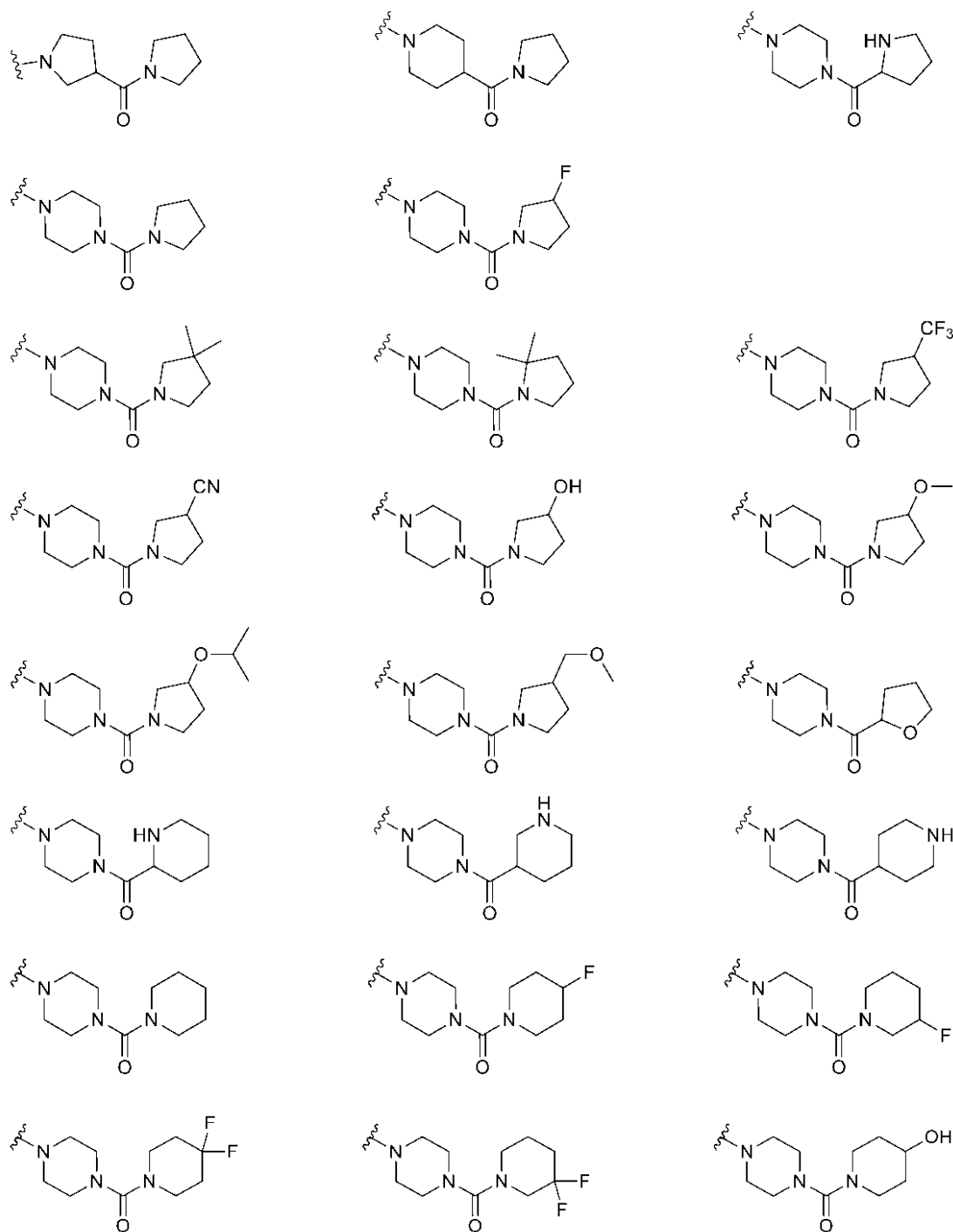
一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetCyc⁴C(=O)-であり、hetCyc⁴が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、hetCyc⁴は、ハロゲン、OH、CN、C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6アルコキシ、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、NおよびOから独立して選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環、ならびにフェニルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、当該フェニルが、ハロゲン、C1-C6アルキル、およびC1-C6アルコキシからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、環は、ハロゲン、OH、CN、C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6アルコキシ、および(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc

40

50

¹ は、2 個の環窒素原子を有する 6 員複素環式環である。D が h e t C y c ¹ であり、E が h e t C y c ⁴ C (=O) - である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 2 5 - 1】



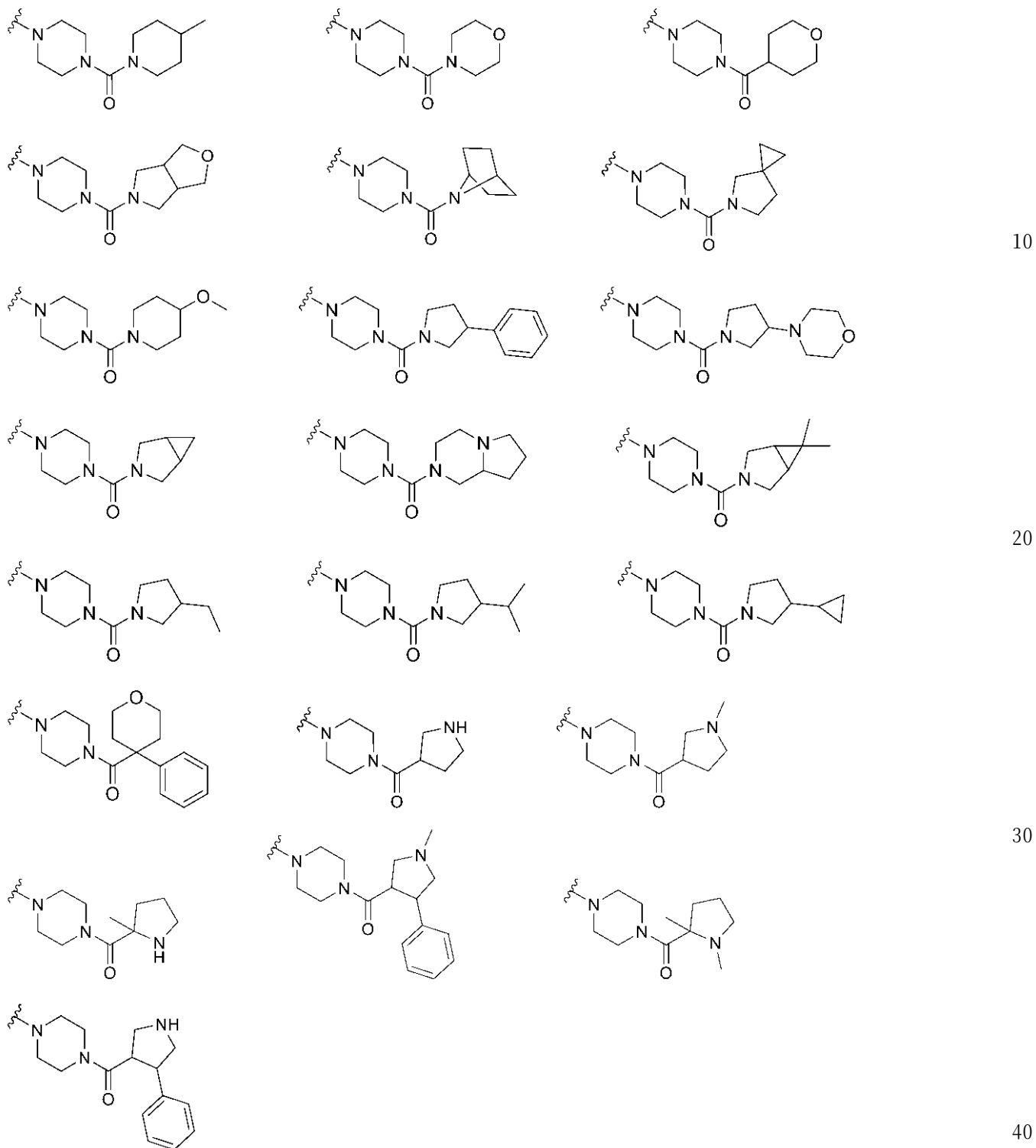
10

20

30

40

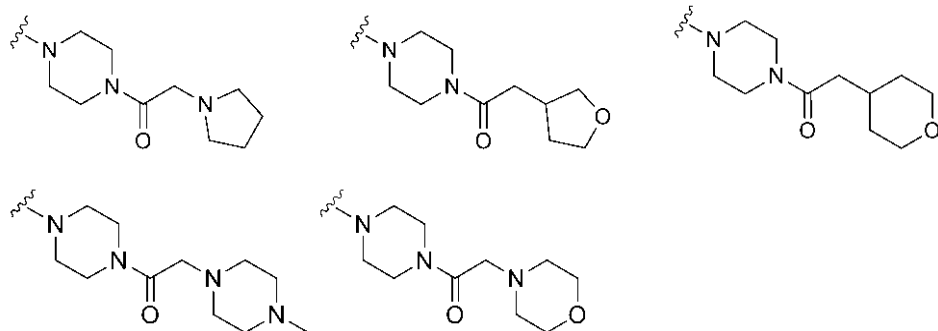
【化 25-2】



【0205】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetCyc⁴（C1-C6アルキル）C(=O)-であり、hetCyc⁴が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、hetCyc⁴は、NおよびOから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員複素環式環であり、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。DがhetCyc¹であり、EがhetCyc⁴（C1-C6アルキル）C(=O)-である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 2 6】



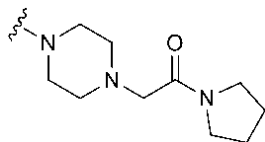
10

【0206】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetCyc⁴C(=O)C1-C6アルキルであり、hetCyc⁴が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、hetCyc⁴は、NおよびOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員複素環式環である。一実施形態では、hetCyc⁴は、置換されていない。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。DがhetCyc¹であり、EがhetCyc⁴C(=O)C1-C6アルキルである場合、非限定的な例は、以下の構造である。

20

【化 2 7】



【0207】

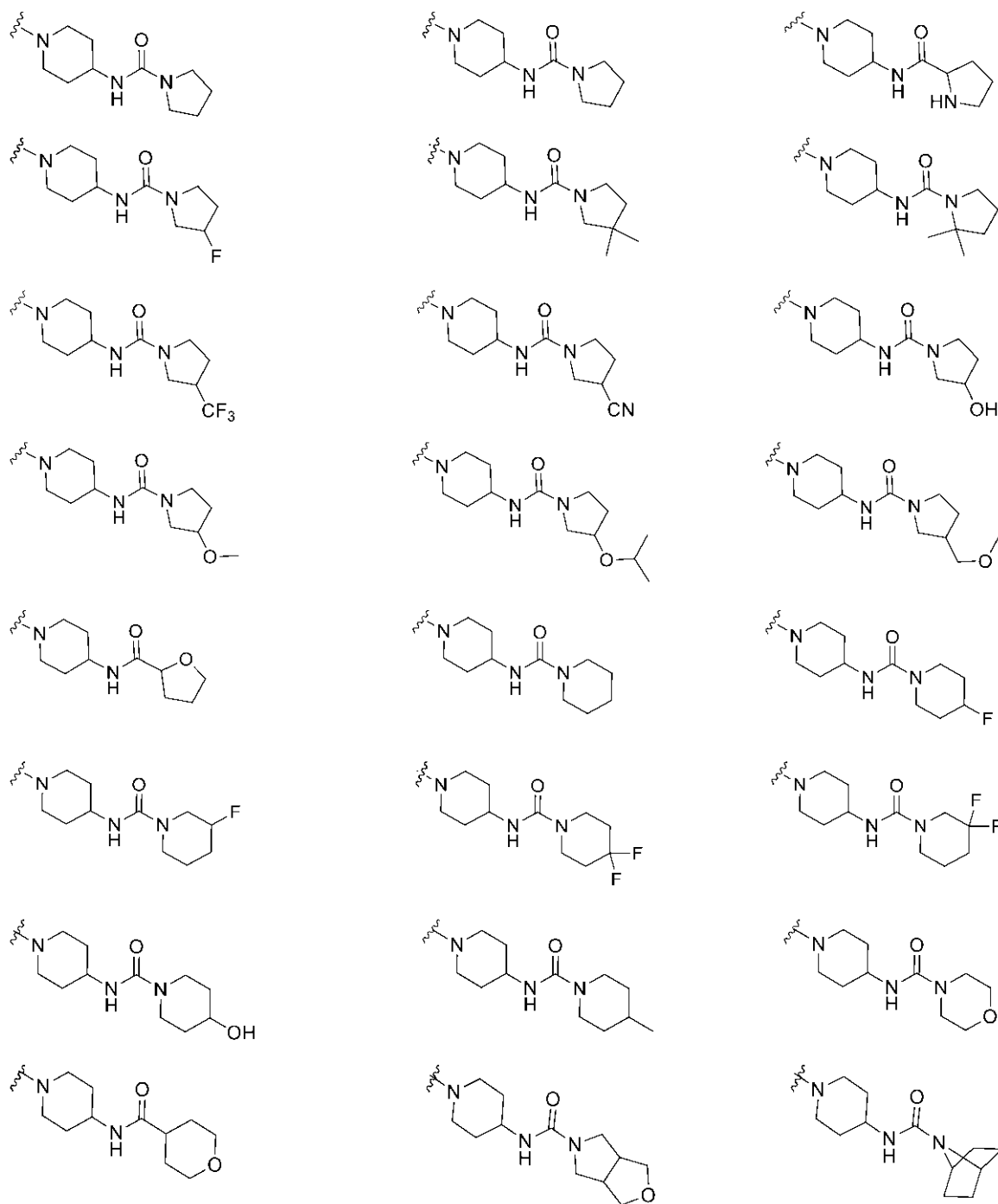
一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetCyc⁴C(=O)NR^gであり、R^gが、HまたはC1-C6アルキルであり、hetCyc⁴が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、hetCyc⁴は、ハロゲン、OH、CN、C1-C6アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、C1-C6アルコキシ、および(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員複素環式環である。

30

【0208】

DがhetCyc¹であり、EがhetCyc⁴C(=O)NR^gであり、R^gがHまたはC1-C6アルキルである場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 28-1】

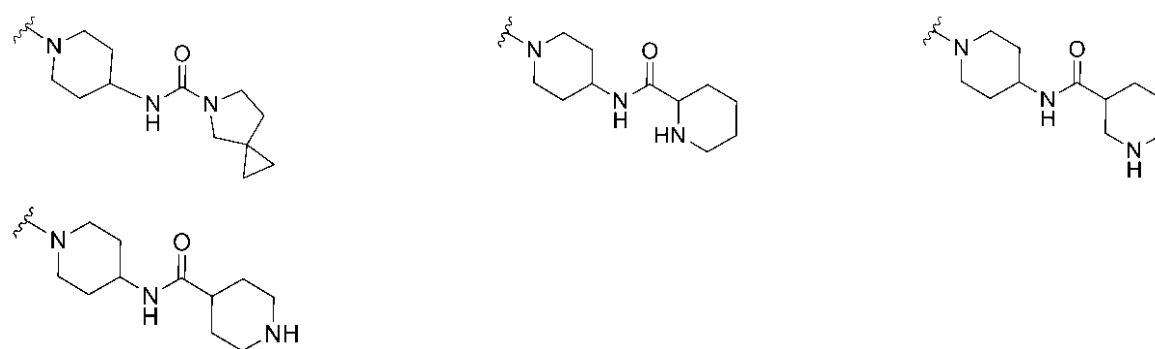


10

20

30

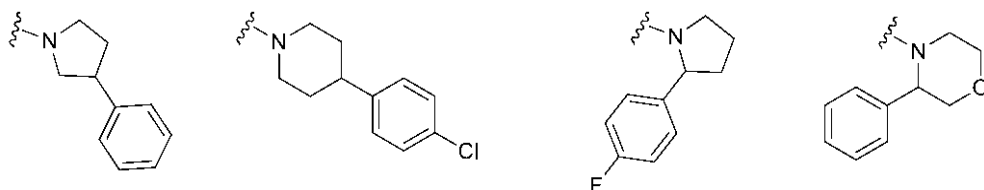
【化 28-2】



40

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはAr²であり、Ar²が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、Ar²は、ハロゲンからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、NおよびOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員複素環式環である。DがhetCyc¹であり、EがAr²である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化29】



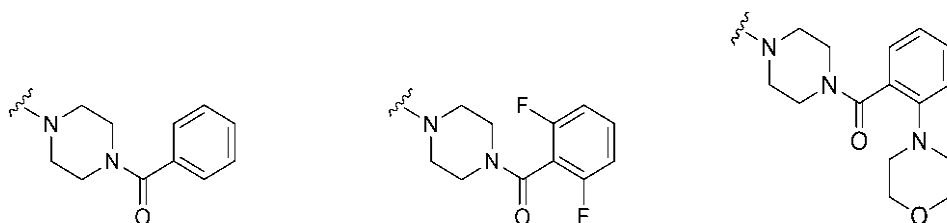
10

【0210】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはAr²C(=O)-であり、Ar²が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、Ar²は、ハロゲンからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであるか、またはNおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロ複素環式環である。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

【化30】



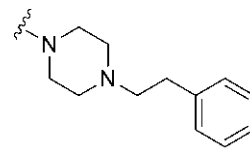
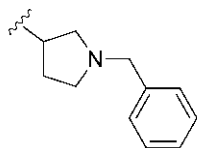
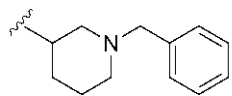
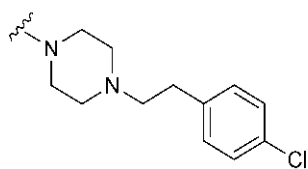
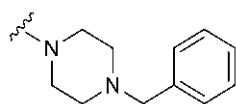
【0211】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(Ar²)C1-C6アルキルであり、Ar²が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、Ar²は、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3アルコキシ、CN、およびRⁱR^jN-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、RⁱおよびR^jが、HおよびC1-C6アルキルから独立して選択される。一実施形態では、Ar²は、ハロゲン、C1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、CN、およびRⁱR^jN-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、RⁱおよびR^jが、HおよびC1-C6アルキルから独立して選択される。一実施形態では、hetCyc¹は、1または2個の環窒素原子を有する4～6員環であり、当該環が、オキソまたはOHで任意選択に置換されている。DがhetCyc¹であり、Eが(Ar²)C1-C6アルキルである場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

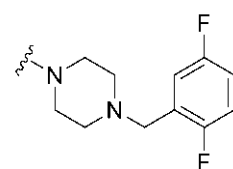
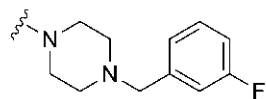
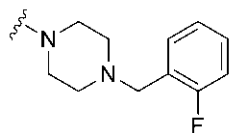
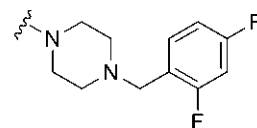
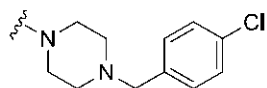
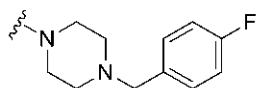
30

40

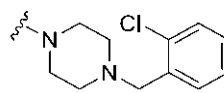
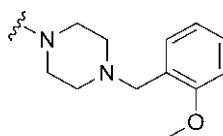
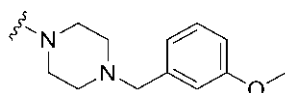
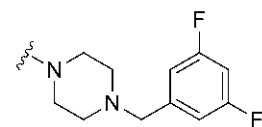
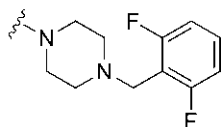
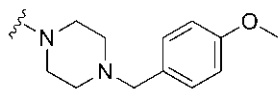
【化 3 1 - 1】



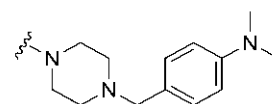
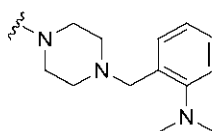
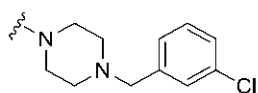
10



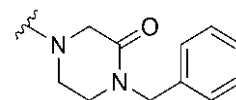
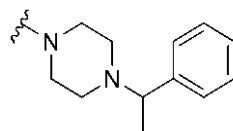
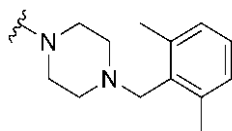
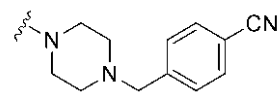
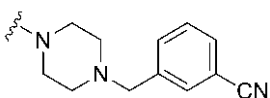
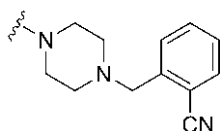
20



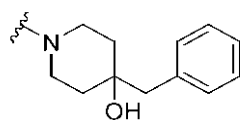
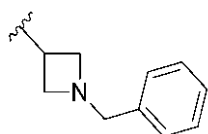
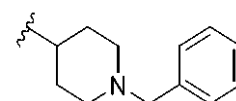
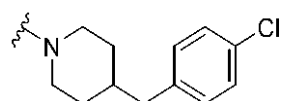
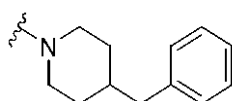
30



【化 3 1 - 2】



40

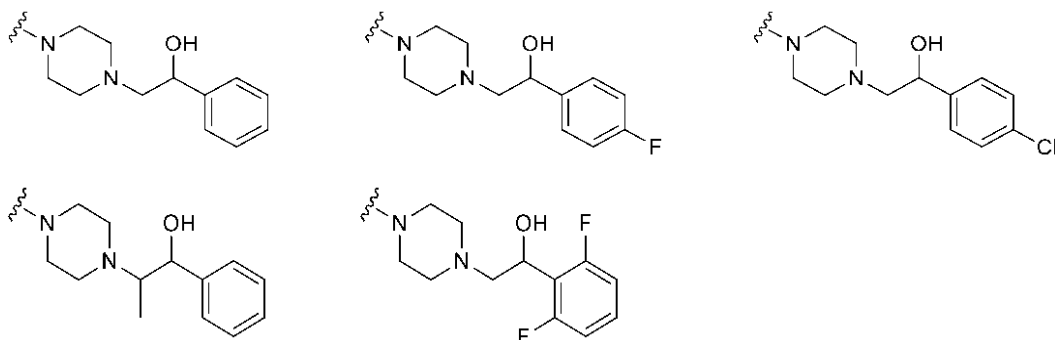


【 0 2 1 2】

50

一実施形態では、Dは het Cyc^1 であり、Eは (Ar^2) ヒドロキシC2-C6アルキルであり、 Ar^2 が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、 Ar^2 は、1個以上のハロゲンで任意選択に置換されたフェニルである。一実施形態では、 het Cyc^1 は、2個の環窒素原子を有する6員環である。Dが het Cyc^1 であり、Eが (Ar^2) ヒドロキシC2-C6アルキルである場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化32】



10

【0213】

一実施形態では、Dは het Cyc^1 であり、Eは Ar^2 (C1-C6アルキル) C(=O)-であり、 Ar^2 が、式Iについて定義されたとおりであり、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル (1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6)アルコキシ、 $\text{R}^e \text{R}^f \text{N}-$ 、および $(\text{R}^e \text{R}^f \text{N})$ C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立してHまたはC1-C6アルキルであるか、または当該アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1もしくは2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている。一実施形態では、 het Cyc^1 は、ピペラジニルである。一実施形態では、 Ar^2 は、ハロゲン、CN、C1-C6アルキル、およびC1-C6アルコキシ (1~3個のフルオロで任意選択に置換された) から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルである。

20

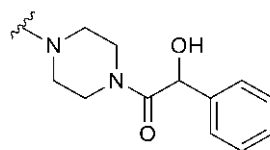
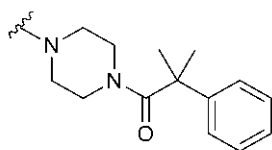
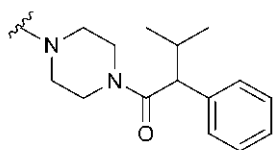
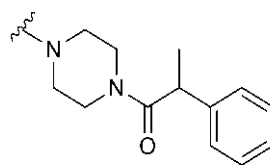
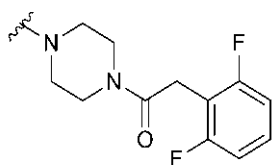
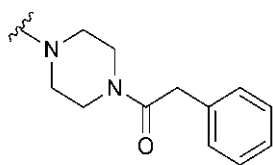
30

【0214】

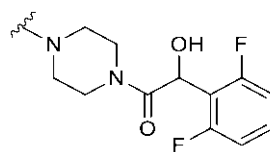
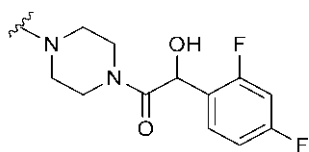
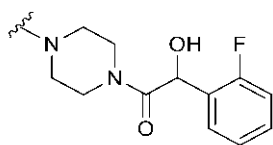
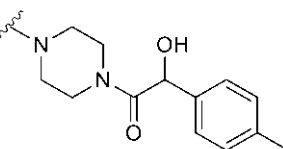
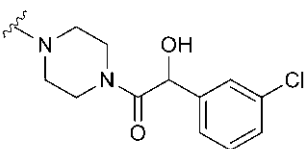
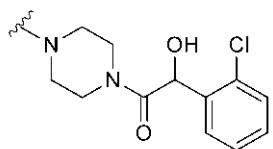
一実施形態では、Dは het Cyc^1 であり、Eは Ar^2 (C1-C6アルキル) C(=O)-であり、 Ar^2 が、式Iについて定義されたとおりであり、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6)アルコキシ、 $\text{R}^e \text{R}^f \text{N}-$ 、および $(\text{R}^e \text{R}^f \text{N})$ C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立してHまたはC1-C6アルキルである。一実施形態では、 het Cyc^1 は、2個の環窒素原子を有する6員環である。Dが het Cyc^1 であり、Eが Ar^2 (C1-C6アルキル) C(=O)-である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

40

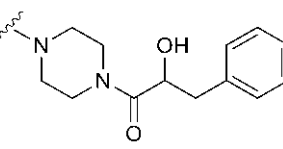
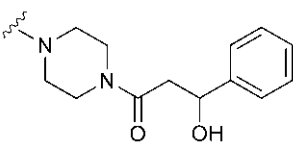
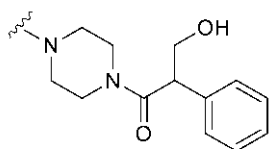
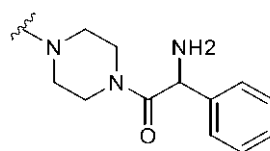
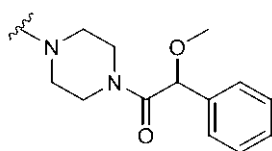
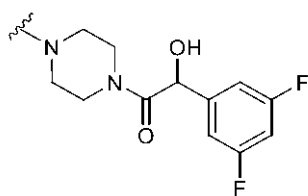
【化 3 3 - 1】



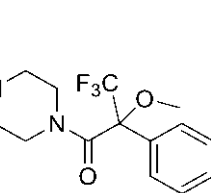
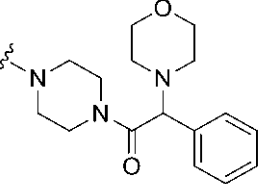
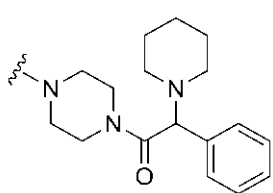
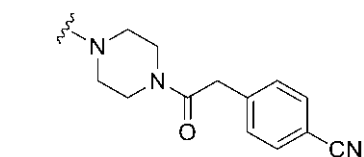
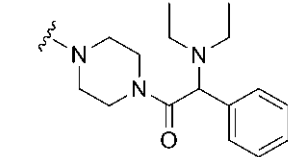
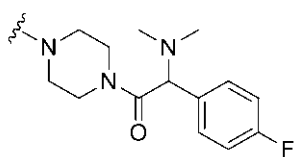
10



20

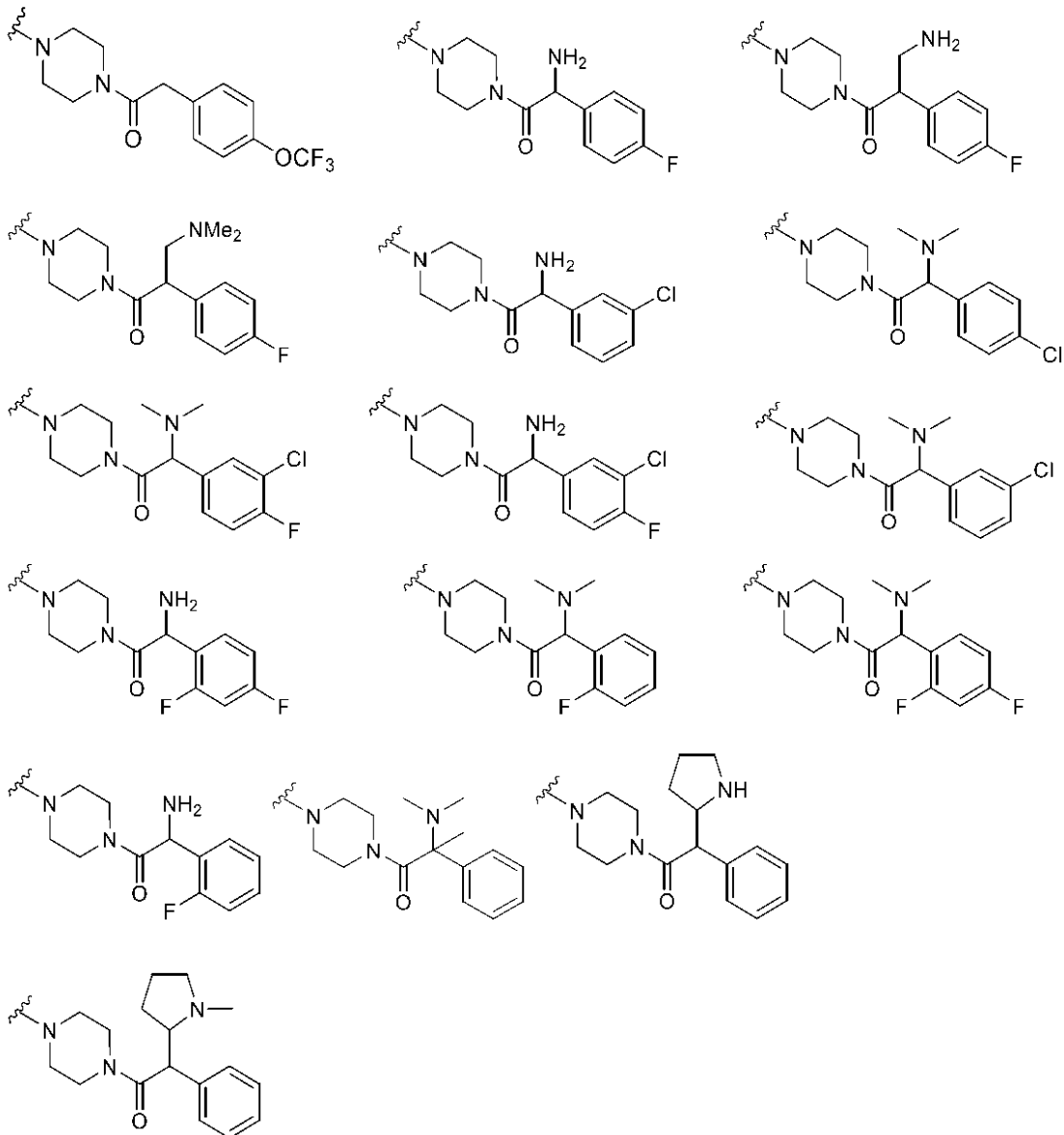


30



40

【化 3 3 - 2】



10

20

30

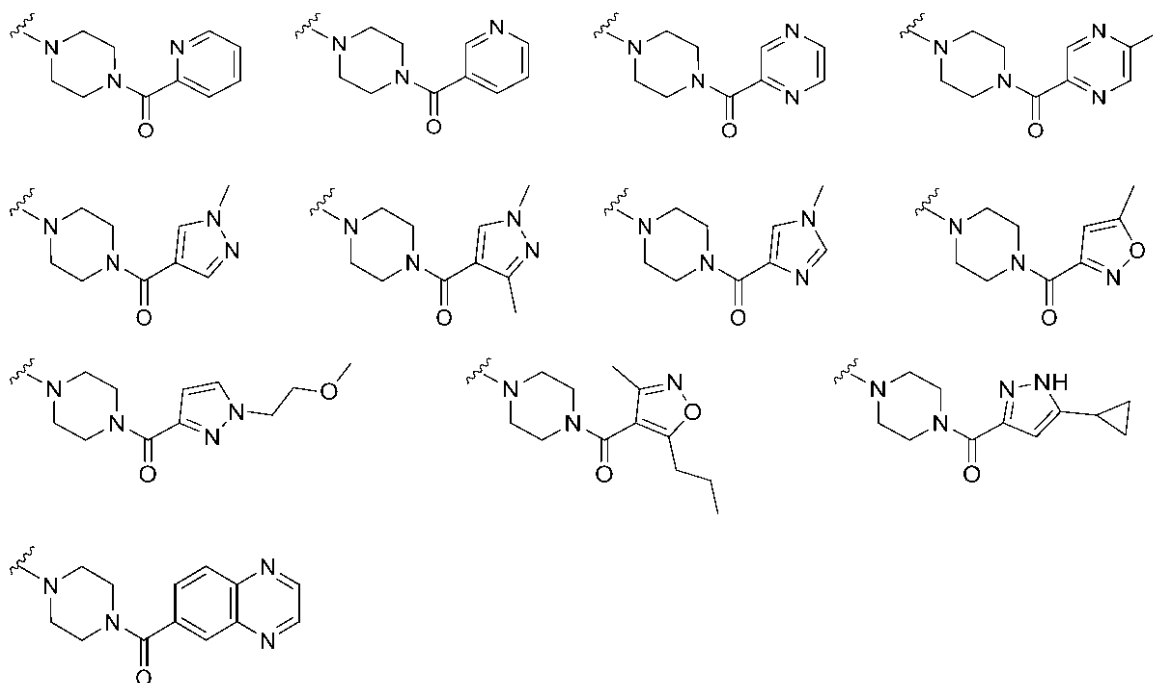
【0215】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetAr²C(=O)-であり、hetAr²が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、hetAr²は、C1-C3アルキル、(C3-C6)シクロアルキル、および(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。DがhetCyc¹であり、EがhetAr²C(=O)-である場合、非

40

限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 3 4】



10

20

【0216】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(hetAr²)ヒドロキシC2-C6アルキルであり、hetAr²が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、hetAr²は、NおよびOから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリール環であり、当該環は、置換されていない。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

30

【化 3 5】



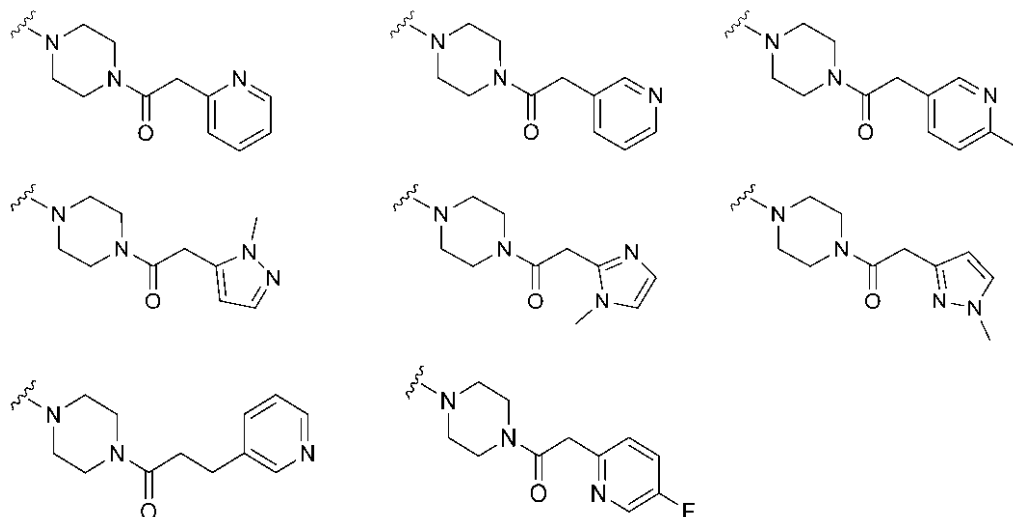
【0217】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetAr² (C1-C6アルキル)C(=O)-であり、hetAr²が、式Iについて定義されるとおりであり、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6)アルコキシ、R^eR^fN-、および(R^eR^fN)C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、R^eおよびR^fが独立してHまたはC1-C6アルキルである。一実施形態では、hetAr² (C1-C6アルキル)C(=O)-のアルキル部分は、置換されていない。一実施形態では、hetAr²は、ハロゲンおよびC1-C6アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。DがhetCyc¹であり、EがhetAr² (C1-C6アルキル)C(=O)-である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

40

50

【化 3 6】



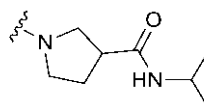
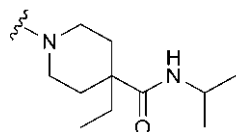
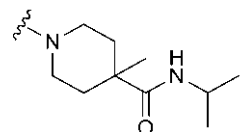
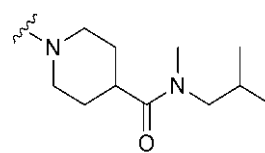
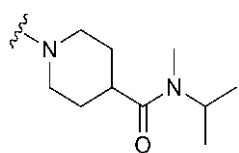
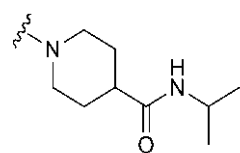
10

【0 2 1 8】

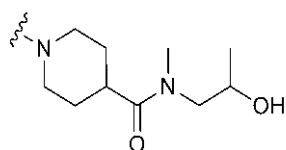
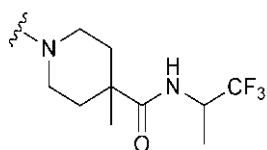
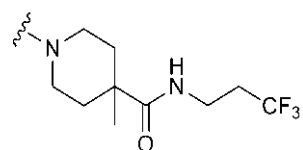
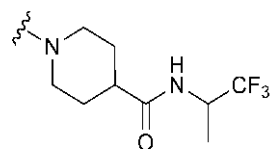
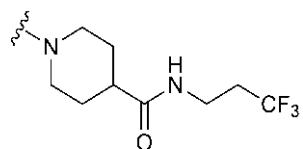
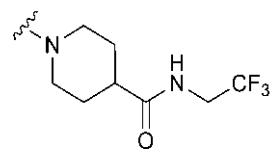
一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはR¹R²NC(=O)-であり、R¹が、H、C1-C6アルキル、または(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキルであり、R²が、C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、Cyc³、ヒドロキシC1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6アルコキシ(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、hetCyc⁷、Ar³、Ar³CH₂-、ヒドロキシC1-C6アルコキシ、または(C3-C6シクロアルキル)CH₂O-である。一実施形態では、hetCyc¹は、C1-C3アルキルで任意選択に置換されている。DがhetCyc¹であり、EがR¹R²NC(=O)-である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

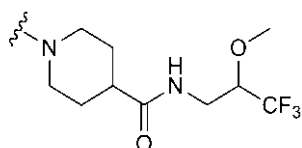
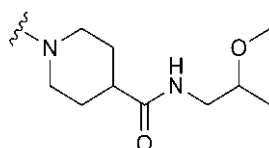
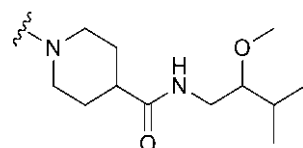
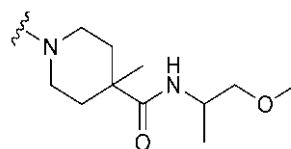
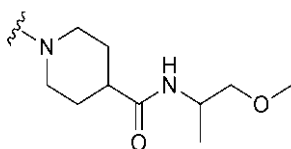
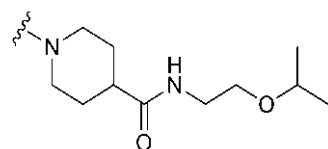
【化 3 7 - 1】



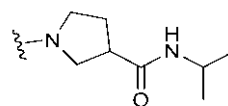
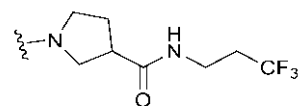
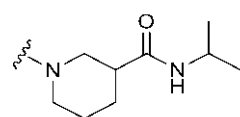
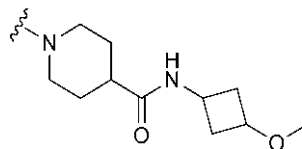
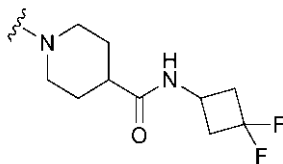
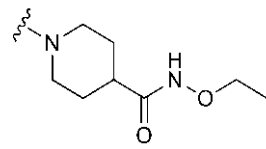
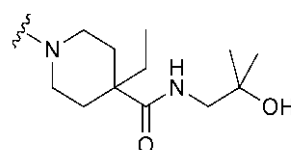
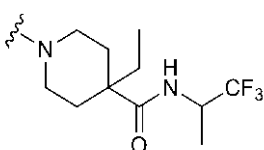
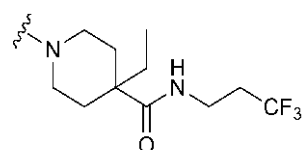
10



20

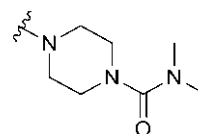
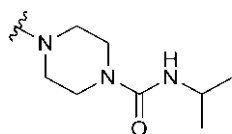
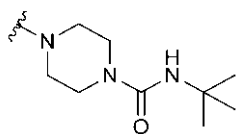
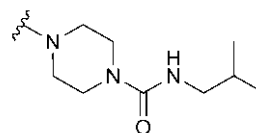
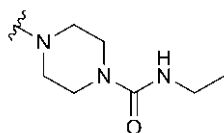
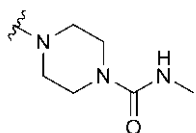


30

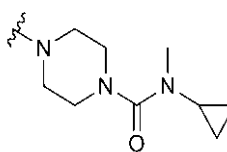
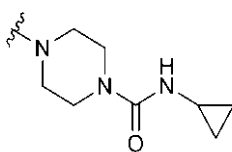
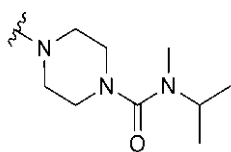
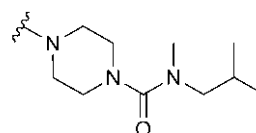
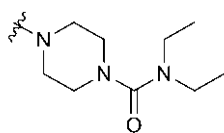
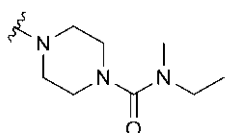


40

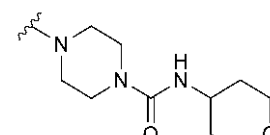
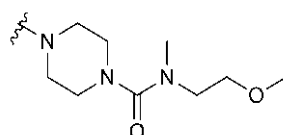
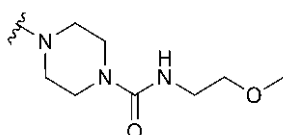
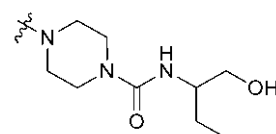
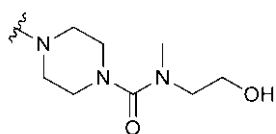
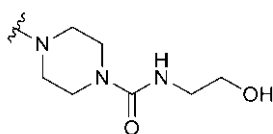
【化 3 7 - 2】



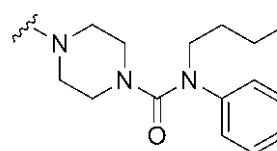
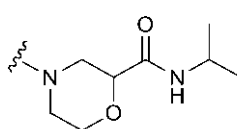
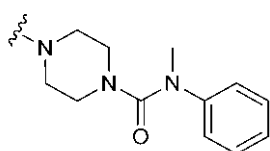
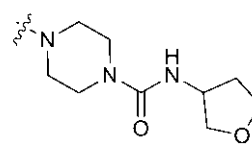
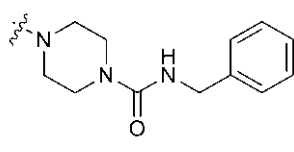
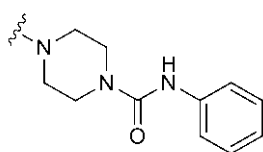
10



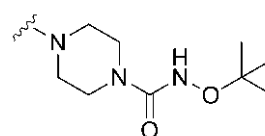
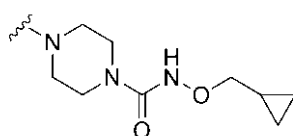
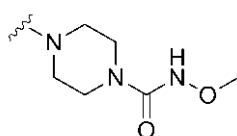
20

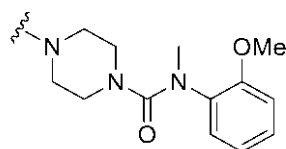
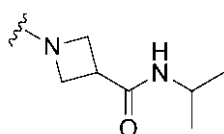
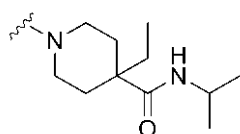
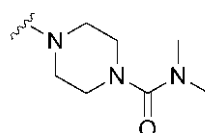
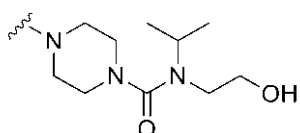


30

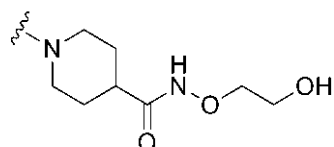
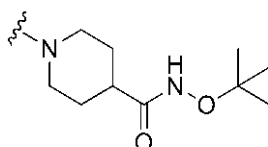
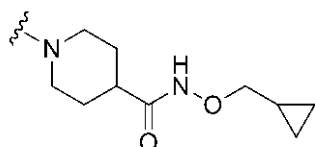
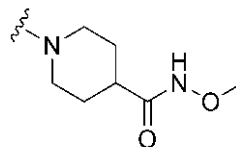
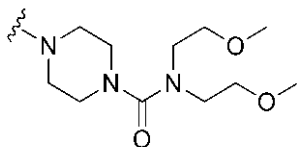
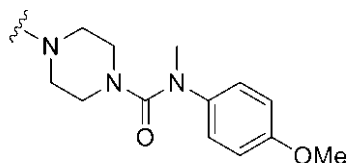


40

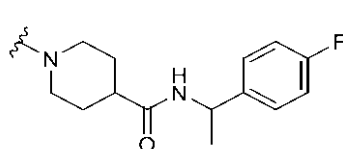
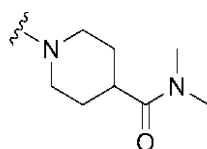
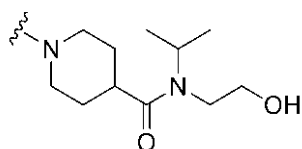


*N1CCN(C(=O)NCCO)CC1

10

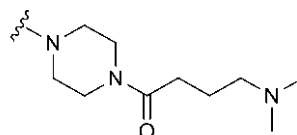
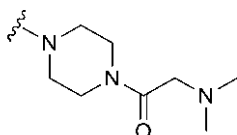
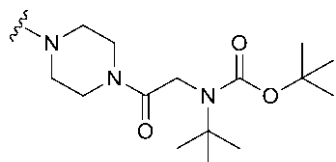
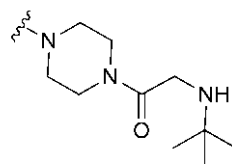
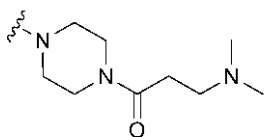


20

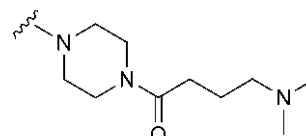
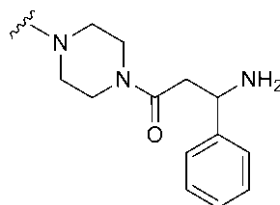
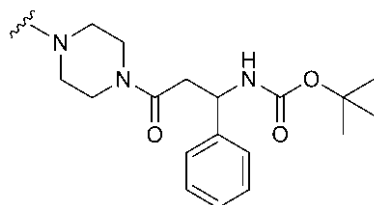


一実施形態では、Dはh e t C y c¹であり、EはR¹ R² N (C 1 - C 6アルキル) C (=O) -であり、C 1 - C 3アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている。一実施形態では、R¹は、HまたはC 1 - C 6アルキルであり、R²は、H、C 1 - C 6アルキル (1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換された)、または (C 1 - C 6アルコキシ) C (=O) -である。一実施形態では、h e t C y c¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

30

CN(C)CC(=O)N1CCN(C1)C2=CC=CC=C2

40

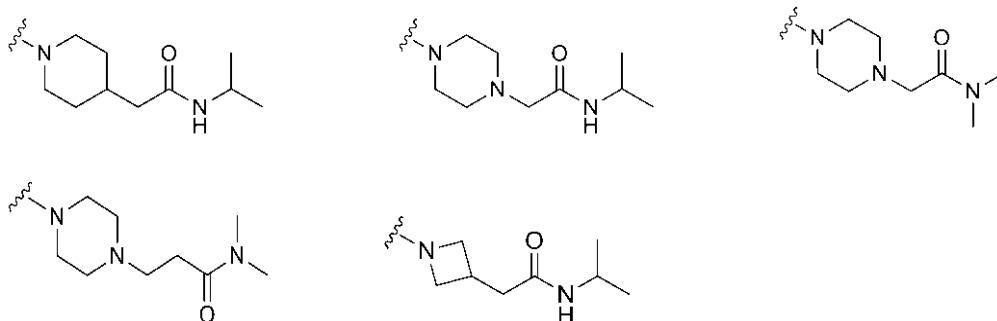


50

【0220】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはR¹R²NC(=O)C1-C6アルキルである。一実施形態では、R¹は、HまたはC1-C6アルキルであり、R²は、C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)である。一実施形態では、hetCyc¹は、1~2個の環窒素原子を有する4~6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化39】



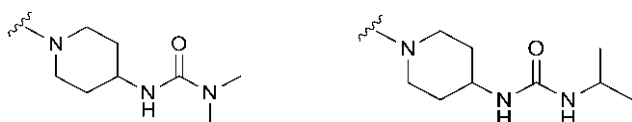
10

【0221】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはR¹R²NC(=O)NH-であり、R¹がHまたはC1-C6アルキルであり、R²がC1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)である。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

【化40】

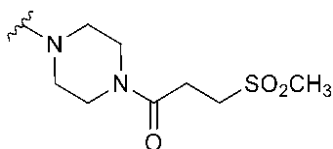


【0222】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはCH₃SO₂(C1-C6アルキル)C(=O)-である。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造である。

30

【化41】

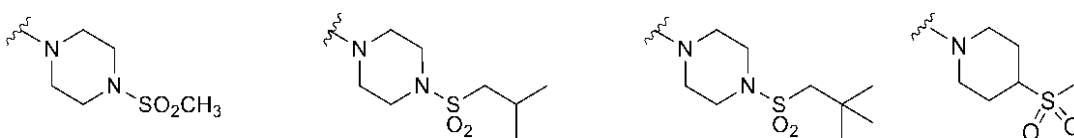


【0223】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C1-C6アルキル)SO₂-である。一実施形態では、hetCyc¹は、1または2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

40

【化42】

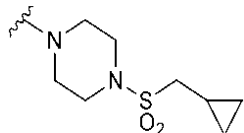


【0224】

50

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C₃－C₆シクロアルキル)CH₂SO₂－である。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造である。

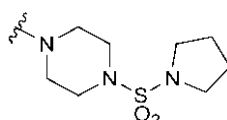
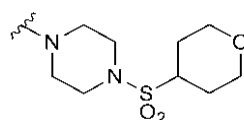
【化43】



【0225】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetCyc⁵－SO₂－であり、hetCyc⁵が、OおよびNから選択される環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環である。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

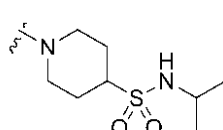
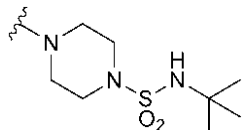
【化44】



【0226】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはR⁴R⁵NSO₂－であり、R⁴およびR⁵が独立してHまたはC₁－C₆アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、1または2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化45】



【0227】

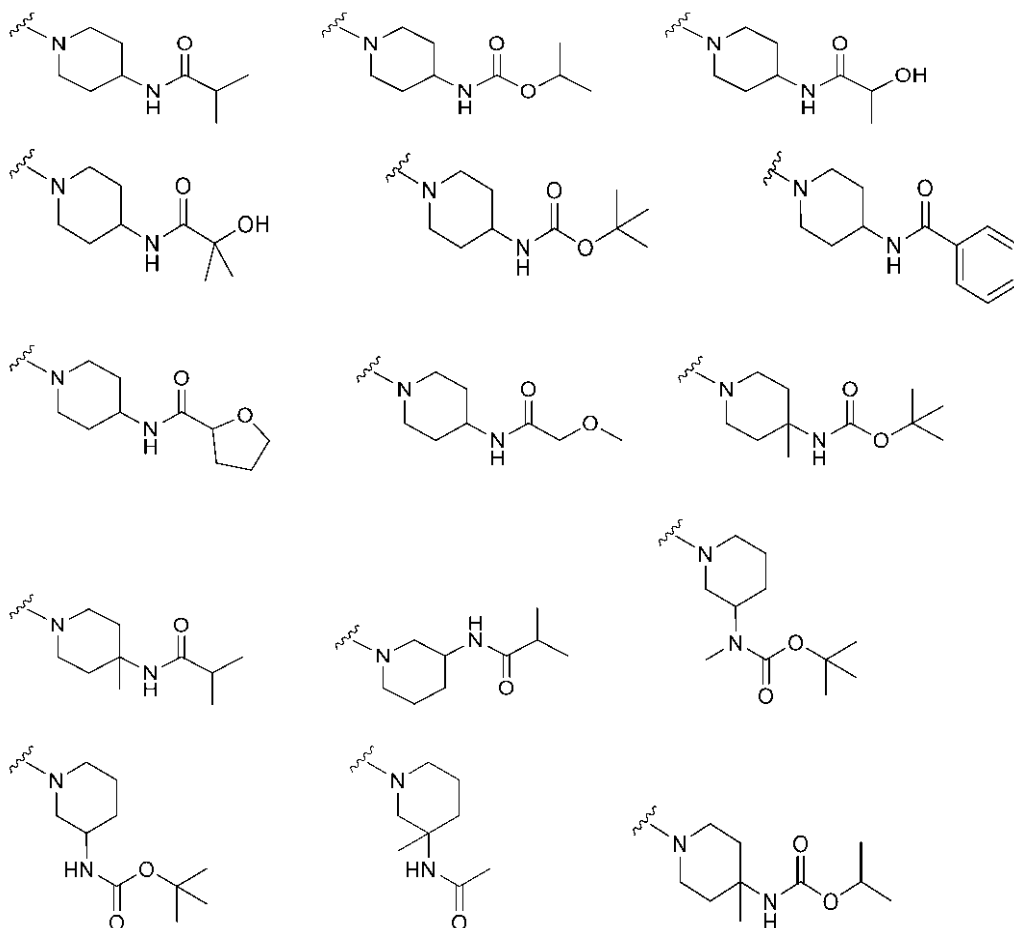
一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはR⁶C(=O)NH－であり、R⁶が、C₁－C₆アルキル、ヒドロキシC₁－C₆アルキル、C₁－C₆アルコキシ、(C₁－C₆アルコキシ)C₁－C₆アルキル、フェニル、またはhetCyc⁸である。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

10

20

30

【化 4 6】



10

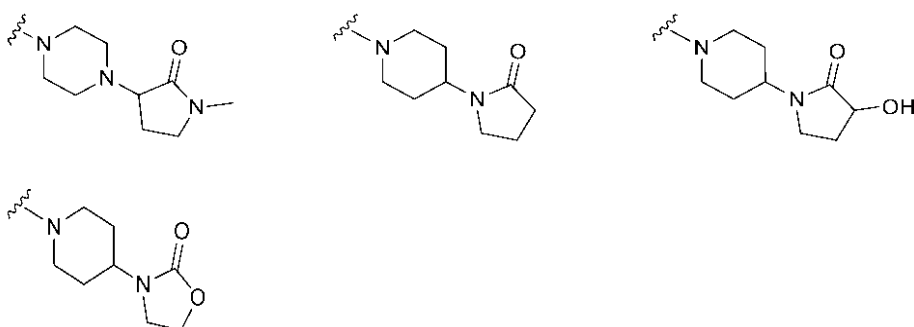
20

30

【0 2 2 8】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはhetCyc⁶であり、hetCyc⁶が、NおよびOから独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5員複素環式環であり、環が、オキソで置換され、かつ環が、OHおよびC1-6アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基でさらに任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、1または2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 4 7】



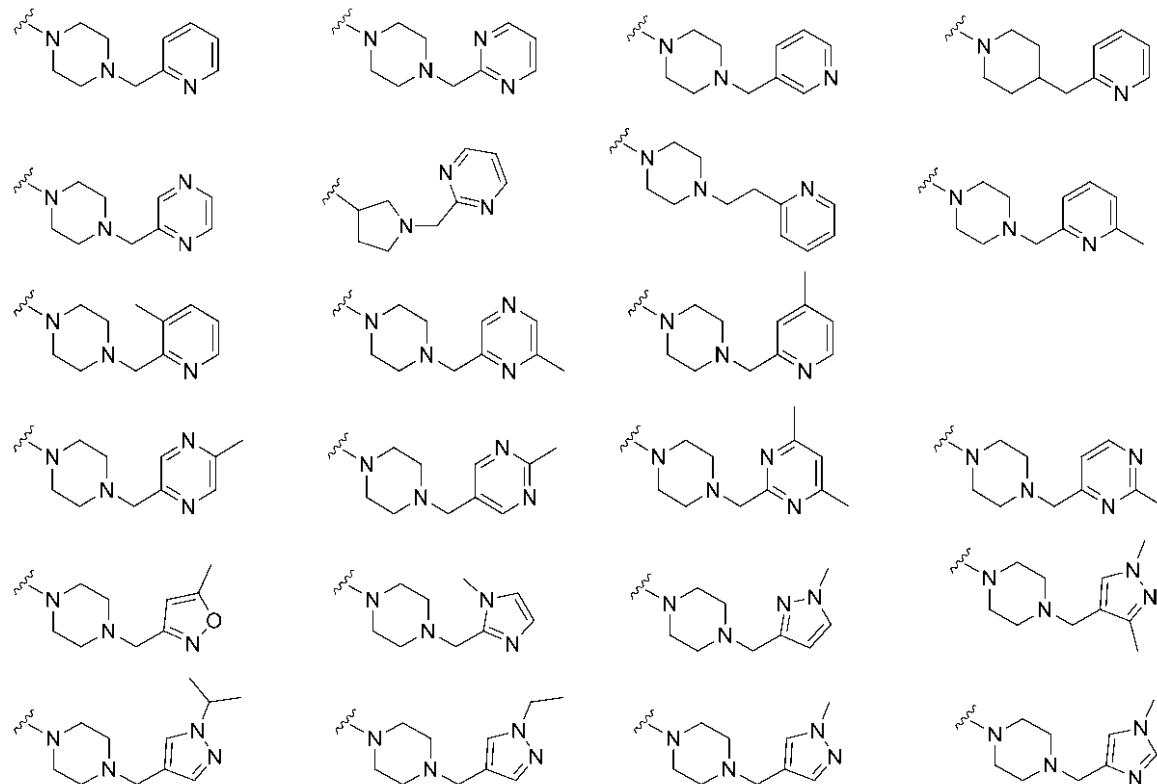
40

50

【0229】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(hetAr²)C1-C6アルキルであり、hetAr²が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、hetAr²は、ハロゲン、C1-C3アルキル、およびC1-C3アルコキシからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、1または2個の環窒素原子を有する6員環であり、当該環が、OHで任意選択に置換されている。DがhetCyc¹であり、Eが(hetAr²)C1-C6アルキルである場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化48-1】

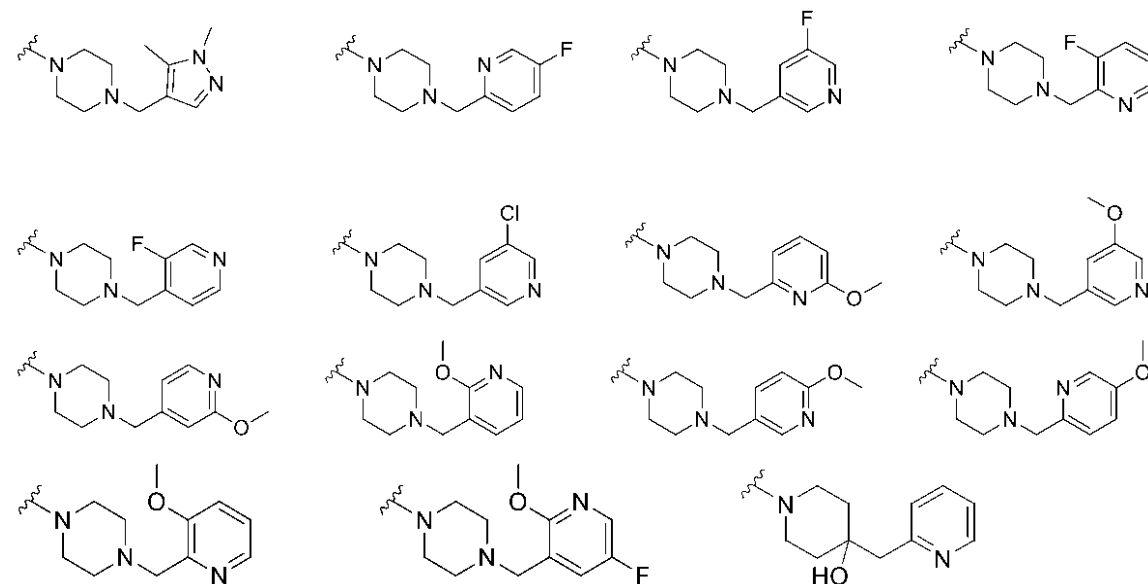


10

20

30

【化48-2】



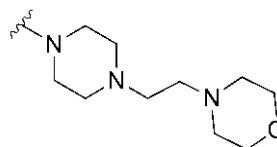
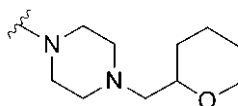
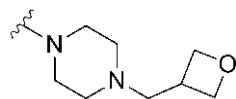
40

【0230】

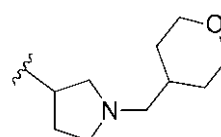
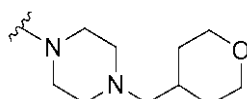
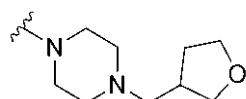
50

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(hetCyc⁴)C1-C6-アルキルであり、hetCyc⁴が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、hetCyc⁴は、NおよびOから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~6員複素環式環であり、当該複素環式環が、(C1-C6アルキル)C(=O)-で任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、1または2個の環窒素原子を有する6員環である。DがhetCyc¹であり、Eが(hetCyc⁴)C1-C6アルキルである場合、非限定的な実施形態は、以下の構造を含む。

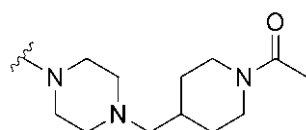
【化49】



10



20

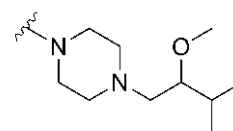
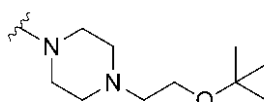
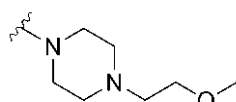
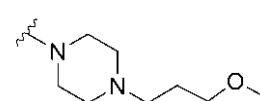
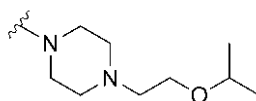
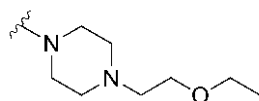


【0231】

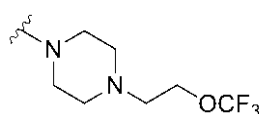
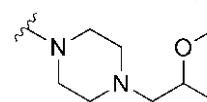
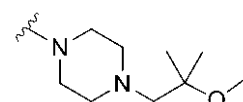
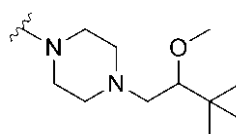
一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキルであり、当該アルコキシ部分が、1~3個のフルオロで任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化50】

30



40



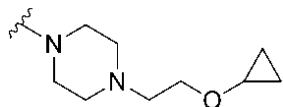
【0232】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C3-C6シクロアルコキシ)C

50

1-C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造である。

【化51】



【0233】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C3-C6シクロアルキル)C1-C6アルキルであり、当該シクロアルキルが、1~2個のフルオロで任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

10

【化52】

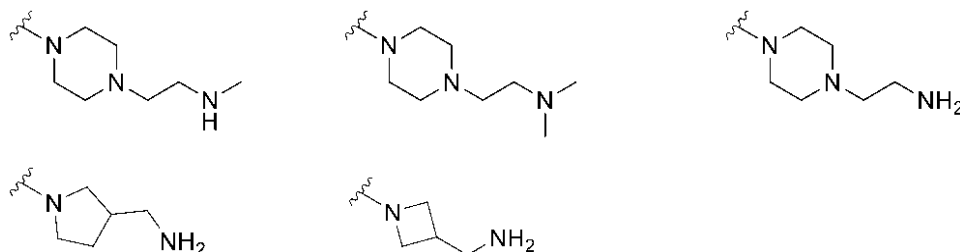


【0234】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(R^gR^hN)C1-C6アルキルであり、R^gおよびR^hが独立してHまたはC1-C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、1または2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

【化53】

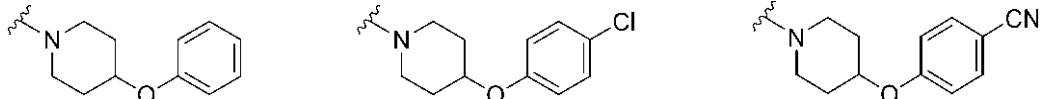


30

【0235】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、EはAr²-O-であり、Ar²が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、Ar²は、ハロゲンおよびCNから独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されたフェニルである。一実施形態では、hetCyc¹は、1個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化54】

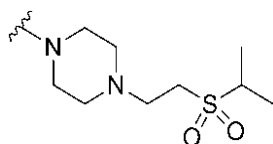


40

【0236】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C1-C6アルキル)SO₂C1-C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造である。

【化 5 5】

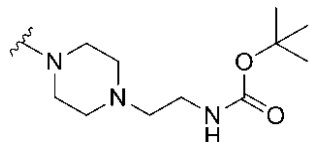


【0 2 3 7】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C1-C6アルコキシ)C(=O)NHC1-C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造である。

10

【化 5 6】

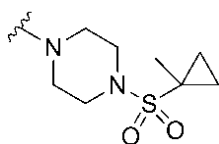


【0 2 3 8】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(C3-C6シクロアルキル)SO₂であり、当該シクロアルキルが、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

【化 5 7】



【0 2 3 9】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(N-(C1-C3アルキル)ピリジノニル)C1-C6アルキルである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

30

【化 5 8】

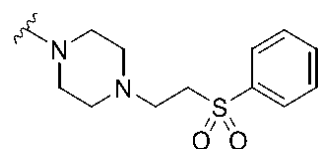


【0 2 4 0】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(Ar⁴SO₂)C1-C6アルキルであり、Ar⁴が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、hetCyc¹は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

40

【化 5 9】



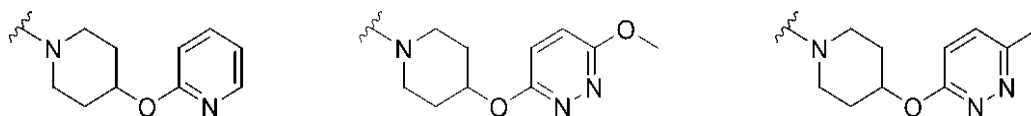
【0 2 4 1】

一実施形態では、DはhetCyc¹であり、Eは(hetAr²)-O-であり、h

50

et Ar² が、式 I について定義されるとおりである。一実施形態では、het Ar² は、C1-C6アルキルおよびC1-C6アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、het Cyc¹ は、2個の環窒素原子を有する6員環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化60】

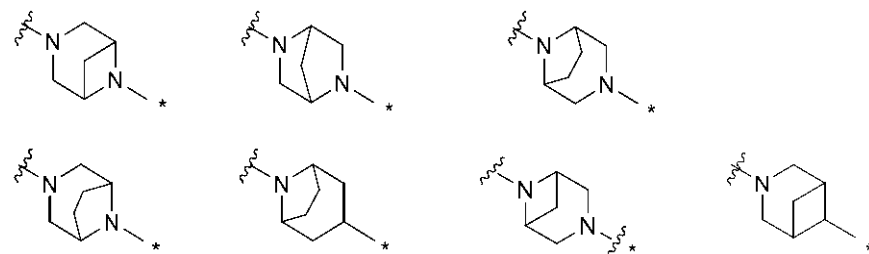


10

【0242】

一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、het Cyc²が、NおよびOから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～8員架橋複素環式環であり、複素環式環が、C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、het Cyc²は、1～2個の環窒素原子を有する7～8員架橋複素環式環であり、環が、C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されている。一実施形態では、het Cyc²は、置換されていない。het Cyc²によって表される場合、Dの非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化61】



20

【0243】

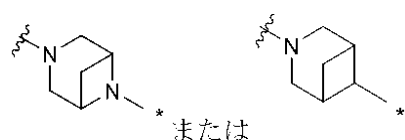
式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、X¹、X²、X³、およびX⁴を含む環への結合点を示し、X¹、X²、X³、X⁴、およびEが、式Iについて定義されるとおりである。

30

【0244】

一実施形態では、het Cyc²は、

【化62】



または

40

またはであり、

【0245】

式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、X¹、X²、X³、およびX⁴を含む環への結合点を示し、X¹、X²、X³、X⁴、およびEが、式Iについて定義されるとおりである。

【0246】

式Iの一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、Eは、(a) 水素 (b) OH、(c) R' が、HまたはC1-C6アルキルであり、R' 'がH、C1-C6アルキル、またはフェニルであり、nが、0または1である、R' R' ' N(CH₂)_n -、(d) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、(e) 1～3個のフルオ

50

ロで任意選択に置換されたヒドロキシC 1-C 6アルキル-、(f) 1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC 1-C 6アルコキシ、(i) 1~3個のフルオロで任意選択に置換された(C 1-C 6アルキル)C(=O)-、(k) (C 1-C 6アルコキシ)C(=O)-、(o) Cyc¹C(=O)-、(x) (Ar²)C 1-C 6アルキル-、(y) (Ar²)ヒドロキシC 2-C 6アルキル-、(ee) R¹R²N(C 1-C 6アルキル)C(=O)-であって、当該アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている、R¹R²N(C 1-C 6アルキル)C(=O)-、(mm) R⁶C(=O)NH-、または(o o) het Ar²C 1-C 6アルキル-であり、Cyc¹、Ar²、R¹、R²、het Ar²、およびR⁶が、式Iについて定義されたとおりである。

【0247】

10

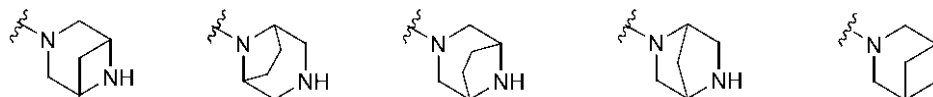
式Iの一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、Eは、(a)水素(c)R'が、HまたはC 1-C 6アルキルであり、R''がH、C 1-C 6アルキル、またはフェニルであり、nが、0または1である、R'R''N(CH₂)_n-、(mm) R⁶C(=O)NH-、または(o o) het Ar²C 1-C 6アルキル-であり、R⁶およびhet Ar²が、式Iについて定義されたとおりである。

【0248】

一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、Eは水素である。一実施形態では、het Cyc²は、1~2個の環窒素原子を有する7~8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化63】

20

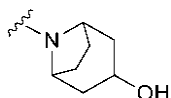


【0249】

一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、EはOHである。一実施形態では、het Cyc²は、1個の環窒素原子を有する7~8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造である。

【化64】

30



【0250】

一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、EはR'R''N(CH₂)_n-であり、R'はHまたはC 1-C 6アルキルであり、R''はH、C 1-C 6アルキル、またはフェニルであり、nは、0または1である。一実施形態では、het Cyc²は、1個の環窒素原子を有する7~8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化65】

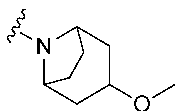
40



【0251】

一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、Eは、1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC 1-C 6アルコキシである。一実施形態では、het Cyc²は、1個の環窒素原子を有する7~8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造である。

【化 6 6】

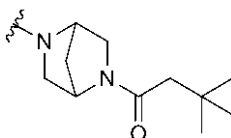
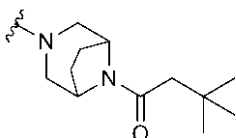


【0 2 5 2】

一実施形態では、DはhetCyc²であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1-C6アルキル)C(=O)-である。一実施形態では、hetCyc²は、2個の環窒素原子を有する7～8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

10

【化 6 7】

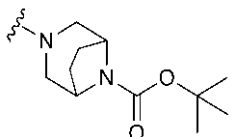
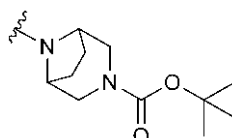
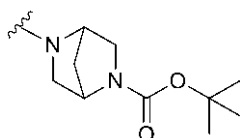
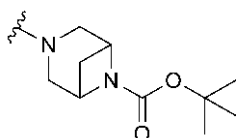


【0 2 5 3】

一実施形態では、DはhetCyc²であり、Eは(C1-C6アルコキシ)C(=O)-である。一実施形態では、hetCyc²は、2個の環窒素原子を有する7～8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

20

【化 6 8】

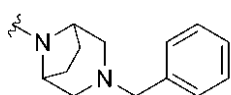
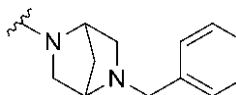
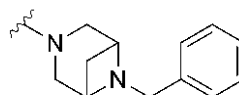
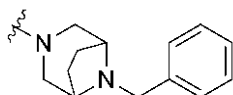
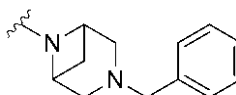


30

【0 2 5 4】

一実施形態では、DはhetCyc²であり、Eは(Ar²)C1-C6アルキルであり、Ar²が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、Ar²は、置換されていないフェニルである。一実施形態では、hetCyc²は、2個の環窒素原子を有する7～8員架橋複素環式環である。DがhetCyc²であり、Eが(Ar²)C1-C6アルキルである場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 6 9】



40

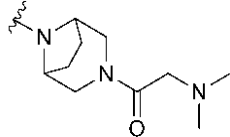
【0 2 5 5】

一実施形態では、DはhetCyc²であり、EはR¹R²N(C1-C6アルキル)

50

C(=O)−である。一実施形態では、het Cyc²は、2個の環窒素原子を有する7～8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造である。

【化70】

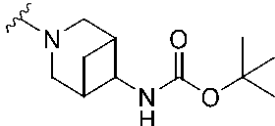


【0256】

一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、EはR⁶C(=O)−であり、R⁶が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、het Cyc²は、2個の環窒素原子を有する7～8員複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造である。

10

【化71】

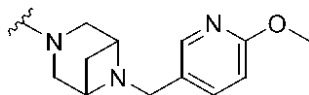


【0257】

一実施形態では、Dはhet Cyc²であり、Eはhet Ar²C1-C6アルキルであり、het Ar²が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、het Cyc²は、2個の環窒素原子を有する7～8員架橋複素環式環である。非限定的な例は、以下の構造である。

20

【化72】

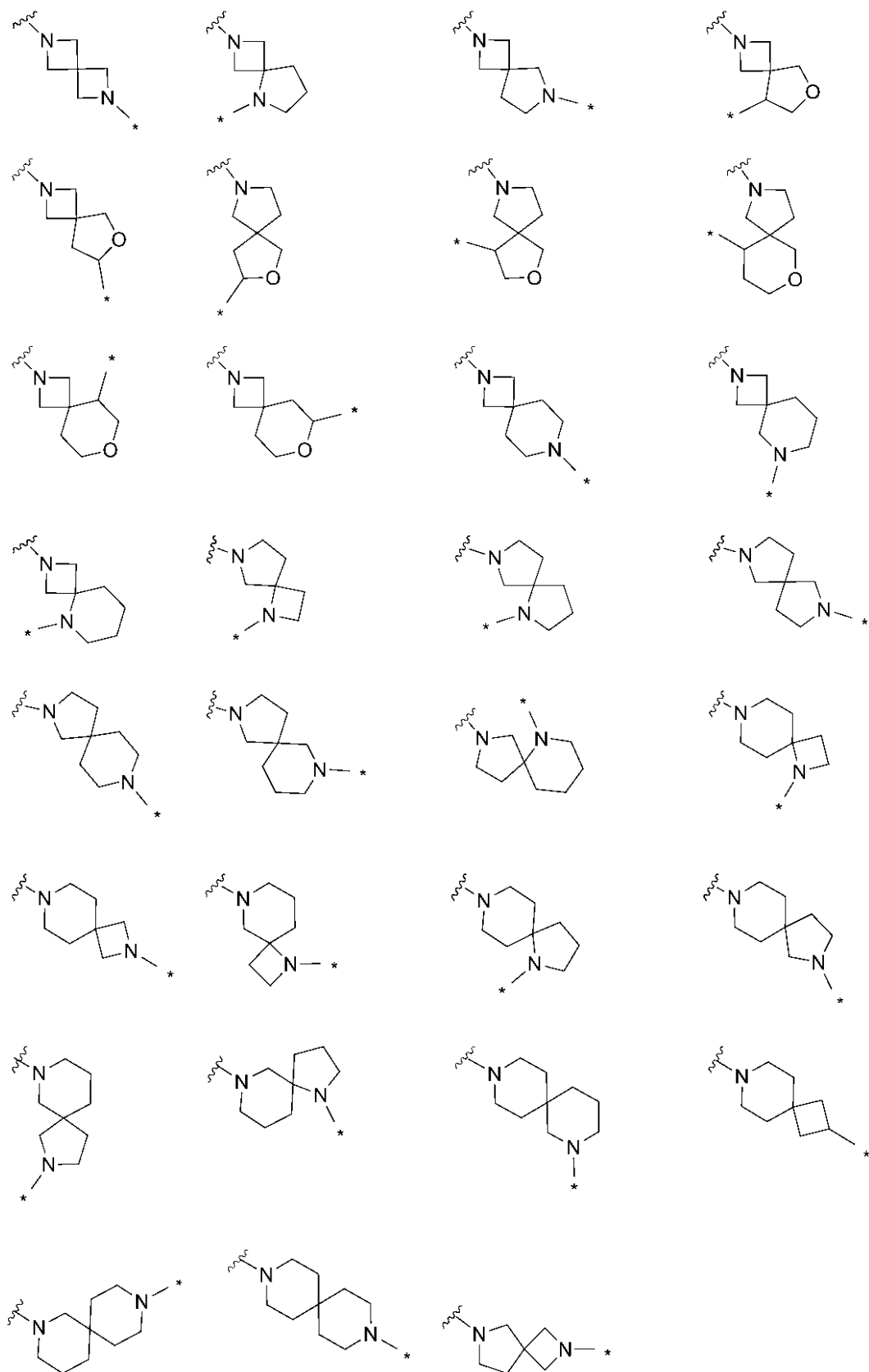


【0258】

一実施形態では、Dはhet Cyc³であり、het Cyc³は、NおよびOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する7～11員ヘテロスピロ環式環であり、環が、C1-C3アルキルで任意選択に置換されている。一実施形態では、het Cyc³は、置換されていない。Dがhet Cyc³によって表される場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

30

【化 7 3】



10

20

30

40

50

【0259】

式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む環への結合点を示し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、およびEが、式Iについて定義されるとおりである。

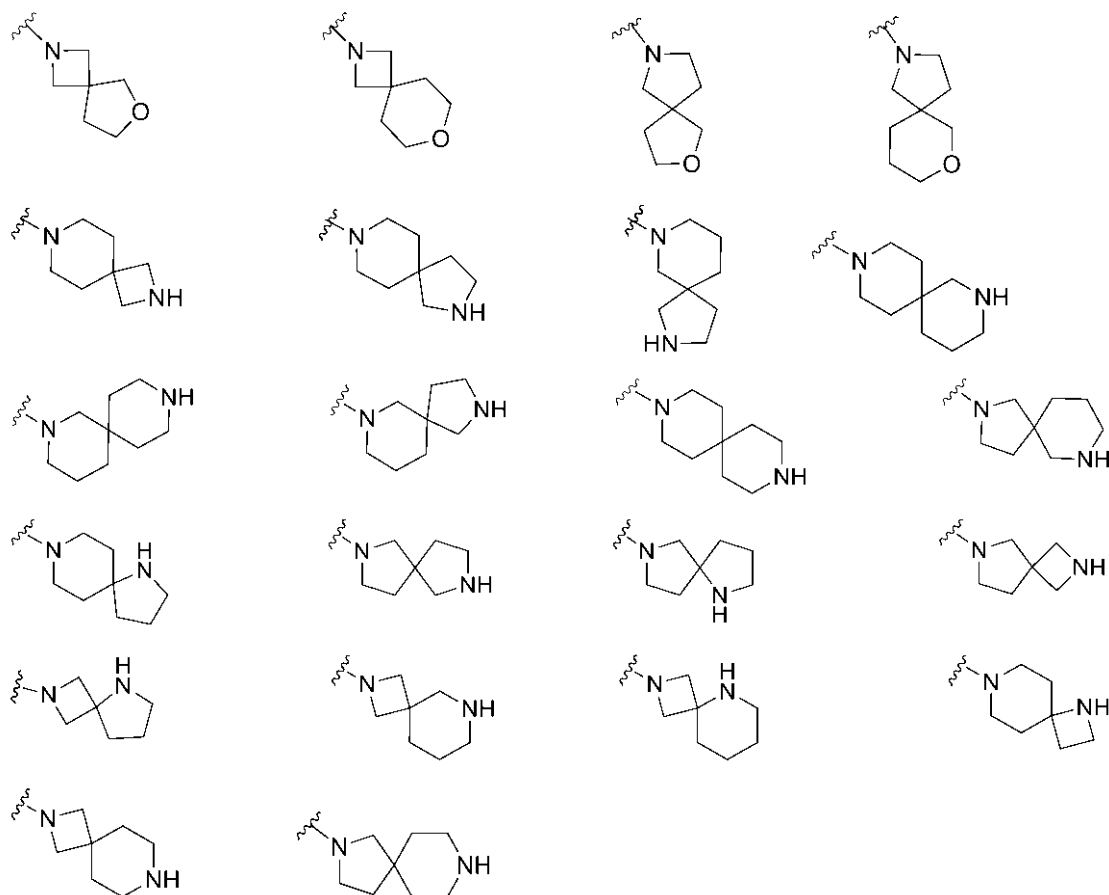
【0260】

一実施形態では、Dが、 $hetCyc^3$ であり、Eが、(a)水素(c) R' が、HまたはC1-C6アルキルであり、 R'' がH、C1-C6アルキル、またはフェニルであり、nが、0または1である、 $R'R''N(CH_2)_n-$ 、(d)1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、(e)1~3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルキル、(i)1~3個のフルオロで任意選択に置換された(C1-C6アルキル)C(=O)-、(j)1~3個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC1-C6アルキル)C(=O)-、(k)(C1-C6アルコキシ)C(=O)-、(o) $Cyc^1C(=O)-$ 、(p) $Cyc^1(C1-C6アルキル)C(=O)-$ 、(r) $hetCyc^4C(=O)-$ 、(w) $Ar^2C(=O)-$ 、(x)(Ar^2)C1-C6アルキル、(y)(Ar^2)ヒドロキシC2-C6アルキル、(z) $Ar^2(C1-C6アルキル)C(=O)-$ であって、当該アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6)アルコキシ、 R^eR^fN- 、および(R^eR^fN)C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立してHもしくはC1-C6アルキルであるか、または当該アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1もしくは2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている、(C1-C6アルキル)(dd) $R^1R^2NC(=O)-$ 、(ee) $R^1R^2N(C1-C6アルキル)C(=O)-$ 、(mm) $R^6C(=O)NH-$ 、(xx)(C3-C6シクロアルコキシ)C(=O)-、ならびに(zz) $Ar^4CH_2OC(=O)-$ から選択される。

【0261】

一実施形態では、Dは $hetCyc^3$ であり、Eは水素である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 7 4】



10

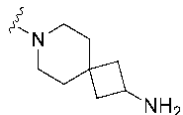
20

【0 2 6 2】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはR' R' ' N (CH₂)_n -であり、R' はHまたはC 1 - C 6 アルキルであり、R' ' はH、C 1 - C 6 アルキル、またはフェニルであり、nは、0または1である。一実施形態では、R' およびR' ' はHである。非限定的な例は、以下の構造である。

30

【化 7 5】

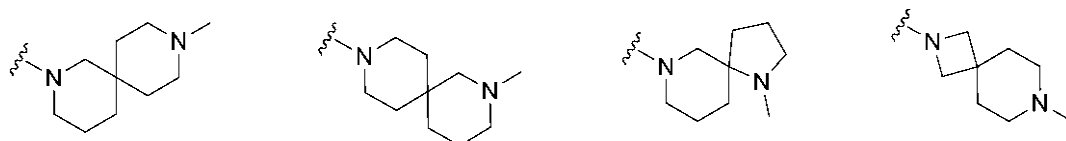


【0 2 6 3】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC 1 - C 6 アルキルである。非限定的な例は、以下の構造を含む。

40

【化 7 6】



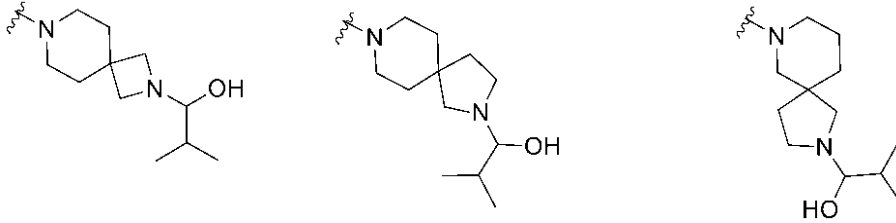
【0 2 6 4】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC 1 - C 6 アルキルである。非限定的な例は、以下の構造を含む

50

°

【化 7 7】

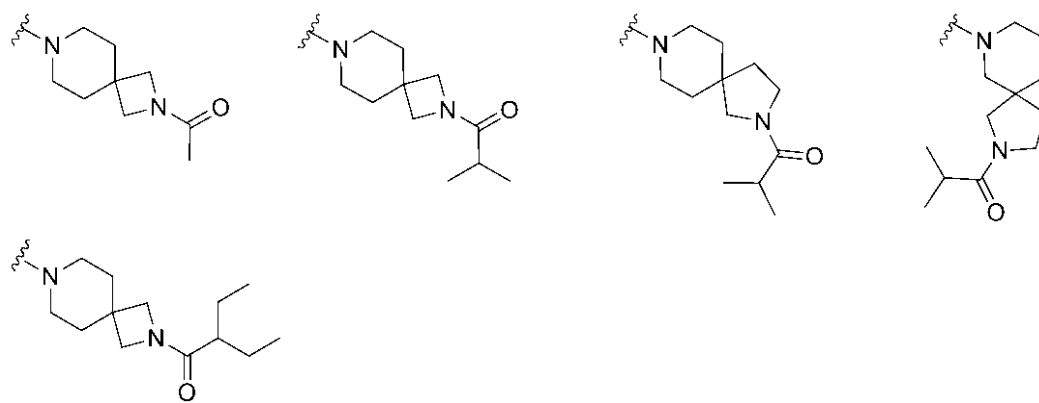


【0 2 6 5】

10

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換された（C1－C6アルキル）C（＝O）－である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 7 8】



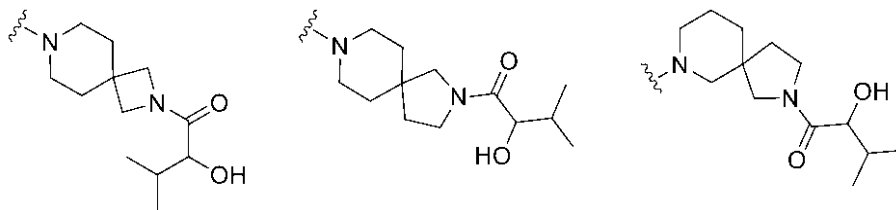
20

【0 2 6 6】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは、1～3個のフルオロで任意選択に置換された（ヒドロキシC1－C6アルキル）C（＝O）－である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

30

【化 7 9】

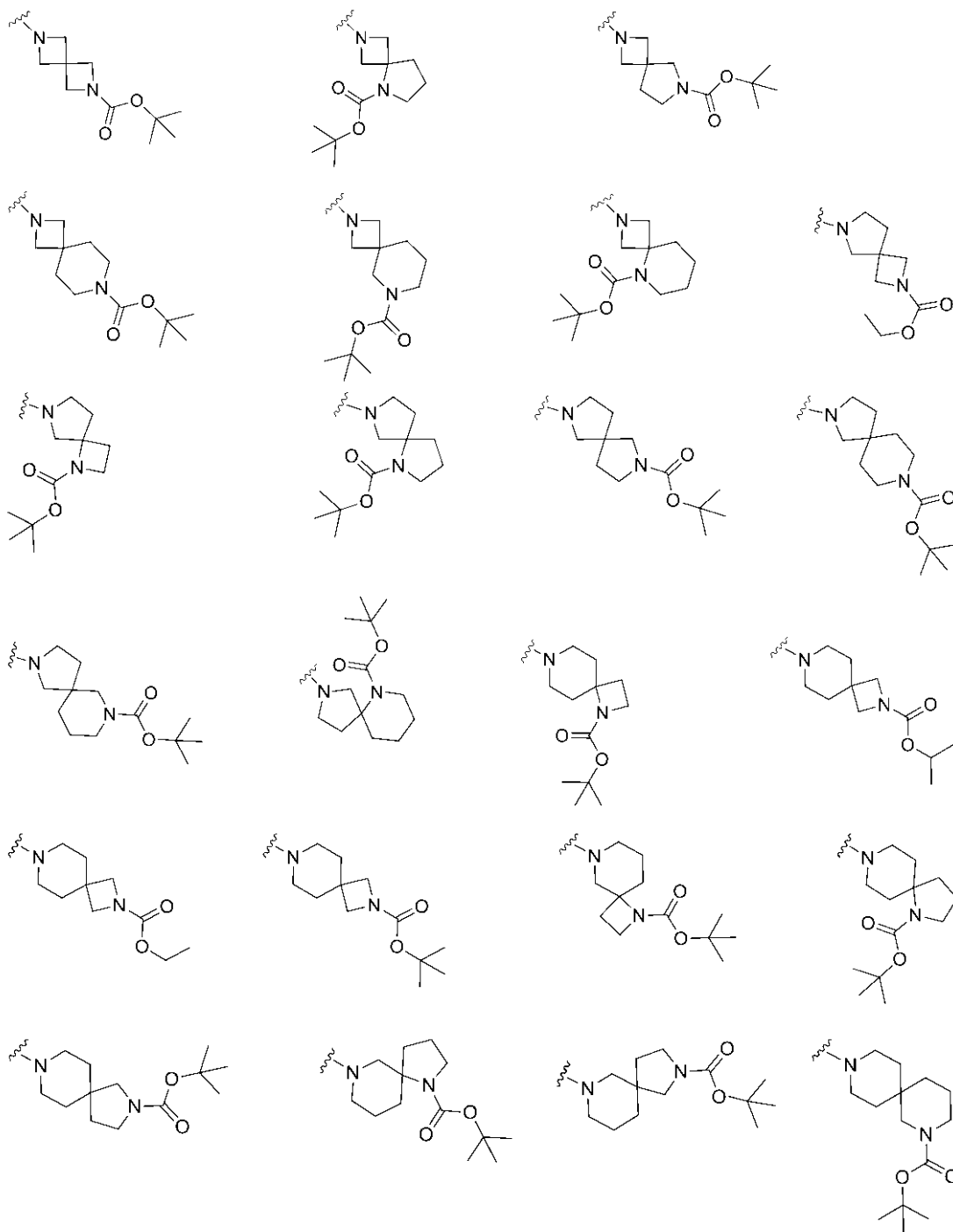


【0 2 6 7】

40

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは（C1－C6アルコキシ）C（＝O）－である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 80-1】



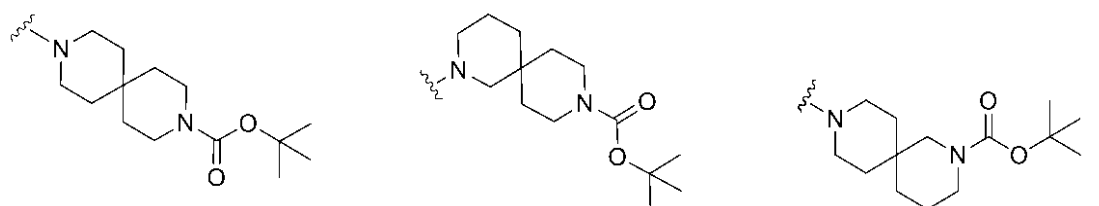
10

20

30

【化 80-2】

40



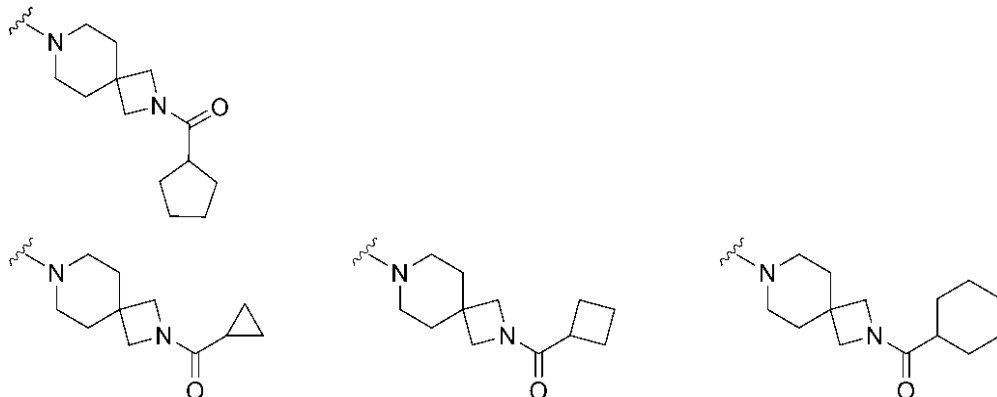
【0268】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはCyc¹C(=O)-であり、Cyc¹が、式Iについて定義されるとおりである。一実施形態では、Cyc¹は、置換され

50

ていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 8 1】



10

【0 2 6 9】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはCyc¹（C1－C6アルキル）C（＝O）－であり、当該アルキル部分が、OH、フルオロ、C1－C3アルコキシ、およびR^cR^dN－からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、R^cおよびR^dが独立してHまたはC1－C6アルキルであり、Cyc¹が、式Iについて定義されたとおりである。

20

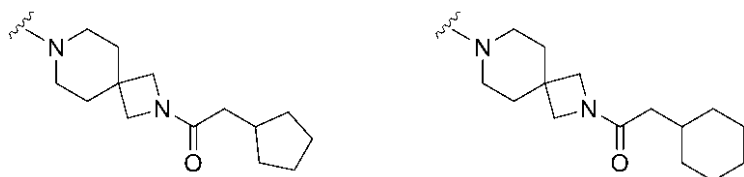
【0 2 7 0】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはCyc¹（C1－C6アルキル）C（＝O）－であり、当該アルキル部分は置換されておらず、Cyc¹が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、Cyc¹は、置換されていないC3－C6シクロアルキルである。

【0 2 7 1】

DがhetCyc³であり、EがCyc¹（C1－C6アルキル）C（＝O）－である場合、非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 8 2】



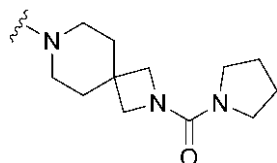
30

【0 2 7 2】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはhetCyc⁴C（＝O）－であり、hetCyc⁴が、式Iについて定義されたとおりである。一実施形態では、hetCyc⁴は、NおよびOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、当該環は、置換されていない。DがhetCyc³であり、EがhetCyc⁴C（＝O）－である場合、非限定的な例は、以下の構造である。

40

【化 8 3】



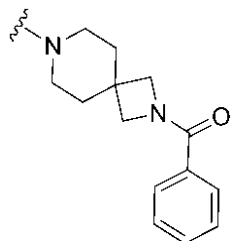
【0 2 7 3】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはAr²C（＝O）－であり、Ar²

50

が、式 I について定義されるとおりである。一実施形態では、 Ar^2 は置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

【化 8 4】

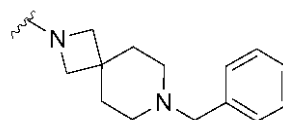
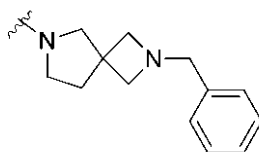
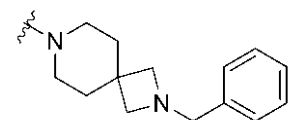


10

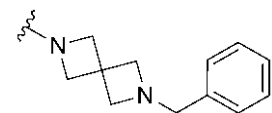
【0 2 7 4】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは(Ar^2) C1-C6アルキルである。一実施形態では、 Ar^2 は置換されていないフェニルである。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化 8 5】



20

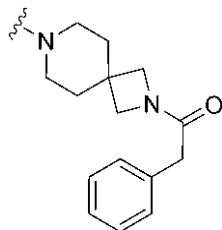


【0 2 7 5】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは Ar^2 (C1-C6アルキル) C (=O) -であり、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6)アルコキシ、 $R^e R^f N$ -、および($R^e R^f N$) C1-C3アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立してHまたはC1-C6アルキルであるか、または当該アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1もしくは2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されており、 Ar^2 が、式 I について定義されるとおりである。一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは Ar^2 (C1-C6アルキル) C (=O) -であり、アルキル部分は置換されていない。一実施形態では、 Ar^2 は置換されていないフェニルである。非限定的な例は、以下の構造である。

30

【化 8 6】



40

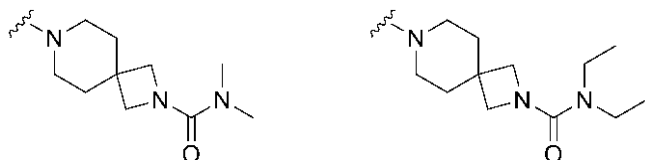
【0 2 7 6】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは $R^1 R^2 NC (=O) -$ であり、 R^1 および R^2 が、式 I について定義されるとおりである。一実施形態では、 R^1 は、Hま

50

たはC 1－C 6アルキルであり、R²は、H、または1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC 1－C 6アルキルである。非限定的な例は、以下の構造を含む。

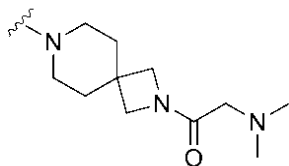
【化 8 7】



【0 2 7 7】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはR¹R²N(C 1－C 6アルキル)C(=O)－であり、C 1－C 3アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されており、R¹およびR²が、式 I について定義されたとおりである。一実施形態では、R¹は、HまたはC 1－C 6アルキルであり、R²は、H、または1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC 1－C 6アルキルである。非限定的な例は、以下の構造である。

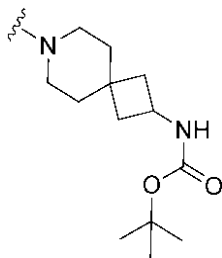
【化 8 8】



【0 2 7 8】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはR⁶C(=O)NH－であり、R⁶が、C 1－C 6アルキル、ヒドロキシC 1－C 6アルキル、C 1－C 6アルコキシ、(C 1－C 6アルコキシ)C 1－C 6アルキル、フェニル、またはhetCyc⁸である。一実施形態では、R⁶はC 1－C 6アルコキシである。非限定的な例は、以下の構造である。

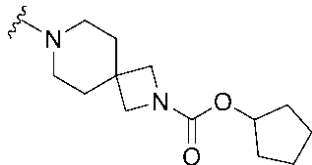
【化 8 9】



【0 2 7 9】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、Eは(C 3－C 6シクロアルコキシ)C(=O)－である。非限定的な例は、以下の構造である。

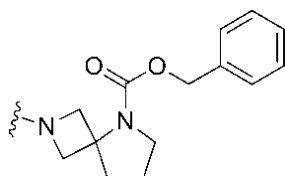
【化 9 0】



【0 2 8 0】

一実施形態では、DはhetCyc³であり、EはAr⁴CH₂OC(=O)－である。非限定的な例は、以下の構造である。

【化 9 1】



【0 2 8 1】

一実施形態では、式 I は、式 I - A の化合物を含み、式中、

【0 2 8 2】

X^1 が、CH または N であり、 X^2 、 X^3 、および X^4 の各々が、CH であり、

【0 2 8 3】

A が、H、Cl、または CN であり、

【0 2 8 4】

B が、hetAr¹ であり、

【0 2 8 5】

hetAr¹ が、C1 - C6 アルキル（1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）、（C1 - C6 アルコキシ）C1 - C6 アルキル、（C1 - C6 アルキル SO₂）C1 - C6 アルキル、hetCyc^a、および hetCyc^a C1 - C6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、

【0 2 8 6】

hetCyc^a が、N および O から選択される環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、複素環式環が、ハロゲン、C1 - C6 アルキル（1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）、（C1 - C6 アルコキシ）C1 - C6 アルキル、ジ（C1 - C3 アルキル）NCH₂C(=O)-、（C1 - C6 アルコキシ）C(=O)-、または（C1 - C6）アルコキシ）CH₂C(=O)- で任意選択に置換されており、

【0 2 8 7】

D が、hetCyc¹ または hetCyc² であり、

【0 2 8 8】

hetCyc¹ が、N および O から独立して選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、複素環式環が、C1 - C3 アルキル（1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または当該複素環式環が、シクロアルキリデン環で置換されているか、または当該複素環式環が、オキソ基で置換されており、

【0 2 8 9】

hetCyc² が、N および O から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 8 員架橋複素環式環であり、複素環式環が、C1 - C3 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、

【0 2 9 0】

E は、

【0 2 9 1】

(a) 水素

【0 2 9 2】

(b) OH、

【0 2 9 3】

(c) R' が、H または C1 - C6 アルキルであり、R'' が H、C1 - C6 アルキル、またはフェニルであり、n が、0 または 1 である、R'R''N(CH₂)_n-、

【0 2 9 4】

(d) 1 ~ 3 個のフルオロ、ヒドロキシ C1 - C6 アルキルで任意選択に置換された C1 - C6 アルキル、

10

20

30

40

50

【0295】

(f) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルコキシ、

【0296】

(g) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルコキシ-

【0297】

(h) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1-C6アルコキシ)ヒドロキシC1-C6アルキル-

【0298】

(j) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC1-C6アルキル)C(=O)- 10

【0299】

(k) (C1-C6アルコキシ)C(=O)-、

【0300】

(l) (C1-C6アルコキシ)(C1-C6アルキル)C(=O)-、

【0301】

(m) HC(=O)-、

【0302】

(n) Cyc¹、

【0303】

(o) Cyc¹C(=O)-、 20

【0304】

(p) Cyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、フルオロ、C1-C3アルコキシ、およびR^cR^dN-からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、R^cおよびR^dが独立してHまたはC1-C6アルキルである、Cyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-、

【0305】

(q) hetCyc⁴、

【0306】

(r) hetCyc⁴C(=O)-、 30

【0307】

(s) hetCyc⁴(C1-C6アルキル)C(=O)-、

【0308】

(t) hetCyc⁴C(=O)C1-C6アルキル-

【0309】

(u) R^gが、HまたはC1-C6アルキルである、hetCyc⁴C(=O)NR^g-、

【0310】

(v) Ar²、

【0311】

(w) Ar²C(=O)-、 40

【0312】

(x) (Ar²)C1-C6アルキル-

【0313】

(y) (Ar²)ヒドロキシC2-C6アルキル-

【0314】

(z) Ar²(C1-C6アルキル)C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、R^eR^fN-、および(R^eR^fN)C1-C3アルキル-からなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されて 50

おり、 R^e および R^f が独立して H もしくは C 1 - C 6 アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C 1 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、 Ar^2 (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

【0315】

(aa) $hetAr^2$ C (=O) -、

【0316】

(bb) ($hetAr^2$) ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル -、

【0317】

(cc) $hetAr^2$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) - であって、アルキル部分が、OH、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、 $R^e R^f N$ -、および ($R^e R^f N$) C 1 - C 3 アルキル - からなる群から独立して選択される 1 もしくは 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して H または C 1 - C 6 アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C 1 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、 $hetAr^2$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

10

【0318】

(dd) $R^1 R^2 N$ C (=O) -、

【0319】

(ee) $R^1 R^2 N$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) - であって、アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている、 $R^1 R^2 N$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

20

【0320】

(ff) $R^1 R^2 N$ C (=O) C 1 - C 6 アルキル -、

【0321】

(gg) $R^1 R^2 N$ C (=O) NH -、

【0322】

(hh) $CH_3 SO_2$ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

【0323】

(ii) (C 1 - C 6 アルキル) SO_2 -、

30

【0324】

(jj) (C 3 - C 6 シクロアルキル) $CH_2 SO_2$ -、

【0325】

(kk) $hetCyc^5 - SO_2$ -、

【0326】

(ll) $R^4 R^5 N SO_2$ -、

【0327】

(mm) $R^6 C$ (=O) NH -、

【0328】

(nn) $hetCyc^6$ 、

40

【0329】

(oo) ($hetAr^2$) C 1 - C 6 アルキル -、

【0330】

(pp) ($hetCyc^4$) C 1 - C 6 アルキル -、

【0331】

(qq) (C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル - であって、当該アルコキシ部分が、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル -、

【0332】

50

(r r) (C 3 - C 6 シクロアルコキシ) C 1 - C 6 アルキル、
【0333】

(s s) (C 3 - C 6 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキルであって、シクロアルキルが、1 ~ 2 個のフルオロで任意選択に置換されている、(C 3 - C 6 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキル、

【0334】

(t t) R^g および R^h が独立して、H もしくは C 1 - C 6 アルキルである、(R^g R^h N) C 1 - C 6 アルキル、

【0335】

(u u) Ar² - O -、

10

【0336】

(v v) (C 1 - C 6 アルキル) SO₂ C 1 - C 6 アルキル、

【0337】

(w w) (C 1 - C 6 アルコキシ) C (=O) NHC 1 - C 6 アルキル、

【0338】

(y y) (C 3 - C 6 シクロアルキル) SO₂ - であって、当該シクロアルキルが、C 1 - C 6 アルキルで任意選択に置換されている、(C 3 - C 6 シクロアルキル) SO₂ -

【0339】

(a a a) (N - (C 1 - C 3 アルキル) ピリジノニル) C 1 - C 6 アルキル、

20

【0340】

(b b b) (Ar⁴ SO₂) C 1 - C 6 アルキル、または

【0341】

(c c c) het Ar² - O - であり、

【0342】

Cyc¹ が、C 3 - C 6 シクロアルキルであり、(a) シクロアルキルが、OH、ハロゲン、C 1 - C 6 アルコキシ、CN、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル、および 1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された C 1 - C 6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または (b) シクロアルキルが、フェニルで置換されており、フェニルが、ハロゲン、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 3 アルコキシ、および CF₃ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または (c) シクロアルキルが、N および O から独立して選択される 1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環で置換されており、ヘテロアリール環が、ハロゲン、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 3 アルコキシ、および CF₃ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、

30

【0343】

Ar² が、ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、C 1 - C 6 アルコキシ (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、CN、N および O から独立して選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環、ならびに Rⁱ および R^j が、H および C 1 - C 6 アルキルから独立して選択される、Rⁱ R^j N - からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、

40

【0344】

het Ar² が、N、O、および S から独立して選択される 1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環、または 1 ~ 2 個の環窒素原子を有する 9 ~ 10 員二環式ヘテロアリール環であり、het Ar² が、ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、C 1 - C 6 アルコキシ (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、(C 3 - C 6) シクロアルキル、(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル、CN、ならびに R' および R

50

’ ’ が独立して、HまたはC 1－C 3アルキルである、R ’ R ’ ’ N－からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

【0345】

h e t C y c ⁴ が、(a) N、O、およびSから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であって、当該Sが、S O₂に任意選択に酸化されている、4～6員複素環式環、(b) NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する7～8員架橋複素環式環、(c) NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する6～12員縮合二環式複素環式環であって、複素環式環が、1～2個のC 1－C 6アルキル置換基で任意選択に独立して置換されている、6～12員縮合二環式複素環式環、または(d) NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する7～10員スピロ複素環式環であり、複素環式環の各々が、ハロゲン、OH、CN、C 1－C 6アルキル(1～3個のフルオロで置換された)、C 1－C 6アルコキシ、(C 1－C 6アルコキシ) C 1－C 6アルキル、(C 3－C 6)シクロアルキル、(C 1－C 6アルキル) C (=O)－、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環、ならびにフェニルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、フェニルが、ハロゲン、C 1－C 6アルキル、およびC 1－C 6アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

10

【0346】

R ¹ が、H、C 1－C 6アルキル、または(C 1－C 6アルコキシ) C 1－C 6アルキルであり、

20

【0347】

R ² が、H、C 1－C 6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C 1－C 6アルコキシ) C 1－C 6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C y c ³、ヒドロキシC 1－C 6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C 1－C 6アルコキシ(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C 1－C 6アルコキシ) C (=O)、h e t C y c ⁷、A r ³、A r ³ C 1－C 3アルキル、ヒドロキシC 1－C 6アルコキシ、または(C 3－C 6シクロアルキル) C H₂ Oーであり、

30

【0348】

C y c ³ が、C 1－C 6アルコキシ、OH、およびハロゲンからなる群から独立して選択される1～2個の基で任意選択に置換された3～6員炭素環であり、

【0349】

h e t C y c ⁷ が、OおよびNから選択される環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環であり、環が、C 1－C 6アルキルで任意選択に置換されており、

【0350】

A r ³ が、ハロゲン、C 1－C 3アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、およびC 1－C 3アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、

40

【0351】

R ⁴ およびR ⁵ が独立して、HまたはC 1－C 6アルキルであり、

【0352】

R ⁶ が、C 1－C 6アルキル、ヒドロキシC 1－C 6アルキル、C 1－C 6アルコキシ、(C 1－C 6アルコキシ) C 1－C 6アルキル、フェニル、またはh e t C y c ⁸ であり、

【0353】

h e t C y c ⁸ が、OおよびNから選択される環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環であり、複素環式環が、C 1－C 6アルキルで任意選択に置換されており、

【0354】

A r ⁴ が、1個以上のハロゲンで任意選択に置換されたフェニルである。

50

【0355】

一実施形態では、式 I は、式 I-B の化合物を含み、式中、

【0356】

X^1 が N であり、 X^2 、 X^3 、および X^4 の各々が、CH であり、

【0357】

A が CN であり、

【0358】

B が、het Ar¹ であり、

【0359】

het Ar¹ が、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）、
（C1-C6 アルコキシ）C1-C6 アルキル、（C1-C6 アルキル SO₂）C1-C6
アルキル、het Cyc^a、および het Cyc^a C1-C6 アルキルから独立
して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、

10

【0360】

R^a および R^b が独立して、H または C1-C6 アルキルであり、

【0361】

het Cyc^a が、N および O から選択される環ヘテロ原子を有する 4～6 員複素環式
環であり、複素環式環が、ハロゲン、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選
択に置換された）、（C1-C6 アルコキシ）C1-C6 アルキル、ジ（C1-C3 ア
ルキル）NCH₂C(=O)-、（C1-C6 アルコキシ）C(=O)-、または（C1
-C6）アルコキシ）CH₂C(=O)- で任意選択に置換されており、

20

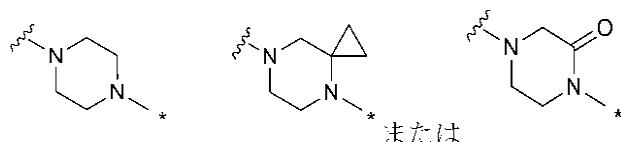
【0362】

D が、het Cyc¹ であり、

【0363】

het Cyc¹ が、

【化 92】



またはであり、

30

【0364】

式中、アスタリスクが、E 基への結合点を示し、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む環への結合点を示し、

【0365】

E が、

【0366】

(a) 水素

【0367】

(d) 1～3 個のフルオロで任意選択に置換された C1-C6 アルキル、

40

【0368】

(e) 1～3 個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシ C1-C6 アルキル、

【0369】

(h) (C1-C6 アルコキシ) ヒドロキシ C1-C6 アルキル、

【0370】

(i) (C1-C6 アルキル) C(=O)- であって、アルキル部分が、1～3 個のフル
オロで任意選択に置換されているか、またはアルキル部分が、R' R' ' N-もしくは
R' R' ' NCH₂- で置換されており、R' および R' ' が独立して H または C1-C
6 アルキルである、(C1-C6 アルキル) C(=O)-、

【0371】

50

(j) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された (ヒドロキシC1-C6アルキル) C(=O)-、

【0372】

(k) (C1-C6アルコキシ) C(=O)-、

【0373】

(l) (C1-C6アルコキシ) (C1-C6アルキル) C(=O)-、

【0374】

(n) Cyc¹、

【0375】

(o) Cyc¹ C(=O)-、

【0376】

(p) Cyc¹ (C1-C6アルキル) C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、フルオロ、C1-C3アルコキシ、およびR^cR^dN-からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、R^cおよびR^dが独立してHまたはC1-C6アルキルである、Cyc¹ (C1-C6アルキル) C(=O)-、

【0377】

(q) hetCyc⁴、

【0378】

(r) hetCyc⁴ C(=O)-、

【0379】

(s) hetCyc⁴ (C1-C6アルキル) C(=O)-、

【0380】

(t) hetCyc⁴ C(=O) C1-C6アルキル-、

【0381】

(w) Ar² C(=O)-、

【0382】

(x) (Ar²) C1-C6アルキル-、

【0383】

(y) (Ar²) ヒドロキシC2-C6アルキル-、

【0384】

(z) Ar² (C1-C6アルキル) C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル (1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、R^eR^fN-、および(R^eR^fN) C1-C3アルキル-からなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、R^eおよびR^fが独立してHもしくはC1-C6アルキルであるか、または当該アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1もしくは2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている、Ar² (C1-C6アルキル) C(=O)-、

【0385】

(aa) hetAr² C(=O)-、

【0386】

(bb) (hetAr²) ヒドロキシC2-C6アルキル-、

【0387】

(cc) hetAr² (C1-C6アルキル) C(=O)-であって、アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、R^eR^fN-、および(R^eR^fN) C1-C3アルキル-からなる群から独立して選択される1もしくは2個の基で任意選択に置換されており、R^eおよびR^fが独立してHまたはC1-C6アルキルであるか、または当該アルキル部分が、NおよびOから独立して選択される1もまたは2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている、hetAr² (C1

10

20

30

40

50

—C₆アルキル) C(=O)—、

【0388】

(dd) R¹R²NC(=O)—、

【0389】

(ee) R¹R²N(C₁—C₆アルキル)C(=O)—であって、アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている、R¹R²N(C₁—C₆アルキル)C(=O)—、

【0390】

(ff) R¹R²NC(=O)C₁—C₆アルキル—、

【0391】

(hh) CH₃SO₂(C₁—C₆アルキル)C(=O)—、

【0392】

(ii)(C₁—C₆アルキル)SO₂—、

【0393】

(jj)(C₃—C₆シクロアルキル)CH₂SO₂—、

【0394】

(kk)hetCyc⁵—SO₂—、

【0395】

(ll)R⁴R⁵NSO₂—、

【0396】

(oo)(hetAr²)C₁—C₆アルキル—、

【0397】

(pp)(hetCyc⁴)C₁—C₆アルキル—、

【0398】

(qq)(C₁—C₆アルコキシ)C₁—C₆アルキル—であって、当該アルコキシ部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されている、(C₁—C₆アルコキシ)C₁—C₆アルキル—、

【0399】

(rr)(C₃—C₆シクロアルコキシ)C₁—C₆アルキル—、

【0400】

(ss)(C₃—C₆シクロアルキル)C₁—C₆アルキル—、

【0401】

(tt)R^gおよびR^hが独立して、HもしくはC₁—C₆アルキルである、(R^gR^hN)C₁—C₆アルキル—、

【0402】

(vv)(C₁—C₆アルキル)SO₂C₁—C₆アルキル—、

【0403】

(ww)(C₁—C₆アルコキシ)C(=O)NHC₁—C₆アルキル—、

【0404】

(yy)(C₃—C₆シクロアルキル)SO₂—であって、当該シクロアルキルが、C₁—C₆アルキルで任意選択に置換されている、(C₃—C₆シクロアルキル)SO₂—、

【0405】

(aaa)(N—(C₁—C₃アルキル)ピリジノニル)C₁—C₆アルキル—、または

【0406】

(bbb)(Ar⁴SO₂)C₁—C₆アルキル—であり、

【0407】

hetCyc¹、Cyc¹、hetCyc⁴、Ar²、hetAr²、R¹、R²、hetCyc⁵、R⁴、R⁵、およびAr⁴が、式Iについて定義されるとおりである。

10

20

30

40

50

【0408】

式 I-B の一実施形態では、A は CN である。

【0409】

式 I-B の一実施形態では、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである。

【0410】

式 I-B の一実施形態では、A は CN であり、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである。

10

【0411】

式 I-B の一実施形態では、E が、(i) (C1-C6 アルキル) C(=O)- であって、アルキル部分が、1～3 個のフルオロで任意選択に置換されているか、またはアルキル部分が、R' R' ' N- もしくは R' R' ' NCH₂- で置換されており、R' および R' ' が独立して H または C1-C6 アルキルである、(C1-C6 アルキル) C(=O)-、(r) het Cyc⁴ が式 I について定義されるとおりである、het Cyc⁴ C(=O)-、(z) Ar² (C1-C6 アルキル) C(=O)- であって、アルキル部分が、OH、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシ C1-C6 アルキル、C1-C6 アルコキシ、R^e R^f N-、および (R^e R^f N) C1-C3 アルキル- からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、R^e および R^f が独立して H もしくは C1-C6 アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6 アルキルで任意選択に置換されており、Ar² が式 I について定義されるとおりである、Ar² (C1-C6 アルキル) C(=O)-、あるいは (oo) het Ar² が式 I について定義されるとおりである、(het Ar²) C1-C6 アルキルである。

20

【0412】

式 I-B の一実施形態では、E が、(i) (C1-C6 アルキル) C(=O)- であって、アルキル部分が、1～3 個のフルオロで任意選択に置換されているか、またはアルキル部分が、R' R' ' N- もしくは R' R' ' NCH₂- で置換されており、R' および R' ' が独立して H または C1-C6 アルキルである。

30

【0413】

式 I-B の一実施形態では、A が CN であり、het Ar¹ が、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、E が、(i) (C1-C6 アルキル) C(=O)- であって、アルキル部分が、1～3 個のフルオロで任意選択に置換されているか、またはアルキル部分が、R' R' ' N- もしくは R' R' ' NCH₂- で置換されており、R' および R' ' が独立して H または C1-C6 アルキルである。

【0414】

一実施形態では、E は、(r) het Cyc⁴ が式 I-B について定義されるとおりである、het Cyc⁴ C(=O)- である。

40

【0415】

式 I-B の一実施形態では、A は CN であり、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、E は、(r) het Cyc⁴ が式 I について定義されるとおりである、het Cyc⁴ C(=O)- である。

【0416】

式 I-B の一実施形態では、E は、(z) Ar² (C1-C6 アルキル) C(=O)- であって、アルキル部分が、OH、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシ C1-C6 アルキル、C1-C6 アルコキシ、R^e R^f N-

50

、および $(R^e R^f N) C 1 - C 3$ アルキル-からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して H もしくは $C 1 - C 6$ アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、 $C 1 - C 6$ アルキルで任意選択に置換されており、 Ar^2 が式 I について定義されたとおりである、 $Ar^2 (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) C (=O) -$ である。

【0417】

式 I - B の一実施形態では、A は CN であり、 $het Ar^1$ は、 $C 1 - C 6$ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、E は、 $(z) Ar^2 (C 1 - C 6$ 10
アルキル) $C (=O) -$ であって、アルキル部分が、OH、 $C 1 - C 6$ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシ $C 1 - C 6$ アルキル、 $C 1 - C 6$ アルコキシ、 $R^e R^f N -$ 、および $(R^e R^f N) C 1 - C 3$ アルキル-からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して H もしくは $C 1 - C 6$ アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、 $C 1 - C 6$ アルキルで任意選択に置換されており、 Ar^2 が式 I について定義されたとおりである、 $Ar^2 (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) C (=O) -$ である。

【0418】

一実施形態では、E は、 $(oo) het Ar^2$ が式 I - B について定義されたとおりである、 $(het Ar^2) C 1 - C 6$ アルキルである。 20

【0419】

式 I - B の一実施形態では、A は CN であり、 $het Ar^1$ は、 $C 1 - C 6$ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、E は、 $(oo) (het Ar^2) C 1 - C 6$ 20
アルキル-であり、 $het Cyc^a$ および $het Ar^2$ が式 I について定義されたとおりである、 $(het Ar^2) C 1 - C 6$ アルキル-である。

【0420】

一実施形態では、式 I は、式 I - C の化合物を含み、式中、 30

【0421】

X^1 が N であり、 X^2 、 X^3 、および X^4 の各々が、CH であり、

【0422】

A が CN であり、

【0423】

B が、 $het Ar^1$ であり、

【0424】

$het Ar^1$ が、 $C 1 - C 6$ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、 $(C 1 - C 6 \text{ アルコキシ}) C 1 - C 6$ アルキル-、 $(C 1 - C 6 \text{ アルキル } SO_2) C 1 - C 6$ 40
アルキル-、 $het Cyc^a$ 、および $het Cyc^a C 1 - C 6$ アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、

【0425】

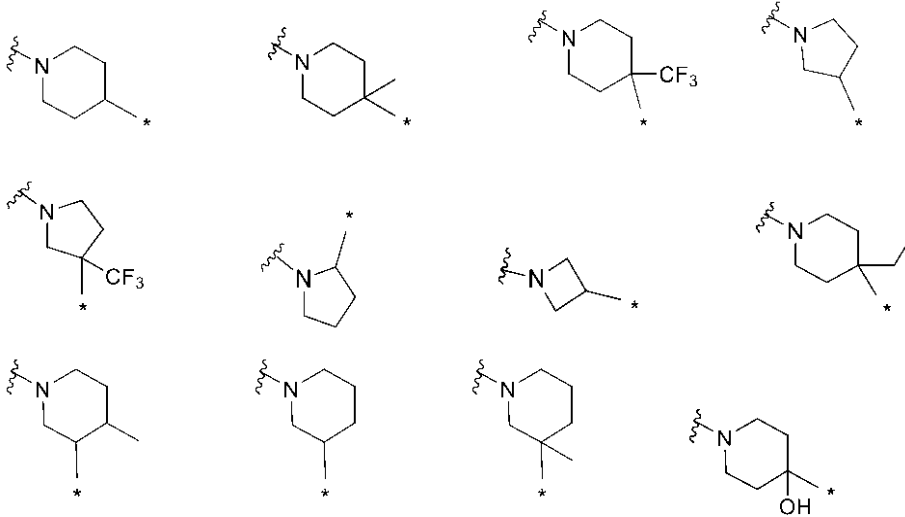
R^a および R^b が独立して、H または $C 1 - C 6$ アルキルであり、

【0426】

$het Cyc^a$ が、N および O から選択される環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、複素環式環が、ハロゲン、 $C 1 - C 6$ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、 $(C 1 - C 6 \text{ アルコキシ}) C 1 - C 6$ アルキル-、ジ $(C 1 - C 3 \text{ アルキル}) NCH_2 C (=O) -$ 、 $(C 1 - C 6 \text{ アルコキシ}) C (=O) -$ 、または $(C 1 - C 6) \text{ アルコキシ}) CH_2 C (=O) -$ で任意選択に置換されており、

【0427】

Dが、 het Cyc^1 であり、
 【0428】
 het Cyc^1 が、以下であり、
 【化93】



10

20

【0429】

式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む環への結合点を示し、

【0430】

Eが、

【0431】

(a) 水素

【0432】

(b) OH、

30

【0433】

(c) R' が、HまたはC1-C6アルキルであり、 R'' がH、C1-C6アルキル、またはフェニルであり、nが、0または1である、 $R'R''N(CH_2)_n-$ 、

【0434】

(f) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルコキシ、

【0435】

(g) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルコキシ-

、

【0436】

(k) (C1-C6アルコキシ)C(=O)-、

40

【0437】

(m) HC(=O)-、

【0438】

(r) het Cyc^4 C(=O)-、

【0439】

(u) R^g が、HまたはC1-C6アルキルである、 het Cyc^4 C(=O)NR^g-、

【0440】

(v) Ar²、

【0441】

50

- (x) (Ar²) C₁ - C₆ アルキル -、
 【0442】
 (dd) R¹ R² NC (=O) -、
 【0443】
 (ff) R¹ R² NC (=O) C₁ - C₆ アルキル -、
 【0444】
 (gg) R¹ R² NC (=O) NH -、
 【0445】
 (ll) R⁴ R⁵ NSO₂ -、
 【0446】 10
 (mm) R⁶ C (=O) NH -、
 【0447】
 (nn) hetCyc⁶、
 【0448】
 (oo) (hetAr²) C₁ - C₆ アルキル -、
 【0449】
 (tt) R^g および R^h が独立して、H もしくは C₁ - C₆ アルキル である、(R^g R^h N) C₁ - C₆ アルキル -、
 【0450】
 (uu) Ar² - O -、または 20
 【0451】
 (ccc) hetAr² - O - であり、
 【0452】
 hetCyc⁴、Ar²、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、hetCyc⁶、および hetAr² が、式 I について定義されるとおりである。
 【0453】
 式 I - C の一実施形態では、A は CN である。
 【0454】
 式 I - C の一実施形態では、hetAr¹ は、C₁ - C₆ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリル である。 30
 【0455】
 式 I - C の一実施形態では、A は CN であり、hetAr¹ は、C₁ - C₆ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリル である。
 【0456】
 式 I - C の一実施形態では、E は、(x) (Ar²) C₁ - C₆ アルキル -、(mm) R⁶ C (=O) NH -、または (ccc) hetAr² - O - である。
 【0457】
 式 I - C の一実施形態では、A は CN であり、hetAr¹ は、C₁ - C₆ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリル であり、E は (x) (Ar²) C₁ - C₆ アルキル - である。 40
 【0458】
 式 I - C の一実施形態では、A は CN であり、hetAr¹ は、C₁ - C₆ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリル であり、E は (mm) R⁶ C (=O) NH - である。
 【0459】
 式 I - C の一実施形態では、A は CN であり、hetAr¹ は、C₁ - C₆ アルキル (50

1～3個のフルオロで任意選択に置換された)からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、Eは(c c c) h e t A r ² - O - である。

【0460】

一実施形態では、式Iは、式I-Dの化合物を含み、式中、

【0461】

X¹がNであり、X²、X³、およびX⁴の各々が、CHであり、

【0462】

AがCNであり、

【0463】

Bが、h e t A r ¹であり、

【0464】

h e t A r ¹が、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、(C1-C6アルキルSO₂)C1-C6アルキル、h e t C y c ^a、およびh e t C y c ^a C1-C6アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、

【0465】

R^aおよびR^bが独立して、HまたはC1-C6アルキルであり、

【0466】

h e t C y c ^aが、NおよびOから選択される環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、複素環式環が、ハロゲン、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、ジ(C1-C3アルキル)NCH₂C(=O)-、(C1-C6アルコキシ)C(=O)-、または(C1-C6)アルコキシ)CH₂C(=O)-で任意選択に置換されており、

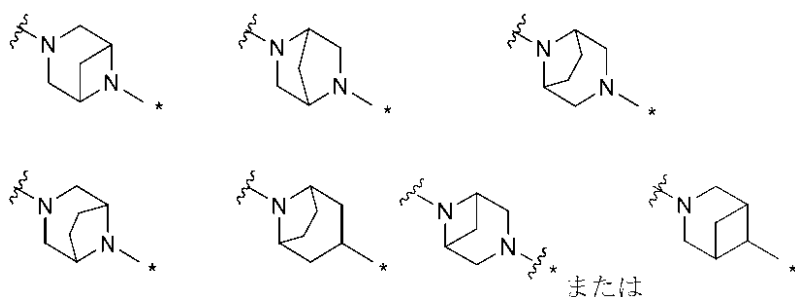
【0467】

Dが、h e t C y c ²であり、

【0468】

h e t C y c ²が、

【化94】



またはであり、

式中、アスタリスクが、E基への結合点を示し、波線が、X¹、X²、X³、およびX⁴を含む環への結合点を示し、

【0469】

Eが、

【0470】

(a) 水素

【0471】

(c) R'が、HまたはC1-C6アルキルであり、R''がH、C1-C6アルキル、またはフェニルであり、nが、0または1である、R'R''N(CH₂)_n-、

【0472】

(mm) R⁶C(=O)NH-、または

10

20

30

40

50

【0473】

(oo) het Ar² C1-C6アルキル、

【0474】

het Ar² が、N、O、およびSから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、または1～2個の環窒素原子を有する9～10員二環式ヘテロアリール環であり、het Ar² が、ハロゲン、C1-C6アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、C1-C6アルコキシ（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシC1-C6アルキル、（C3-C6）シクロアルキル、（C1-C6アルコキシ）C1-C6アルキル、CN、ならびにR'およびR''が独立して、HまたはC1-C3アルキルである、R'R''N-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

10

【0475】

R⁶ が、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、（C1-C6アルコキシ）C1-C6アルキル、フェニル、またはhet Cyc⁸であり、

【0476】

het Cyc⁸ が、OおよびNから選択される環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環であり、複素環式環が、C1-C6アルキルで任意選択に置換されている。

【0477】

式I-Dの一実施形態では、Aは、CNである。

20

【0478】

式I-Dの一実施形態では、het Ar¹ は、C1-C6アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである。

【0479】

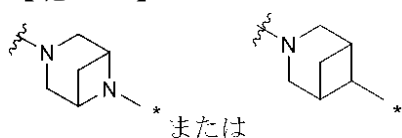
式I-Dの一実施形態では、AはCNであり、het Ar¹ は、C1-C6アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである。

【0480】

式I-Dの一実施形態では、het Cyc² は、

30

【化95】

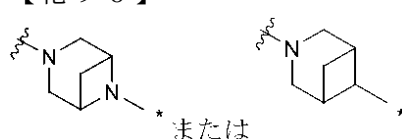


またはである。

【0481】

式I-Dの一実施形態では、Aは、CNであり、het Cyc² は、

【化96】



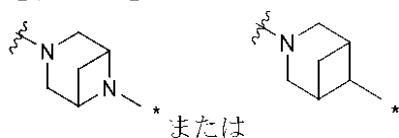
またはである。

【0482】

式I-Dの一実施形態では、AはCNであり、het Ar¹ は、C1-C6アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、het Cyc² は、

40

【化 97】



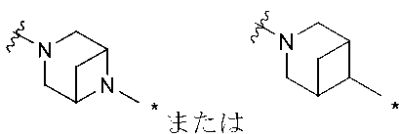
またはである。

【0483】

式 I-D の一実施形態では、A は CN であり、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、het Cyc² は、

10

【化 98】



またはであり、

【0484】

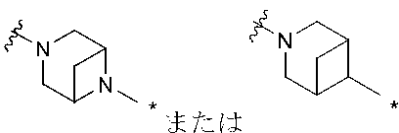
E は (a) 水素である。

【0485】

式 I-D の一実施形態では、A は CN であり、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、het Cyc² は、

20

【化 99】



またはであり、

【0486】

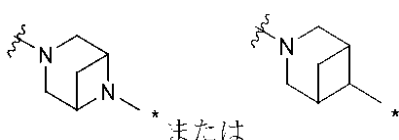
E は、(c) R' が、H または C1-C6 アルキルであり、R'' が、H、C1-C6 アルキル、またはフェニルであり、n が、0 または 1 である、R'R''N(CH₂)_n である。

30

【0487】

式 I-D の一実施形態では、A は CN であり、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、het Cyc² は、

【化 100】



またはであり、

【0488】

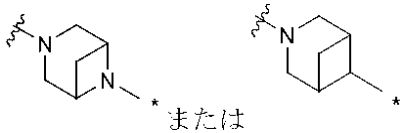
E は、(mm) R⁶C(=O)NH- である。

【0489】

式 I-D の一実施形態では、A は CN であり、het Ar¹ は、C1-C6 アルキル（1～3 個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、het Cyc² は、

40

【化 1 0 1】



またはであり、

【0 4 9 0】

E は、(o o) h e t A r ² C 1 - C 6 アルキルである。

【0 4 9 1】

本明細書に提供されるある特定の化合物は、1つ以上の不斉中心を含むことがあり、したがって、ラセミ混合物異性体の混合物中で、または鏡像異性的に純粋な形態で調製および単離され得ることが理解されよう。

10

【0 4 9 2】

式 I の化合物またはそれらの塩が溶媒和物の形態で単離することができ、したがって任意のそのような溶媒和物が本発明の範囲内に含まれることがさらに理解されよう。例えば、式 I の化合物およびそれらの塩は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との非溶媒和形態および溶媒和形態で存在することができる。

【0 4 9 3】

式 I の化合物は、その薬学的に許容される塩を含む。さらに、式 I の化合物はまた、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、式 I の化合物を調製および／もしくは精製するための、ならびに／または式 I の化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用であり得るような化合物の他の塩も含む。塩の非限定的な例としては、式 I の化合物のモノクロリド、ジクロリド、トリフルオロ酢酸、およびジートリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

20

【0 4 9 4】

一実施形態では、式 I の化合物は、実施例 1 ～ 1 2 1 の化合物、ならびにそれらの立体異性体および薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。一実施形態では、実施例 1 ～ 1 2 1 の化合物は、遊離塩基形態である。一実施形態では、実施例 1 ～ 1 2 1 の化合物は、モノクロリド、ジクロリド、トリフルオロ酢酸、およびジートリフルオロ酢酸塩である。

30

【0 4 9 5】

「薬学的に許容される」という用語は、物質または組成物が製剤を含む他の成分および／またはそれを用いて治療される患者と化学的および／または毒物学的に適合性があることを示す。

【0 4 9 6】

本明細書に提供される化合物はまた、そのような化合物を構成する1つ以上の原子において、不自然な割合の原子同位体を含んでもよい。すなわち、具体的には、式 I による化合物に関して言及されるとき、原子は、天然に存在するかまたは合成的に生成された、天然存在量でまたは同位体濃縮形態での、その原子の全ての同位体および同位体混合物を含む。例えば、水素が言及されるとき、それは、¹H、²H、³Hまたはそれらの混合物を指すと理解され、炭素が言及されるとき、それは、¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴Cまたはそれらの混合物を指すと理解され、窒素が言及されるとき、それは、¹³N、¹⁴N、¹⁵Nまたはそれらの混合物を指すと理解され、酸素が言及されるとき、それは、¹⁴O、¹⁵O、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸Oまたはそれらの混合物を指すと理解され、フルオロが言及されるとき、それは、¹⁸F、¹⁹Fまたはそれらの混合物を指すと理解される。したがって、本明細書に提供される化合物はまた、1つ以上の非放射性原子がその放射性濃縮同位体のうちの1つで置き換えられている、放射性化合物を含む、1つ以上の原子の1つ以上の同位体を有する化合物も含む。放射性標識化合物は、治療剤（例えば癌治療剤）、研究用試薬（例えばアッセイ試薬）、および診断薬（例えばインビボの造影剤）として有用である。本明細書に提供される化合物の全ての同位体変化は、放射性か否かに関わら

40

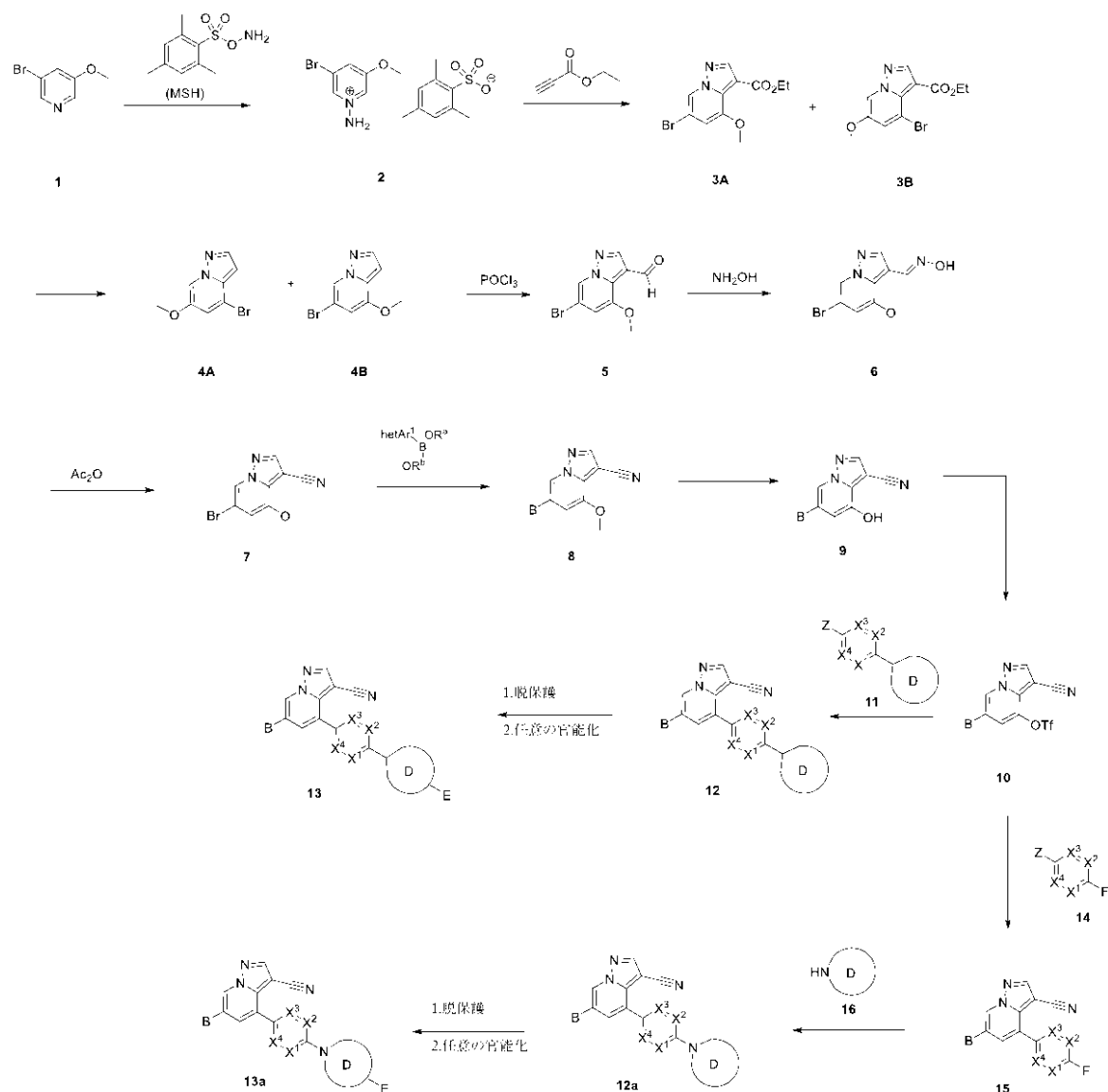
50

ず、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

【0497】

例示的な目的のために、スキーム1～4は、本明細書に提供される化合物および重要な中間体を調製するための一般的な方法を示す。個々の反応工程のより詳細な説明については、以下の実施例の節を参照されたい。当業者は、他の合成経路が本発明の化合物を合成するために使用され得ることを認識するであろう。特定の出発物質および試薬が、スキームに示され、以下に論じられているが、他の出発物質および試薬が容易に置換され、種々の誘導体および／または反応条件を提供し得る。さらに、下記の方法によって調製される多くの化合物は、当業者に周知の簡便な化学を使用して、この開示の観点から、さらに改変され得る。

【化102】



【0498】

スキーム1は、化合物13の合成の一般スキームを示し、AがCNであり、B、X¹、X²、X³、X⁴、およびEが、式Iについて定義されるとおりであり、D環が、式IのhetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、またはhetCyc⁹化合物13a

の合成について定義されるとおりであり、AがCNであり、Dは、D環が、D環中の環窒素原子を介してX¹、X²、X³、X⁴、およびX⁴によって定義される環に結合していることを条件として、式Iについて定義されるとおりであり、X¹、X²、X³、X⁴（X¹およびX²の少なくとも一方が窒素であることを条件とする）、ならびにB、X³、X⁴、およびEが、式Iに定義されるとおりである。

【0499】

化合物2は、MSH試薬を市販の3-ブロモ-5-メトキシピリジンで処理することによって得られる。アミノ化試薬であるO-メシチルスルホニルヒドロキシルアミン（MSH）は、Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13 (2), 263-267に記載されるように、調製してもよい。化合物2をエチルプロピオレートと反応させて、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン 化合物3Aおよび3Bの混合物を得ることができ、それらは典型的には、約2:1~9:1の比で得られる。化合物3Aおよび3Bの混合物を、48% HBrを用いて高温で処理し、続いて、再結晶またはクロマトグラフィー精製して、副異性体として化合物4A、および主要異性体として化合物4Bを単離することができる。

10

【0500】

単離された化合物4Bは、POCl₃を用いてホルミル基で官能化し、続いて精製によって化合物5を提供し得る。化合物5のホルミル基は、NH₂OHを用いてオキシム基に変換して、化合物6を得ることができる。化合物6のオキシム基は、無水酢酸を用いてニトリル基に変換して、化合物7を得ることができる。B基は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中のPd₂(dba)₃、X-Phos、およびNa₂CO₃の存在下でのリガンド）を用いて、式hetAr¹-B(OR^a)(OR^b)を有する対応するボロン酸エステルで化合物7を処理することによって導入され得、hetAr¹が、式Iに定義されるとおりであり、R^aおよびR^bが、Hまたは(1-6C)アルキルであるか、またはR^aおよびR^bが、それらが結合している原子と一緒に、(C1-C3アルキル)から選択される1~4個の置換基で任意選択に置換された5~6員環を形成して、Bが式Iに定義されるとおりのhetAr¹である化合物8を提供する。化合物8のメトキシ基は、化合物8を三塩化アルミニウムで処理して、化合物9を提供することによって、ヒドロキシ基に変換することができる。化合物9の遊離ヒドロキシ基は、化合物9をトリフレート化試薬、例えば1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドで処理することによってトリフレート基に変換して化合物10を提供し得る。化合物12は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中のPd₂(dba)₃、X-Phos、およびNa₂CO₃の存在下でのリガンド）を用いて、化合物10を対応するボロン酸エステル化合物11とカップリングすることによって調製され得、Zが-B(OR^a)(OR^b)であり、R^aおよびR^bがHまたは(1-6C)アルキルであるか、またはR^aおよびR^bが、それらが結合している原子と一緒に、(C1-C3アルキル)から選択される1~4個の置換基で任意選択に置換された5~6員環を形成し、化合物11のD環が置換されていない環窒素原子を含む場合、窒素原子はカップリングの前に適切なアミノ保護基によって保護されている。存在する場合、化合物12のD環上の保護基は、標準条件下で除去して（例えば、Boc保護基は、化合物12を酸性条件、例えばHClを用いて、処理することによって除去することができる）、EがHである化合物13を提供し得る。代替的には、脱保護されたD環は、以下に説明されるような標準条件下で官能化されてE基を導入し得、EがHではないことを除き、Eが式Iに定義されるとおりである化合物13を提供し得る。

20

30

40

【0501】

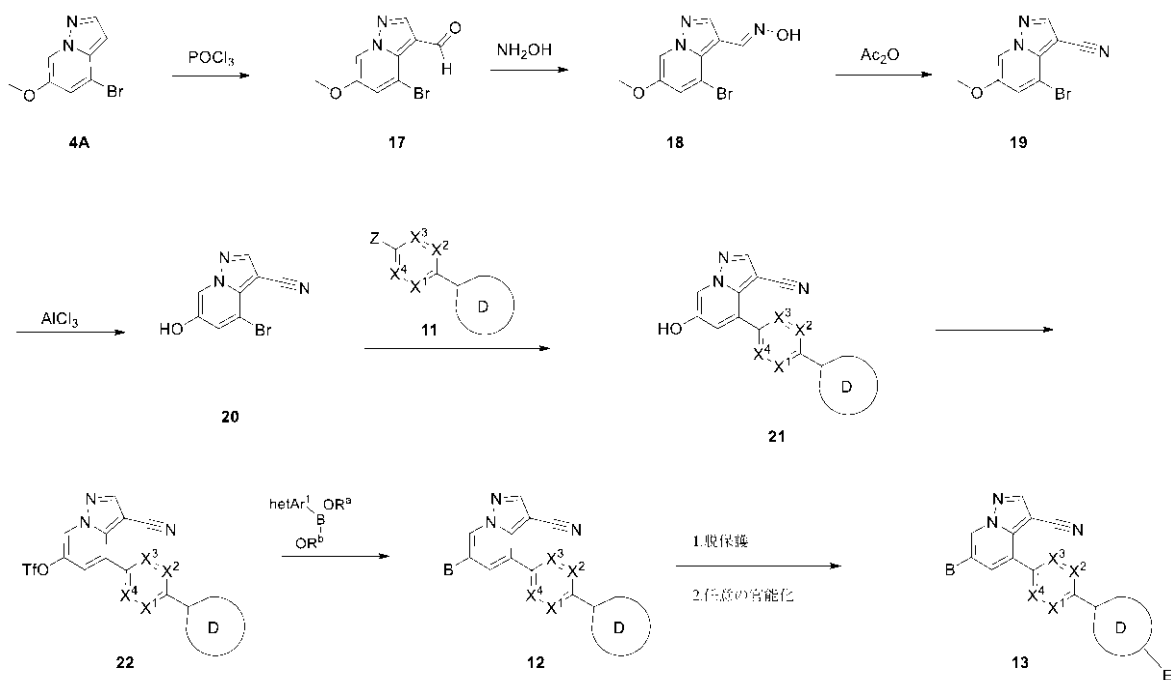
代替的には、化合物10を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基

50

、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および Na_2CO_3 の存在下でのリガンド)を用いて、化合物 14 とカップリングすることによって化合物 15 を提供し得る。化合物 15 を、適切な $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 条件下 (例えば、任意選択に、 K_2CO_3 などの塩基の存在下および高温で) で化合物 16 と反応させて、化合物 12a を提供し得、化合物 16 の D 環が、第二の置換されていない環窒素原子を含む場合、第二の窒素原子は、カップリングの前に適切なアミン保護基で保護されている。存在する場合、化合物 12a の環 D 環上の保護基を、標準条件下で除去して (例えば、Boc 基は、化合物 12a を酸性条件、例えば HCl に処理することによって除去することができる)、E が H である化合物 13a を提供し得る。代替的には、脱保護された D 環は、以下に説明されるような標準条件下で官能化されて E 基を導入し得、E が H ではないことを除き、E が式 I に定義されるとおりである化合物 13a を提供し得る。

10

【化 103】



20

30

スキーム 2

【0502】

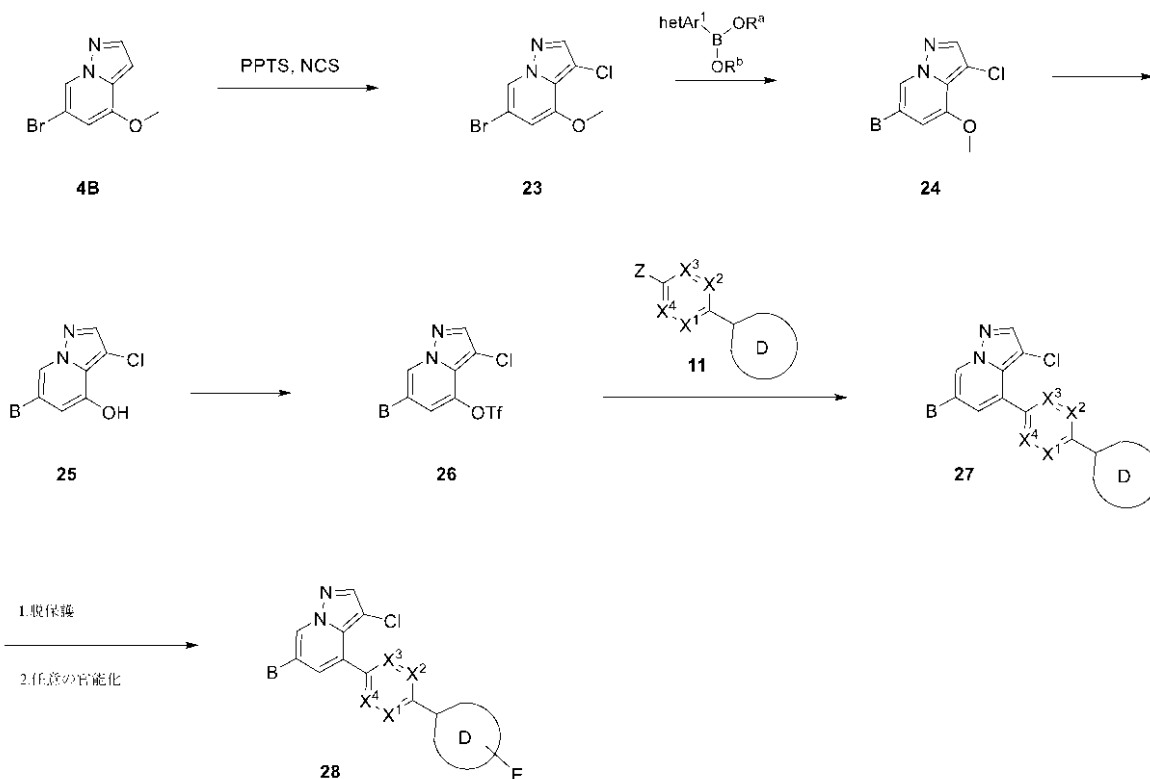
スキーム 2 は、化合物 13 の合成の代替的経路を示し、A が CN であり、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および E が式 I に定義されるとおりであり、D 環が式 1 の hetCyc^1 、 hetCyc^2 、 hetCyc^3 、または hetCyc^9 に定義されるとおりである。化合物 4A (スキーム 1 のように調製) を、 POCl_3 を用いてホルミル基で官能化して、化合物 17 を提供し得る。ホルミル基を、 NH_2OH を用いてオキシム基に変換して、化合物 18 を提供し得る。オキシム基を、無水酢酸を用いてニトリル基に変換して、化合物 19 を提供し得る。化合物 19 のメトキシ基は、化合物 19 を三塩化アルミニウムで処理して、化合物 20 を提供することによって、ヒドロキシ基に変換することができる。化合物 21 は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件 (例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および Na_2CO_3 の存在下でのリガンド) を用いて、化合物 20 を対応するボロン酸エステル化合物 11 とカップリングすることによって調製され得、Z が $-\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ であり、 R^a および R^b が H または (1-6 C) アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合している原子と一緒にな

40

50

って、(C 1 - C 3 アルキル) から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択に置換された 5 ~ 6 員環を形成し、化合物 1 1 の D 環が置換されていない環窒素原子を含む場合、窒素原子はカップリングの前に適切なアミノ保護基によって保護されている。化合物 2 1 の遊離ヒドロキシ基は、化合物 2 1 をトリフレート化試薬、例えば 1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドで処理することによってトリフレート基に変換して化合物 2 2 を提供し得る。B 基は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件(例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 X-Phos 、および Na_2CO_3 の存在下でのリガンド)を用いて、式 $\text{hetAr}^1-\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ を有する対応するボロン酸エステルで化合物 2 2 を処理することによって導入され得、 hetAr^1 が、式 I に定義されたとおりであり、 R^a および R^b が、H または (1 - 6 C) アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合している原子と一緒に、(C 1 - C 3 アルキル) から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択に置換された 5 ~ 6 員環を形成して、B が式 I に定義されたとおりの hetAr^1 である化合物 1 2 を提供する。存在する場合、化合物 1 2 の D 環上の保護基は、標準条件下で除去して(例えば、Boc 基は、化合物 1 2 を酸性条件、例えば、プロパン-2-オール中の HCl に対して、処理することによって除去することができる)、E が H である化合物 1 3 を提供し得る。代替的には、脱保護された D 環は、以下に説明されるような標準条件下で官能化されて E 基を導入し得、E が H ではないことを除き、E が式 I に定義されたとおりである化合物 1 3 を提供し得る。

【化 1 0 4】



スキーム 3

【0503】

スキーム 3 は、化合物 2 8 の合成の一般スキームを示し、A が C 1 であり、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および E が式 I に定義されたとおりであり、D 環が式 I の hetCyc^1 、 hetCyc^2 、 hetCyc^3 、または hetCyc^9 に定義されたとおりである。化合物 4 B (スキーム 1 のように調製) を、N-クロロスクシンイミドを用いて塩素

10

20

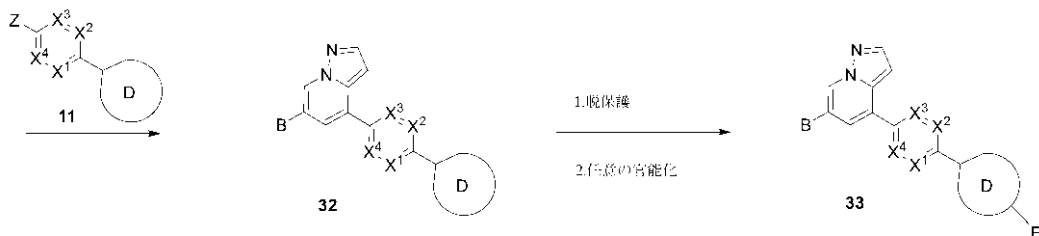
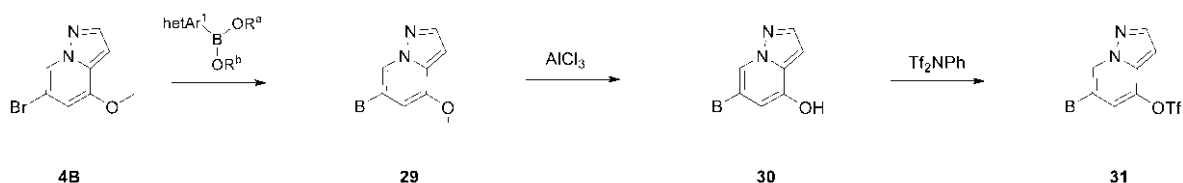
30

40

50

化して、化合物 23 を提供し得る。B 基は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件下（例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および Na_2CO_3 の存在下でのリガンド）で、式 $\text{hetAr}^1-\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ を有する適切なボロン酸エステルで化合物 23 をカップリングすることによって導入され得、 hetAr^1 が、式 I に定義されるとおりであり、 R^a および R^b が、H または (1-6C) アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合している原子と一緒に、(C1-C3 アルキル) から選択される 1~4 個の置換基で任意選択に置換された 5~6 員環を形成して、B が式 I に定義されるとおりの hetAr^1 である化合物 24 を提供する。化合物 24 のメトキシ基は、標準条件化、例えば、化合物 24 を BBr_3 で処理することによって、ヒドロキシ基に変換され得、化合物 25 を産出し得る。化合物 25 の遊離ヒドロキシ基は、塩基の存在下で化合物 25 を適切なトリフレート化試薬、例えば、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドで処理することによってトリフレート基に変換して化合物 26 を提供し得る。化合物 27 は、標準クロスカップリング反応条件下、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および Na_2CO_3 の存在下でのリガンド）を用いて、化合物 26 を対応するボロン酸エステル化合物 11 とカップリングすることによって調製され得、Z が $-\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ であり、 R^a および R^b が H または (1-6C) アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合している原子と一緒に、(C1-C3 アルキル) から選択される 1~4 個の置換基で任意選択に置換された 5~6 員環を形成し、化合物 11 の D 環が置換されていない環窒素原子を含む場合、窒素原子はカップリングの前に適切なアミノ保護基によって保護されている。存在する場合、化合物 27 の D 環上の保護基は、標準条件下で除去して（例えば、Boc 基は、化合物 27 を酸（例えば、プロパン-2-オール中の 5-6 N HCl）で処理することによって除去することができる）、E が H である化合物 28 を提供し得る。代替的には、脱保護された D 環は、以下に説明されるような標準条件下で官能化されて E 基を導入し得、E が H ではないことを除き、E が式 I に定義されるとおりである化合物 28 を提供し得る。

【化 105】



スキーム 4

【0504】

スキーム 4 は、化合物 33 の合成の一般スキームを示し、A が H であり、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、D、および E が式 I に定義されるとおりである。化合物 4B は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件下（例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中の P

d (PPh₃)₄ および Na₂CO₃ の存在下でのリガンド) で、式 het Ar¹ - B (OR^a) (OR^b) を有する適切なボロン酸エステルでカップリングすることによって導入され得、het Ar¹ が、式 I に定義されるとおりであり、R^a および R^b が、H または (1-6C) アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合している原子と一緒に、(C1-C3 アルキル) から選択される 1~4 個の置換基で任意選択に置換された 5~6 員環を形成して、B 基を導入して、B が式 I に定義されるとおりの het Ar¹ である化合物 29 を提供する。化合物 29 のメトキシ基は、化合物 29 を三塩化アルミニウムで処理して、化合物 30 を提供することによって、ヒドロキシ基に変換することができる。化合物 30 の遊離ヒドロキシ基は、塩基の存在下で化合物 33 をトリフレート化試薬、例えば、THF などの適切な溶媒中の 1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドおよび DIEA で処理することによってトリフレート基に変換して化合物 31 を提供し得る。化合物 32 は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件下 (例えば、パラジウム触媒、および任意選択に、無機塩基、例えば、高温でジオキサン中の Pd (PPh₃)₄ および Na₂CO₃ の存在下でのリガンド) で、化合物 31 を化合物 11 とカップリングすることによって調製され得、化合物 11 の D 環が置換されていない環窒素原子を含む場合、窒素原子はカップリングの前に適切なアミノ保護基によって保護されている。存在する場合、化合物 32 の D 環上の保護基は、標準条件下で除去して (例えば、Boc 基は、化合物 32 を酸性条件下、例えば、プロパン-2-オール中の HCl で処理することによって除去することができる)、E が H である化合物 33 を提供し得る。代替的には、脱保護された D 環は、以下に説明されるような標準条件下で官能化されて E 基を導入し得、E が H ではないことを除き、E が式 I に定義されるとおりである化合物 33 を提供し得る。

10

20

【0505】

スキーム 1~4 に記載される化合物 13、13a、28、および 33 のうちのいずれか 1 つの D 環は、官能化して、当業者に周知である標準的な化学を使用して、E が水素以外で式 I に定義される E 基のうちのいずれかである E 基を導入し得る。

【0506】

例えば、アミド誘導体 (例えば、D が het Cyc¹ であり、het Cyc¹ がピペラジニルであり、E が 1~3 個のフルオロで任意選択に置換された (C1-C6 アルキル) C(=O)-、1~3 個のフルオロで任意選択に置換された (ヒドロキシ C1-C6 アルキル) C(=O)-、(C1-C6 アルコキシ) (C1-C6 アルキル) C(=O)-、Cyc¹ C(=O)-、Cyc¹ (C1-C6 アルキル) C(=O)-、het Cyc⁴ (C1-C6 アルキル) C(=O)-、Ar² C(=O)-、Ar² (C1-C6 アルキル) C(=O)- であり、アルキル部分が、OH、C1-C6 アルキル、ヒドロキシ C1-C6 アルキル、(C1-C6) アルコキシ、R^eR^fN-、および (R^eR^fN) C1-C3 アルキル- からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、R^e および R^f が独立して H および C1-C6 アルキルから選択されるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5~6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6 アルキル、het Ar² C(=O)-、または het Ar² (C1-C6 アルキル) C(=O)- で任意選択に置換されており、アルキル部分が、OH、C1-C6 アルキル、ヒドロキシ C1-C6 アルキル、(C1-C6) アルコキシ、R^eR^fN-、および (R^eR^fN) C1-C3 アルキル- からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、R^e および R^f が独立して H または C1-C6 アルキルであるか、または当該アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5~6 員複素環式環で置換されており、複素環式環が、C1-C6 アルキルで任意選択に置換されている) は、脱保護されたアミノ D 環を有する化合物 13 を、従来のアミド結合形成条件を用いて、カルボン酸で処理することによって、例えば、カルボン酸を活性化剤 (例えば、HATU) で処理し、続いて、適切な溶媒 (DMA など) 中の

30

40

50

塩基（例えば、D I E Aなどのアミン塩基）の存在下で脱保護されたアミノD環を有する化合物13を添加して、官能化された化合物13を提供することによって、得ることができる。同じ化学を化合物13a、28、および33で利用して、それぞれ、官能化された化合物13a、28、および33を調製することができる。

【0507】

別の例として、尿素誘導体（例えば、DがhetCyc¹であり、hetCyc¹がピペラジニルであり、EがhetCyc⁴C(=O)ーまたはR¹R²NC(=O)ーである）は、化合物13のD環中で環窒素をD I E Aの存在下でトリホスゲンで最初に活性化し、続いて、第一級または第二級アミン試薬を添加することによって調製されて、官能化された化合物13を提供し得る。同じ化学を化合物13a、28、および33で利用して、それぞれ、官能化された化合物13a、28、および33を調製することができる。

10

【0508】

別の例として、N-アルキル誘導体（例えば、DがhetCyc¹であり、hetCyc¹がピペラジニルであり、Eが、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6アルコキシ)(ヒドロキシC1-C6アルキル)、(Ar²)C1-C6アルキル、(Ar²)ヒドロキシC2-C6アルキル、または(hetAr²)ヒドロキシC2-C6アルキルである）は、EがHである化合物13を、溶媒中周囲温度または高温でD I E Aなどの塩基の存在下で臭化アルキル、塩化アルキル、またはエポキシドで処理することによって調製されて、官能化された化合物13を提供し得る。同じ化学を化合物13a、28、および33で利用して、それぞれ、官能化された化合物13a、28、および33を調製することができる。

20

【0509】

別の例として、スルホンアミド誘導体は、適切な溶媒中、アミン塩基（トリエチルアミンなど）などの塩基の存在下で、EがHである化合物13を適切な塩化スルホニルで処理することによって調製されて、官能化された化合物13を提供し得る。同じ化学を化合物13a、28、および33で利用して、それぞれ、官能化された化合物13a、28、および33を調製することができる。

【0510】

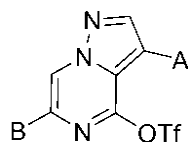
本明細書に定義される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

30

【0511】

(a) EがHであり、A、B、X¹、X²、X³、X⁴、およびDが、式Iに定義されたとおりである、式Iの化合物については、以下の式を有する対応する化合物であって、

【化106】

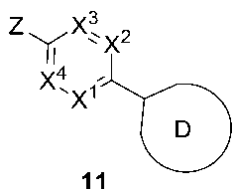


【0512】

式中、AおよびBが、式Iに定義されたとおりである、対応する化合物を、式11を有する対応する化合物であって、

40

【化107】



11

【0513】

50

式中、Zが、 $-B(OR^a)(OR^b)$ であり、 R^a および R^b が、Hまたは(1-6 C)アルキルであるか、または R^a および R^b が、それらが結合する原子と一緒に、(C1-C3アルキル)から選択される1~4個の置換基で任意選択に置換された5~6員環を形成する場合、

【化108】



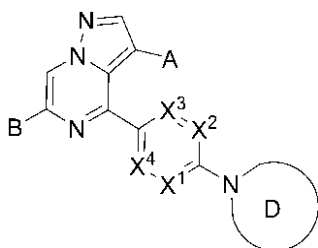
環は、式IのhetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、またはhetCyc⁹に定義されたとおりであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、式Iに定義されたとおりであり、式11を有する化合物と、パラジウム触媒および任意選択にリガンドの存在下、ならびに塩基の存在下でカップリングし、続いて、存在する場合にD環上の保護基を除去すること、あるいは

10

【0514】

(b) Eが水素ではないことを除いて、A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、D、およびEが、式Iについて定義されたとおりである、式Iの化合物については、以下の式を有する対応する化合物であって、

【化109】

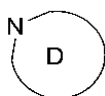


20

【0515】

式中、

【化110】



30

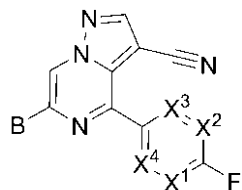
部分が、式IのhetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、またはhetCyc⁹について定義されたとおりであり、A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、式Iに定義されたとおりである、対応する化合物を、官能化させること、あるいは

【0516】

(c) AがCNであり、Dは、D環が、D環中の窒素原子を介して X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 によって定義される環に結合していることを条件として、式Iで定義されたとおりであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 (X^1 および X^2 の少なくとも一方が窒素であることを条件とする)、およびEが、式Iに定義されたとおりである、式Iの化合物については、式15の対応する化合物であって、

40

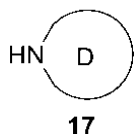
【化111】



【0517】

式中、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、 X^1 および X^2 の少なくとも一方は窒素であることを条件として、式Iに定義されたとおりである、式17の対応する化合物であって、

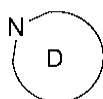
【化112】



10

【0518】

【化113】



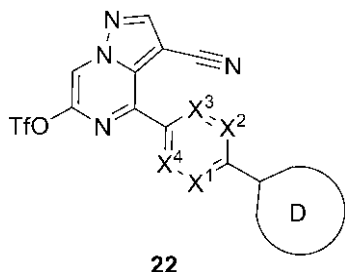
環が、式IのhetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、またはhetCyc⁹に定義されたとおりである、式17の対応する化合物と、塩基の存在下で反応させること、あるいは

【0519】

(d) AがCNであり、EがHであり、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、およびDが、式Iに定義されたとおりである、式Iに記載の化合物については、式22の対応する化合物であって、

20

【化114】

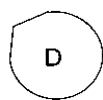


30

【0520】

式中、

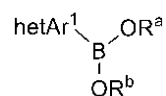
【化115】



部分は、請求項1のhetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、もしくはhetCyc⁹に定義されたとおりであり、A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、式Iに定義されたとおりであり、以下の式を有する対応する化合物であって、

40

【化116】



【0521】

hetAr¹が、式Iに定義されたとおりであり、R^aおよびR^bが、Hまたは(1-6C)アルキルであるか、またはR^aおよびR^bが、それらが結合している原子と一緒に、(C1-C3アルキル)から選択される1~4個の置換基で任意選択に置換され

50

た5～6員環を形成する、対応する化合物と、パラジウム触媒および任意選択にリガンドの存在下、ならびに塩基の存在下で反応させることと、

【0522】

いかなる保護基も除去することと、任意選択に、その薬学的に許容される塩を形成することと、を含む。

【0523】

プロセス(a)および(d)を参照すると、好適なパラジウム触媒には、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、および $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ が挙げられる。好適なリガンドには、 $X-PHOS(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル)$ 、 $DIPHOS(1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)$ 、または $rac-BINAP(ラセミー-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル)$ が挙げられる。塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、水酸化物、アルコキシド、または酢酸塩、例えば炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、または酢酸カリウムであり得る。好都合な溶媒には、エーテル(例えばテトラヒドロフランまたはp-ジオキサン)、トルエン、DMF、またはDMEなどの非プロトン性溶媒が挙げられる。反応は、周囲温度から120℃、例えば80から110℃の範囲の温度で好都合に行われ得る。

10

【0524】

試験化合物がRET阻害剤として作用する能力は、実施例Aに記載のアッセイによって実証することができる。IC₅₀値を表5に示す。

20

【0525】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、強力かつ選択的なRET阻害を呈する。例えば、本明細書に提供される化合物は、野生型RETに対してナノモル効果を示し、例えば、KIF5B-RET融合、G810RおよびG810S ATP裂け目前段またはリンカー変異、M918Tキナーゼドメイン、ならびにV804M、V804L、およびV804Eゲートキーパー変異を含み、関連キナーゼに対して最小限の活性を有する、RET変異体を選択する。

【0526】

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

30

【0527】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼよりもRETキナーゼに対して少なくとも30倍の選択性を呈する。例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼを上回るRETキナーゼに対して少なくとも40倍の選択性、少なくとも50倍の選択性、少なくとも60倍の選択性、少なくとも70倍の選択性、少なくとも80倍の選択性、少なくとも90倍の選択性、少なくとも100倍の選択性、少なくとも200倍の選択性、少なくとも300倍の選択性、少なくとも400倍の選択性、少なくとも500倍の選択性、少なくとも600倍の選択性、少なくとも700倍の選択性、少なくとも800倍の選択性、少なくとも900倍の選択性、または少なくとも1000倍の選択性を示す。いくつかの実施形態では、別のキナーゼを上回るRETキナーゼに対する選択性は、細胞アッセイ(例えば、本明細書に提供される細胞アッセイ)において測定される。

40

【0528】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、KDRキナーゼ(例えば、VEGFR2)を上回るRETキナーゼに対する選択性を呈し得る。いくつかの実施形態では、KDRキナーゼを上回るRETキナーゼに対する選択性は、活性化変異またはRETキナーゼ阻害剤耐性変異(例えば、ゲートキーパー変異体)を含むRET遺伝子によっ

50

てコードされる R E T キナーゼの効果を失うことなく観察される。いくつかの実施形態では、K I F 5 B-R E T の阻害と比較したときの K D R キナーゼを上回る選択性は、少なくとも 10 倍（例えば、少なくとも 40 倍の選択性、少なくとも 50 倍の選択性、少なくとも 60 倍の選択性、少なくとも 70 倍の選択性、少なくとも 80 倍の選択性、少なくとも 90 倍の選択性、少なくとも 100 倍の選択性、少なくとも 150 倍の選択性、少なくとも 200 倍の選択性、少なくとも 250 倍の選択性、少なくとも 300 倍の選択性、少なくとも 350 倍の選択性、または少なくとも 400 倍の選択性）である（すなわち、化合物は、K D R よりも K I F 5 B-R E T に対してより強力であった）。いくつかの実施形態では、K D R キナーゼを上回る R E T キナーゼに対する選択性は、約 30 倍である。いくつかの実施形態では、K D R キナーゼを上回る R E T キナーゼに対する選択性は、少なくとも 100 倍である。いくつかの実施形態では、K D R キナーゼを上回る R E T キナーゼに対する選択性は、少なくとも 150 倍である。いくつかの実施形態では、K D R キナーゼを上回る R E T キナーゼに対する選択性は、少なくとも 400 倍である。いかなる理論にも拘束されないが、強力な K D R キナーゼ阻害は、R E T を標的とする多標的キナーゼ阻害剤（M K I）の一般的な特徴であると考えられており、そのような化合物で認められる用量制限毒性の源であり得る。

10

【0529】

いくつかの実施形態では、V 8 0 4 M の阻害は、野生型 R E T について観察されたものと類似していた。例えば、V 8 0 4 M の阻害は、野生型 R E T の阻害の約 2 倍以内（例えば、約 5 倍、約 7 倍、約 10 倍）であった（すなわち、化合物は、野生型 R E T および V 8 0 4 M に対して同様に強力であった）。いくつかの実施形態では、別のキナーゼを上回る野生型または V 8 0 4 M R E T キナーゼに対する選択性は、酵素アッセイ（例えば、本明細書に提供されるような酵素アッセイ）において測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、R E T 変異体細胞に対して選択的細胞傷害性を呈する。

20

【0530】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、脳および／または中枢神経系（C N S）浸透を呈する。そのような化合物は、血液脳関門を通過し、脳内の R E T キナーゼおよび／または他の C N S 構造を阻害することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、治療有効量で血液脳関門を通過することができる。例えば、癌（例えば、R E T 関連脳または C N S 癌などの R E T 関連癌）を有する患者の治療は、患者への化合物の投与（例えば、経口投与）を含み得る。いくつかのそのような実施形態では、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍を治療するために有用である。

30

【0531】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、高 G I 吸収、低クリアランス、および薬物-薬物相互作用の可能性が低いことのうちの 1 つ以上を呈する。

【0532】

式 I の化合物は、R E T キナーゼ阻害剤で治療することができる疾患および障害、例えば、R E T 関連疾患および障害、例えば、血液癌および固形腫瘍を含む癌などの増殖性障害、ならびに I B S などの胃腸障害を治療するために有用である。

40

【0533】

本明細書で使用される、「治療する」または「治療」という用語は、治療的または緩和的な手段を指す。有益なまたは所望の臨床結果には、検出可能か検出不能かに関わらず、疾患もしくは障害もしくは状態に関連する症状の全部または一部の緩和、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち悪化しない）状態、疾患の進行の遅延または鈍化、疾患状態（例えば、疾患の 1 つ以上の症状）の改善または緩和、および寛解（r e m i s s i o n）（部分的か全体的にかに関わらない）が挙げられるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長

50

させることを意味する場合がある。

【0534】

本明細書で使用される、「対象」、「個体」、または「患者」という用語は互換的に使用され、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトを含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療および／または予防されるべき疾患または障害の少なくとも1つの症状を経験している、および／または呈している。いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、規制当局により承認された、例えばFDAにより承認された、アッセイまたはキットを使用して決定されるように）RET遺伝子、RETタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常を有する癌（RET関連癌）を有すると同定または診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、（例えば、規制機関により承認されたアッセイまたはキットを使用して決定されるように）RET遺伝子、RETタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常に陽性である腫瘍を有する。対象は、（例えば、規制機関により承認された、例えばFDAにより承認された、アッセイまたはキットを使用して決定されるように）RET遺伝子、RETタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常に陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。対象は、（例えば、規制機関により承認された、例えばFDAにより承認された、キットまたはアッセイを使用するように、腫瘍が同定される場合に）腫瘍が、RET遺伝子、RETタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常を有する対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、RET関連癌を有することが疑われる。いくつかの実施形態では、対象は、対象が、RET遺伝子、RETタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（および任意選択に、臨床記録は、対象が、本明細書に提供される組成物のうちのいずれかで治療されるべきであることを示す）。いくつかの実施形態では、患者は、小児患者である。

【0535】

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

【0536】

ある特定の実施形態では、式Iの化合物は、本明細書に定義される疾患および障害（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、および癌）を予防するために有用である。本明細書で使用される「予防する」という用語は、本明細書に記載される疾患もしくは障害、またはその症状の発症、再発、または拡大の全体的または部分的な予防を意味する。

【0537】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「R E T 関連疾患または障害」は、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ（本明細書において R E T キナーゼタンパク質とも称される）、またはそれらのいずれか（例えば、1 つ以上）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常（例えば、本明細書に記載される、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、R E T キナーゼドメイン、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の種類の内いずれか）に関連するか、またはそれを有する疾患または障害を指す。R E T 関連疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、癌、および過敏性腸症候群（I B S）などの胃腸障害が挙げられる。

【0538】

本明細書で使用される「R E T 関連癌」は、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ（本明細書において R E T キナーゼタンパク質とも称される）、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連するか、またはそれを有する癌を指す。R E T 関連癌の非限定的な例は、本明細書に記載されている。

【0539】

「R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、R E T キナーゼドメイン、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、R E T キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型 R E T タンパク質と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を含む R E T タンパク質の発現をもたらす R E T 遺伝子における変異、野生型 R E T タンパク質と比較して 1 つ以上の点変異を有する R E T タンパク質の発現をもたらす R E T 遺伝子における変異、野生型 R E T タンパク質と比較して少なくとも 1 つの挿入アミノ酸を有する R E T タンパク質の発現をもたらす R E T 遺伝子における変異、細胞内の R E T タンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内の R E T タンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型 R E T タンパク質と比較して R E T タンパク質中で少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を有する R E T タンパク質をもたらす R E T m R N A の代替スプライスバージョン）、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達（例えば、対照非癌性細胞と比較して）に起因する、哺乳動物細胞における野生型 R E T キナーゼの発現の増加（例えば、増加されたレベル）を指す。別の例として、R E T 遺伝子、R E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まない R E T 遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有する R E T タンパク質をコードする R E T 遺伝子における変異であり得る。例えば、R E T 遺伝子、R E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含む R E T の第 1 部分およびパートナータンパク質（すなわち、R E T ではない）の第 2 部分を含有する融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、R E T 遺伝子、R E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ある R E T 遺伝子と別の非 R E T 遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。融合タンパク質の非限定的な例は、表 1 に記載されている。R E T キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表 2 および 2 a に記載されている。R E T キナーゼタンパク質変異（例えば、点変異）のさらなる例は、R E T 阻害剤耐性変異である。R E T 阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表 3 および 4 に記載されている。

【0540】

いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、R E T 遺伝子における活性化変異によって引き起こされ得る（例えば、表 1 に列挙される融合タンパク質のいずれかの発現をもたらす染色体転座を参照されたい）。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、例えば、野生型 R E T キナーゼと比較して、R E T キナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤（M K I）によって阻害に対する耐性を増加した R E T キナーゼの発現をも

たらず遺伝子変異によって引き起こされ得る（例えば、表 3 および 4 中のアミノ酸置換を参照されたい）。表 2 および 2 a に示される例示的な R E T キナーゼ点変異、挿入、ならびに欠失は、活性化変異によって引き起こされ得、かつ／または R E T キナーゼ阻害剤および／もしくはマルチキナーゼ阻害剤（M K I）による阻害に対する耐性を増加した R E T キナーゼの発現をもたらし得る。

【0541】

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

【0542】

「野生型（w i l d t y p e）」または「野生型（w i l d - t y p e）」という用語は、R E T 関連疾患、例えば、R E T 関連癌を有さない（かつ任意選択に、R E T 関連疾患を発症するリスクが高まっていない、および／もしくは R E T 関連疾患を有することが疑われていない）対象において見出されるか、または R E T 関連疾患、例えば、R E T 関連癌を有さない（かつ任意選択に、R E T 関連疾患を発症するリスクが高まっていない、および／もしくは R E T 関連疾患を有することが疑われていない）対象からの細胞もしくは組織において見出される、核酸（例えば、R E T 遺伝子もしくは R E T m R N A）またはタンパク質（例えば、R E T タンパク質）を表す。

【0543】

「規制機関」という用語は、その国での医薬品の医学的使用を承認するためのその国の機関を指す。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬品局（F D A）である。

【0544】

そのような治療を必要とする患者において癌（例えば、R E T 関連癌）を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。例えば、そのような治療を必要とする患者において R E T 関連癌を治療する方法であって、a) R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、または患者からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、b) 治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1 つ以上の融合タンパク質を含む。R E T 遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表 1 に記載されている。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、K I F 5 B - R E T である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現

もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1つ以上のRETキナーゼタンパク質の点変異／挿入を含む。RETキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表2および2aに記載されている。いくつかの実施形態では、RETキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、M918T、M918V、C634W、V804L、およびV804Mからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、i) 実施例1～21、ii) 実施例21～40、iii) 実施例41～49、iv) 実施例50～70、v) 実施例71～90、vi) 実施例91～110、vii) 実施例111～121から選択される。

【0545】

本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、癌（例えば、RET関連癌）は、血液癌である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、癌（例えば、RET関連癌）は、固形腫瘍である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、癌（例えば、RET関連癌）は、固形腫瘍である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、癌（例えば、RET関連癌）は、肺癌（例えば、小細胞肺癌もしくは非小細胞肺癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、もしくは難治性分化型甲状腺癌）、甲状腺腺腫、内分泌腺腫瘍、肺腺癌、細気管支肺細胞癌、多発性内分泌腫瘍2Aもしくは2B型（それぞれMEN2AまたはMEN2B）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、乳癌（mammary cancer）、乳癌（mammary carcinoma）、乳腺腫瘍、結腸直腸癌（例えば、転移性結腸直腸癌）、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、炎症性筋線維芽細胞腫、または子宮頸癌である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、癌（例えば、RET関連癌）は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、青年期癌、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形腫／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性新生物、部位別新生物、新生物、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚血管肉腫、胆管癌、非浸潤性乳管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、卵管癌、骨の線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、生殖細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、胸部新生物、頭頸部新生物、CNS腫瘍、原発性CNS腫瘍、心臓癌、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、睪嚢細胞内腫瘍、睪嚢神経内分泌腫瘍、カボジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭癌、白血病、口唇癌、肝癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫、骨細胞癌、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性扁平上皮癌頸部癌、正中線癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、部位別新生物、新生物、骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、骨髄増殖性新生物、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、肺新生物、肺癌、肺新生物（pulmonary neoplasm）、気道新生物、気管支癌、気管支新生物、口腔癌、口腔癌（oral cavity cancer）、口唇癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、睪嚢癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体癌、形質細胞腫瘍、胸膜肺芽腫、妊娠および乳癌、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、直腸癌、結腸癌、結腸癌新生物、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫昏睡、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織癌、扁平上皮癌、扁平上皮頸部癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、未知の原発癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0546】

いくつかの実施形態では、血液癌（例えば、RET関連癌である血液癌）は、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、および骨髄腫、例えば、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄性白血病（CMML）、慢性好中球性白血病（CNL）、急性未分化白血病（AUL）、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、前リンパ球性白血病（PML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、三重骨髄性異形成（AML / TMD S）を伴うAML、混合系統白血病（MLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）、および多発性骨髄腫（MM）からなる群から選択される。血液癌のさらなる例としては、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板減少症（ET）、および特発性原発性骨髄線維症（IMF / IPF / PMF）などの骨髄増殖性疾患（MPD）が挙げられる。一実施形態では、血液癌（例えば、RET関連癌である血液癌）は、AMLまたはCMMLである。

10

【0547】

いくつかの実施形態では、癌（例えば、RET関連癌）は、固形腫瘍である。固形腫瘍（例えば、RET関連癌である固形腫瘍）の例としては、例えば、甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌）、肺癌（例えば、肺腺癌、小細胞肺癌）、膵臓癌、膵管癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎細胞癌、頭頸部癌、神経芽細胞腫、および黒色腫が挙げられる。例えば、Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186を参照されたい。

20

【0548】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌、甲状腺乳頭癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍2A型または2B型（それぞれ、MEN2AまたはMEN2B）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌からなる群から選択される。

【0549】

いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。

【0550】

式Iの化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物はまた、RET関連癌を治療するためにも有用である。

30

【0551】

したがって、RET関連癌、例えば本明細書中に開示される例示的なRET関連癌のいずれかと診断または同定された患者を治療するための方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書に定義される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【0552】

RETキナーゼ、RET遺伝子、またはそれらのいずれか（例えば、1つ以上）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、腫瘍形成に寄与し得る。例えば、RETキナーゼ、RET遺伝子、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、RETキナーゼ、RET遺伝子、またはRETキナーゼドメインの転座、過剰発現、活性化、増幅、または変異であり得る。転座は、RETキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座を含み得る。例えば、融合タンパク質は、野生型RETタンパク質と比較して増加したキナーゼ活性を有し得る。いくつかの実施形態では、RET遺伝子における変異は、RETリガンド結合部位、細胞外ドメイン、キナーゼドメイン、およびタンパク質に関与する領域における変異を含み得る：タンパク質相互作用および下流のシグナル伝達。いくつかの実施形態では、RET遺伝子における変異（例えば、活性化変異）は、1つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、または10）のアミノ酸置換（例えば、キナーゼドメインにおける1つ以上のアミノ酸置換（例えば、野生型RETタンパク質におけるアミノ酸位置723~1012

40

50

）、ゲートキーパーアミノ酸（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 8 0 4）、P ループ（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 7 3 0～7 3 7）、D F G モチーフ（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 8 9 2～8 9 4）、A T P 裂け目溶媒前端アミノ酸（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 7 5 8、8 1 1、および 8 9 2）、活性化ループ（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 8 9 1～9 1 6）、C ヘリックスおよび C ヘリックスに先行するループ（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 7 6 8～7 8 8）、および／または A T P 結合部位（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 7 3 0～7 3 3、7 3 8、7 5 6、7 5 8、8 0 4、8 0 5、8 0 7、8 1 1、8 8 1、および 8 9 2）を有する R E T キナーゼの発現をもたし得る。いくつかの実施形態では、変異は R E T 遺伝子の遺伝子増幅であり得る。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子における変異（例えば、活性化変異）は、野生型 R E T タンパク質と比較して、少なくとも 1 つのアミノ酸（例えば、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 2、少なくとも 1 4、少なくとも 1 6、少なくとも 1 8、少なくとも 2 0、少なくとも 2 5、少なくとも 3 0、少なくとも 3 5、少なくとも 4 0、少なくとも 4 5、または少なくとも 5 0 個のアミノ酸）を欠乏する R E T キナーゼの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、R E T キナーゼの調節異常は、（例えば、対照非癌細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達による哺乳動物細胞における野生型 R E T キナーゼの発現の増加（例えば、増加されたレベル）であり得る。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子における変異（例えば、活性化変異）は、野生型 R E T タンパク質と比較して、挿入された少なくとも 1 つのアミノ酸（例えば、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 2、少なくとも 1 4、少なくとも 1 6、少なくとも 1 8、少なくとも 2 0、少なくとも 2 5、少なくとも 3 0、少なくとも 3 5、少なくとも 4 0、少なくとも 4 5、または少なくとも 5 0 個のアミノ酸）を有する R E T キナーゼの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、R E T キナーゼの調節異常は、（例えば、対照非癌細胞と比較して）例えば、異常な細胞シグナル伝達および／または調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達による、哺乳動物細胞における野生型 R E T キナーゼの発現の増加（例えば、増加されたレベル）であり得る。他の調節異常は、R E T m R N A スプライスバリエーションを含み得る。いくつかの実施形態では、野生型 R E T タンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型 R E T タンパク質である。

【0553】

いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型 R E T キナーゼの過剰発現（例えば、オートクリン活性化をもたらす）を含む。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、例えばキナーゼドメイン部分またはキナーゼ活性を呈することができる部分を含む、R E T 遺伝子またはその一部を含む染色体部分における過剰発現、活性化、増幅、または変異を含む。

【0554】

いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、R E T 遺伝子融合をもたらす 1 つ以上の染色体転座または逆位を含む。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、発現されたタンパク質が、非 R E T パートナータンパク質由来の残基を含有する融合タンパク質であり、かつ最小の機能的 R E T キナーゼドメインを含む、遺伝子転座の結果である。

【0555】

R E T 融合タンパク質の非限定的な例を、表 1 に示す。

【 0 5 5 6 】

【 表 1 - 1 】

表 1. 例示的な R E T 融合パートナーおよび癌

融合パートナー	非限定的な例示的な R E T 関連癌（複数可）
BCR	慢性骨髄単球性白血病（CMML）
CLIP1	腺癌
KIF5B	NSCLC、卵巣癌、スピッツノイド腫瘍、肺腺癌 ^{3、4、14、28} 、腺扁平上皮癌 ¹⁵
CCDC6(PTC1、D10S170、またはH4とも呼ばれる)	NSCLC、大腸癌、甲状腺乳頭癌、腺癌、肺腺癌、転移性結腸直腸癌 ⁵ 、腺扁平上皮癌 ¹⁵ 、乳癌 ³⁰
PTC1ex9(新規CCDC6転位)	転移性甲状腺乳頭癌 ²
NCOA4(PTC3、ELE1、およびRFGとも呼ばれる)	乳頭状甲状腺癌 ²¹ 、NSCLC、大腸癌、唾液腺癌、転移性結腸直腸癌 ⁵ 、肺腺癌 ¹⁵ 、腺扁平上皮癌 ¹⁵ 、びまん性硬化型バリエーションの甲状腺乳頭癌 ¹⁶ 、乳癌 ³⁰ 、腺房細胞癌 ³² 、乳腺アナログ分泌癌 ³³
TRIM33(PTC7およびRFG7とも呼ばれる)	NSCLC、甲状腺乳頭癌
ERC1(ELKSとも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌、乳癌
FGFR1OP	CMML、続発性急性骨髄性白血病を伴う原発性骨髄線維症
MBD1(PCM1とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
RAB61P2	甲状腺乳頭癌
PRKAR1A(PTC2とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
TRIM24(PTC6とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
KTN1(PTC8とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
GOLGA5(PTC5とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌、スピッツノイド腫瘍
HOOK3	甲状腺乳頭癌
KIAA1468(PTC9およびRFG9とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌、肺腺癌 ^{8、12}
TRIM27(RFPとも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
AKAP13	甲状腺乳頭癌
FKBP15	甲状腺乳頭癌
SPECC1L	甲状腺乳頭癌、甲状腺癌
TBL1XR1	甲状腺乳頭癌、甲状腺癌
CEP55	びまん性胃癌 ⁷
CUX1	肺腺癌
ACBD5	甲状腺乳頭癌
MYH13	甲状腺髄様癌 ¹
未同定	炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 ⁶
PIBF1	細気管支肺細胞癌 ⁹
KIAA1217(SKTとも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌 ^{10、13} 肺腺癌 ¹⁴ NSCLC ¹⁴

10

20

30

40

【表 1 - 2】

融合パートナー	非限定的な例示的なRET 関連癌（複数可）
MPRIIP	NSCLC ¹¹
HRH4-RET	甲状腺癌および／または甲状腺乳頭癌 ¹⁷
Ria-RET	甲状腺癌および／または甲状腺乳頭癌 ¹⁷
RFG8	甲状腺乳頭癌 ¹⁸
FOXP4	肺腺癌 ¹⁹
MYH10	小児筋線維腫症 ²⁰
HTIF1	その他 ²²
TIF1G	その他 ²²
H4L	その他 ²²
PTC4(新規NCO4/ELE1転位)	甲状腺乳頭癌 ²³
FRMD4A	NSCLC ²⁴
SQSTM1	甲状腺乳頭癌 ²⁵
AFAP1L2	甲状腺乳頭癌 ²⁵
AFAP1	NSCLC ³¹
PPFIBP2	甲状腺乳頭癌 ²⁵
EML4	甲状腺乳頭癌 ²⁶
PARD3	NSCLC ²⁷
UVELD	甲状腺乳頭癌 ²⁹
RASGEF1A	乳癌 ³⁰
TEL	インビトロ ³⁴
RUFY1	結腸直腸癌 ³⁵
OLFM4	小腸癌 ³⁶
UEVLD	甲状腺乳頭癌 ²⁹
DLG5	非未分化甲状腺（NAT）癌 ³⁷
RRBP1	結腸癌 ³⁸
ETV6	分泌癌 ³⁹

¹Grubbs et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100: 788-793, 2015。

²Halkova et al., Human Pathology 46:1962-1969, 2015。

³米国特許第9,297,011号。

⁴米国特許第9,216,172号。

⁵Le Rolle et al., Oncotarget. 6(30):28929-37, 2015。

⁶Antonescu et al., Am J Surg Pathol. 39(7):957-67, 2015。

⁷米国特許出願公開第2015/0177246号。

⁸米国特許出願公開第2015/0057335号。

⁹日本国特許出願公開第2015/109806A号。

¹⁰中国特許出願公開第105255927A号。

¹¹Fang, et al. Journal of Thoracic Oncology 11.2(2016):S21-S22。

¹²欧州特許出願公開第EP3037547A1号。

¹³Lee et al., Oncotarget. DOI:10.18632/oncotarget.9137 (印刷前に電子出版), 2016。

10

20

30

40

【表 1－3】

- ¹⁴Saito et al., Cancer Science 107:713-720, 2016.
- ¹⁵Pirker et al., Transl. Lung Cancer Res. 4 (6):797-800, 2015.
- ¹⁶Joung et al., Histopathology 69 (1):45-53, 2016.
- ¹⁷PCT特許出願公開第WO2016/141169号
- ¹⁸Klugbauer et al., Cancer Res., 60 (24):7028-32, 2000.
- ¹⁹Bastien et al., Journal of Molecular Diagnostics, 18 (6):1027, Abstract Number:S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016. 10
- ²⁰Rosenzweig et al., Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.
- ²¹Su et al., PLoS One, 11 (11):e0165596, 2016.
- ²²米国特許第9,487,491号。
- ²³Fugazzola et al., Oncogene, 13 (5):1093-7, 1996.
- ²⁴Velcheti et al., J Thorac Oncol., 12 (2):e15-e16. doi:10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017. 20
- ²⁵Iyama et al., Thyroid, doi:10.1089/thy.2016.0673, 2017.
- ²⁶Demeure et al., World J Surg. 38 (6):1296-305. doi:10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.
- ²⁷Sabari et al., Oncoscience, Advance Publications, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.
- ²⁸米国特許出願公開第2017/0014413号。
- ²⁹Lu et al., Oncotarget, 8 (28):45784-45792, doi:10.18632/oncotarget.17412, 2017.
- ³⁰Hirshfield et al., Cancer Research, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number:P3-07-02. Meeting Info:39th Annual CTRC ACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016. 30
- ³¹Morgensztern et al., Journal of Thoracic Oncology, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number:P1-07-035, Meeting Info:17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016. 40
- ³²Dogan et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract

【表 1 - 4】

Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

³³Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.

³⁴PCT特許出願公開第WO2017/146116号。

³⁵PCT特許出願公開第WO2017/122815号。

³⁶Reeser et al., J. Mol. Diagn., 19 (5): 682-696, doi:10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

³⁷Ibrahimovic et al., Clin. Cancer Res., doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

³⁸Kloosterman et al., Cancer Res., 77 (14): 3814-3822. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

³⁹Skalova et al., Am. J. Surg. Pathol., 42 (2): 234-246 (2018). doi:10.1097/PAS.0000000000000972

10

【0557】

いくつかの実施形態では、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、RETキナーゼにおける1つ以上の欠失（例えば、4位のアミノ酸の欠失）、挿入、または点変異（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、RETキナーゼからの1つ以上の残基の欠失を含み、これはRETキナーゼドメインの構成的活性をもたらす。

20

【0558】

いくつかの実施形態では、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型RETキナーゼと比較して1つ以上のアミノ酸置換、挿入、または欠失を有するRETキナーゼの産生をもたらす、RET遺伝子における少なくとも1つの点変異を含む（例えば、表2に列挙される点変異を参照されたい）。

30

【0559】

【表 2 - 1】

表 2. 活性化 R E T キナーゼタンパク質のアミノ酸置換／挿入／欠失

例示的な R E T アミノ酸置換 ^A	
アミノ酸位置 2	
アミノ酸位置 3	
アミノ酸位置 4	
アミノ酸位置 5	
アミノ酸位置 6	
アミノ酸位置 7	
アミノ酸位置 8	
アミノ酸位置 1 1	
アミノ酸位置 1 2	
アミノ酸位置 1 3	
アミノ酸位置 2 0	
アミノ酸位置 3 2 (例えば、S 3 2 L)	
アミノ酸位置 3 4 (例えば、D 3 4 S)	
アミノ酸位置 4 0 (例えば、L 4 0 P)	
アミノ酸位置 5 6 (例えば、L 5 6 M) ³⁰	
アミノ酸位置 6 4 (例えば、P 6 4 L)	
アミノ酸位置 6 7 (例えば、R 6 7 II)	
アミノ酸位置 1 1 4 (例えば、R 1 1 4 II)	
アミノ酸位置 1 3 6 (例えば、グルタミン酸から終止コドン)	
アミノ酸位置 1 4 5 (例えば、V 1 4 5 G)	
アミノ酸位置 1 8 0 (例えば、アルギニンから終止コドン)	
アミノ酸位置 2 0 0	
アミノ酸位置 2 9 2 (例えば、V 2 9 2 M)	
アミノ酸位置 2 9 4	
アミノ酸位置 3 2 1 (例えば、G 3 2 1 R)	
アミノ酸位置 3 3 0 (例えば、R 3 3 0 Q)	
アミノ酸位置 3 3 8 (例えば、T 3 3 8 I)	
アミノ酸位置 3 6 0 (例えば、R 3 6 0 W)	
アミノ酸位置 3 7 3 (例えば、アラニンからフレームシフト)	
アミノ酸位置 3 9 3 (例えば、F 3 9 3 L)	
アミノ酸位置 4 2 3 (例えば、G 4 2 3 R) ²⁷	
アミノ酸位置 4 3 2	
アミノ酸位置 4 4 6 (例えば、G 4 4 6 R) ²⁸	
Δアミノ酸残基 5 0 5 ~ 5 0 6 (エクソン 7 における 6 塩基対インフレーム生殖細胞系欠失) ³	
アミノ酸位置 5 1 0 (例えば、A 5 1 0 V)	
アミノ酸位置 5 1 1 (例えば、E 5 1 1 K)	
アミノ酸位置 5 1 3 (例えば、G 5 1 3 D) ^{7*}	
アミノ酸位置 5 1 5 (例えば、C 5 1 5 S、C 5 1 5 W ⁴)	
アミノ酸位置 5 2 5 (例えば、R 5 2 5 W) ^{7*}	
アミノ酸位置 5 3 1 (例えば、C 5 3 1 R、または 9 塩基対重複 ²)	
アミノ酸位置 5 3 2 (例えば、重複) ²	
アミノ酸位置 5 3 3 (例えば、G 5 3 3 C、G 5 3 3 S)	
アミノ酸位置 5 5 0 (例えば、G 5 5 0 E)	

10

20

30

40

【表 2 - 2】

例示的な R E T アミノ酸置換 ^A	
アミノ酸位置 591 (例えば、V591I)	
アミノ酸位置 593 (例えば、G593E)	
アミノ酸位置 595 (例えば、E595D および E595A) ¹⁸	
アミノ酸位置 600 (例えば、R600Q)	
アミノ酸位置 602 (例えば、I602V) ⁶	
アミノ酸位置 603 (例えば、K603Q、K603E ²)	
アミノ酸位置 606 (例えば、Y606C)	
アミノ酸位置 609 (例えば、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C690C ³²)	10
アミノ酸 611 位 (例えば、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W)	
アミノ酸位置 616 (例えば、E616Q) ²³	
アミノ酸位置 618 (例えば、C618S、C618Y、C618R、C618Y、C618G、C618F、C618W)	
アミノ酸位置 619 (例えば、F619F)	
アミノ酸位置 620 (例えば、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F)	
アミノ酸位置 623 (例えば、E623K)	
アミノ酸位置 624 (例えば、D624N)	20
アミノ酸位置 630 (例えば、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W)	
アミノ酸位置 631 (例えば、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、)	
アミノ酸位置 632 (例えば、E632K、E632G ^{5、11})	
Δアミノ酸残基 632～633 (エクソン 11 における 6 塩基対インフレーム生殖細胞系欠失) ⁹	
アミノ酸位置 633 (例えば、9 塩基対重複 ²)	
アミノ酸位置 634 (例えば、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、もしくは C634T、または挿入 ELCR ² 、または 12 塩基対重複 ²) (例えば、MTC を引き起こす)	30
アミノ酸位置 635 (例えば、R635G)	
アミノ酸位置 636 (例えば、T636P ² 、T636M ⁴)	
アミノ酸位置 640 (例えば、A640G)	
アミノ酸位置 641 (例えば、A641S、A641T ⁸)	
アミノ酸位置 648 (例えば、V648I)	
アミノ酸位置 649 (例えば、S649L) ²⁸	
アミノ酸位置 664 (例えば、A664D)	
アミノ酸位置 665 (例えば、H665Q)	
アミノ酸位置 666 (例えば、K666E、K666M、K666N、K666R)	
アミノ酸位置 675 (T675T、サイレントヌクレオチド交換) ¹⁸	
アミノ酸位置 686 (例えば、S686N)	
アミノ酸位置 689 (例えば、S689T) ¹⁸	40
アミノ酸位置 691 (例えば、G691S)	
アミノ酸位置 694 (例えば、R694Q)	
アミノ酸位置 700 (例えば、M700L)	

【表 2 - 3】

例示的なRETアミノ酸置換 ^A	
アミノ酸位置706 (例えば、V706M、V706A)	
アミノ酸位置713のサプライズバリエーション (例えば、E713K) ⁶	
アミノ酸位置732 (例えば、E732K) ²⁰	
アミノ酸位置736 (例えば、G736R) ⁶	
アミノ酸位置748 (例えば、G748C)	
アミノ酸位置750 (例えば、A750P)	
アミノ酸位置765 (例えば、S765P)	
アミノ酸位置766 (例えば、P766S、P766M ⁶)	10
アミノ酸位置768 (例えば、E768Q、E768D)	
アミノ酸位置769 (例えば、L769L)	
アミノ酸位置770 (例えば、R770Q)	
アミノ酸位置771 (例えば、D771N)	
アミノ酸位置777 (例えば、N777S)	
アミノ酸位置778 (例えば、V778I)	
アミノ酸位置781 (例えば、Q781R)	
アミノ酸位置788 (例えば、I788I ³²)	
アミノ酸位置790 (例えば、L790F)	
アミノ酸位置791 (例えば、Y791F、Y791N ²⁴)	
アミノ酸位置802	20
アミノ酸位置804 (例えば、V804L ^{15、16} 、V804M ^{15、16} 、V804E ¹²) (例えば、MTCを引き起こす)	
アミノ酸位置805 (例えば、E805K)	
アミノ酸位置804/805 (例えば、V804M/E805K) ¹⁷	
アミノ酸806位 (例えば、Y806F、Y806S ¹² 、Y806G、Y806C ^{2、12、14} 、Y806E ¹⁴ 、Y806H ¹² 、Y806N ¹² 、Y806Y ³²)	
アミノ酸位置810 (例えば、G810R ¹² 、G810S ¹² 、G810A ¹³)	
アミノ酸位置818 (例えば、E818K)	
アミノ酸位置819 (例えば、S819I)	
アミノ酸位置823 (例えば、G823E)	
アミノ酸位置826 (例えば、Y826M、Y826S) ¹⁰	30
アミノ酸位置833 (例えば、R833C)	
アミノ酸位置836 (例えば、S836S) ¹⁹	
アミノ酸位置841 (例えば、P841L、P841P)	
アミノ酸位置843 (例えば、E843D)	
アミノ酸位置844 (例えば、R844W、R844Q、R844L)	
アミノ酸位置848 (例えば、M848T)	
アミノ酸位置852 (例えば、I852M)	
アミノ酸位置865 (例えば、L865V) ¹²	
アミノ酸位置866 (例えば、A866W) ³³	
アミノ酸位置870 (例えば、L870F) ¹²	
アミノ酸位置873 (例えば、R873W)	40
アミノ酸位置876 (例えば、A876V)	
アミノ酸位置881 (例えば、L881V)	
アミノ酸位置882	
アミノ酸位置883 (例えば、A883F、A883S、A883T)	

【表 2 - 4】

例示的なRETアミノ酸置換 ^A	
アミノ酸位置884 (例えば、E884K)	
アミノ酸位置886 (例えば、R886W)	
アミノ酸位置891 (例えば、S891A、S891S ³²)	
アミノ酸位置897 (例えば、R897Q)	
アミノ酸位置898 (例えば、D898V)	
アミノ酸位置900 (例えば、Y900F) ²²	
アミノ酸位置901 (例えば、E901K)	
アミノ酸位置904 (例えば、S904F、S904S、S904C ²)	10
アミノ酸位置905 (例えば、Y905F) ²²	
アミノ酸位置907 (例えば、K907E、K907M)	
アミノ酸位置908 (例えば、R908K)	
アミノ酸位置911 (例えば、G911D)	
アミノ酸位置912 (例えば、R912P、R912Q)	
アミノ酸位置918 (例えば、M918T ² 、M918V、M918L ⁶) (例えば、MTCを引き起こす)	
アミノ酸位置919 (例えば、A919V)	
アミノ酸位置921 (例えば、E921K)	
アミノ酸位置922 (例えば、S922P、S922Y)	
アミノ酸位置930 (例えば、T930M)	20
アミノ酸位置961 (例えば、F961L)	
アミノ酸位置972 (例えば、R972G)	
アミノ酸位置981 (例えば、Y981F) ²²	
アミノ酸位置982 (例えば、R982C)	
アミノ酸位置1009 (例えば、M1009V)	
アミノ酸位置1015 (例えば、Y1015F) ²²	
アミノ酸位置1017 (例えば、D1017N)	
アミノ酸位置1041 (例えば、V1041G)	
アミノ酸位置1064 (例えば、M1064T)	
アミノ酸位置1096 (例えば、Y1096F) ²¹	
アミノ酸位置1109 (例えば、M1109T) ³⁴	30
RET+3 ¹	
(エクソン6および11におけるインフレーム欠失) ²⁵	
(エクソン15における3bpインフレーム欠失) ²⁶	
ヌクレオチド位置2136+2 (例えば、2136+2T>G) ²⁹	
(dc1632 636 ins6) ³¹	
アミノ酸位置791および852 (例えば、Y791F+I852M) ³¹	
アミノ酸位置634および852 (例えば、C634R+I852M) ³¹	

^A示されるRETキナーゼ変異は、例えば、野生型RETキナーゼと比較して、活性化変異であり得、および／またはRETキナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤(MKI)に対するRETキナーゼの耐性の増加を与える。

¹米国特許出願公開第2014/0272951号。

²Krampitz et al., Cancer 120:1920-1931, 2014。

³Latteyer, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 101(3):1016-22, 2016。

10

20

30

40

【表 2－5】

- ⁴Silva, et al. *Endocrine* 49. 2:366 372, 2015。
- ⁵Scollo, et al., *Endocr. J.* 63 (1) :87 91, 2016。
- ⁶Jovanovic, et al., *Prilozi* 36 (1) :93 107, 2015。
- ⁷Qi, et al., *Oncotarget*. 6 (32) :33993 4003, 2015。
*R525WおよびG513Dは、S891Aと組み合わせて作用して発癌活性を高めるために出現する。
- ⁸Kim, et al. *ACTA ENDOCRINOLOGICA BUCHAREST* 11. 2, 189 194, 2015。
- ⁹Cecchirini, et al. *Oncogene*, 14, 2609 2612, 1997。 10
- ¹⁰Karrasch, et al. *Eur. Thyroid J.*, 5 (1) :73 7, 2016。
- ¹¹Scollo et al., *Endocr. J.* 63:87 91, 2016。
- ¹²PCT特許出願公開第WO2016/127074号。
- ¹³Huang et al., *Mol. Cancer Ther.*, 2016 Aug 5. pii:molcanther. 0258. 2016。 [印刷前に電子出版]。
- ¹⁴Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16 (1) :233 41, 2009。
- ¹⁵Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59 (1) :358 73, 2016。 20
- ¹⁶米国特許第8, 629, 135号
- ¹⁷Cranston, et al., *Cancer Res.* 66 (20) :10179 87, 2006。
- ¹⁸Kheiroddin et al., *Clin. Lab.* 62 (5) :871 6, 2016。
- ¹⁹Ceolin et al., *PLoS One*. 11 (2) :e0147840, doi:10. 1371/journal. pone. 0147840, 2016。
- ²⁰Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016。
- ²¹Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 271 (10) :5309 12, 1995。 30
- ²²Kato et al., *Cancer Res.*, 62:2414 22, 2002。
- ²³Grey et al., *Endocrine Pathology*, doi:10. 1007/s12022 016 9451 6, 2016。
- ²⁴De Almeida et al., *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number:SUN 068;98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016 04 Apr 2016。
- ²⁵Vanden et al., *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number:427 PD;41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016 11 Oct 2016。 40

【表 2 - 6】

²⁶Romei et al., European Thyroid Journal (August 2016) Vol. 5, Suppl. Supplement 1, pp. 75; 39

^{1h} Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016 06 Sep 2016。

²⁷Lee et al., Oncotarget, 8 (4) : 6579 6588, doi:10.18632/oncotarget.14172, 2017。

²⁸Zhang et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Suppl. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

²⁹Borecka et al., European Journal of Cancer, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom。

³⁰Corseello et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN 0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, Chicago, IL, USA, June 21 24, 2014。

³¹Gazizova et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT 0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, Chicago, IL, USA, June 21 24, 2014。

³²Sromek et al., Endocr Pathol., doi:10.1007/s12022-017-9487-2, 2017。

³³米国特許出願公開第2017/0267661号。

³⁴Davila et al., Rare Tumors, 2017; 9 (2) : 683 4. doi:10.4081/rt.2017.6834。

10

20

30

【0560】

いくつかの実施形態では、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型RETキナーゼと比較して1つ以上のアミノ酸置換、挿入、または欠失を有するRETキナーゼの産生をもたらす、RET遺伝子における少なくとも1つの点変異を含む（例えば、表2aに列挙される点変異を参照されたい）。

【0561】

【表 3 - 1】

表 2 a 例示的な R E T キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失

例示的な R E T 点変異 ^A	
アミノ酸位置 2 0	
アミノ酸位置 3 2 (例えば、S 3 2 L)	
アミノ酸位置 3 4 (例えば、D 3 4 S)	
アミノ酸位置 4 0 (例えば、L 4 0 P)	
アミノ酸位置 6 4 (例えば、P 6 4 L)	
アミノ酸位置 6 7 (例えば、R 6 7 II)	
アミノ酸位置 1 1 4 (例えば、R 1 1 4 II)	10
アミノ酸位置 1 4 5 (例えば、V 1 4 5 G)	
アミノ酸位置 2 0 0	
アミノ酸位置 2 9 2 (例えば、V 2 9 2 M)	
アミノ酸位置 2 9 4	
アミノ酸位置 3 2 1 (例えば、G 3 2 1 R)	
アミノ酸位置 3 3 0 (例えば、R 3 3 0 Q)	
アミノ酸位置 3 3 8 (例えば、T 3 3 8 I)	
アミノ酸位置 3 6 0 (例えば、R 3 6 0 W)	
アミノ酸位置 3 9 3 (例えば、F 3 9 3 L)	
アミノ酸位置 4 3 2	
Δアミノ酸残基 5 0 5 ~ 5 0 6 (エクソン 7 における 6 塩基対インフレーム生殖細胞系欠失)	20
アミノ酸位置 5 1 0 (例えば、A 5 1 0 V)	
アミノ酸位置 5 1 1 (例えば、E 5 1 1 K)	
アミノ酸位置 5 1 3 (例えば、G 5 1 3 D)	
アミノ酸位置 5 1 5 (例えば、C 5 1 5 S、C 5 1 5 W ⁺)	
アミノ酸位置 5 2 5 (例えば、R 5 2 5 W)	
アミノ酸位置 5 3 1 (例えば、C 5 3 1 R、または 9 塩基対重複)	
アミノ酸位置 5 3 2 (例えば、重複)	
アミノ酸位置 5 3 3 (例えば、G 5 3 3 C、G 5 3 3 S)	
アミノ酸位置 5 5 0 (例えば、G 5 5 0 E)	
アミノ酸位置 5 9 1 (例えば、V 5 9 1 I)	
アミノ酸位置 5 9 3 (例えば、G 5 9 3 E)	30
アミノ酸位置 5 9 5 (例えば、E 5 9 5 D および E 5 9 5 A)	
アミノ酸位置 6 0 0 (例えば、R 6 0 0 Q)	
アミノ酸位置 6 0 2 (例えば、I 6 0 2 V)	
アミノ酸位置 6 0 3 (例えば、K 6 0 3 Q、K 6 0 3 E)	
アミノ酸位置 6 0 6 (例えば、Y 6 0 6 C)	
アミノ酸位置 6 0 9 (例えば、C 6 0 9 Y、C 6 0 9 S、C 6 0 9 G、C 6 0 9 R、C 6 0 9 F、C 6 0 9 W)	
アミノ酸位置 6 1 1 (例えば、C 6 1 1 R、C 6 1 1 S、C 6 1 1 G、C 6 1 1 Y、C 6 1 1 F、C 6 1 1 W)	
アミノ酸位置 6 1 6 (例えば、E 6 1 6 Q)	
アミノ酸位置 6 1 8 (例えば、C 6 1 8 S、C 6 1 8 Y、C 6 1 8 R、C 6 1 8 G、C 6 1 8 F、C 6 1 8 W)	40
アミノ酸位置 6 2 0 (例えば、C 6 2 0 S、C 6 2 0 W、C 6 2 0 R、C 6 2 0 G、C 6 2 0 L、C 6 2 0 Y、C 6 2 0 F)	
アミノ酸位置 6 2 3 (例えば、E 6 2 3 K)	

【表 3 - 2】

例示的な R E T 点変異 ^A	
アミノ酸位置 6 2 4 (例えば、D 6 2 4 N)	
アミノ酸位置 6 3 0 (例えば、C 6 3 0 A、C 6 3 0 R、C 6 3 0 S、C 6 3 0 Y、C 6 3 0 F、C 6 3 0 W)	
アミノ酸位置 6 3 1 (例えば、D 6 3 1 N、D 6 3 1 Y、D 6 3 1 A、D 6 3 1 G、D 6 3 1 V、D 6 3 1 E、)	
アミノ酸位置 6 3 2 (例えば、E 6 3 2 K、E 6 3 2 G)	
Δアミノ酸残基 6 3 2 ~ 6 3 3 (エクソン 1 1 における 6 塩基対インフレーム生殖細胞系欠失)	10
アミノ酸位置 6 3 3 (例えば、9 塩基対重複)	
アミノ酸位置 6 3 4 (例えば、C 6 3 4 W、C 6 3 4 Y、C 6 3 4 S、C 6 3 4 R、C 6 3 4 F、C 6 3 4 G、C 6 3 4 L、C 6 3 4 A、もしくは C 6 3 4 T、または挿入 E L C R、または 1 2 塩基対重複) (例えば、M T C を引き起こす)	
アミノ酸位置 6 3 5 (例えば、R 6 3 5 G)	
アミノ酸位置 6 3 6 (例えば、T 6 3 6 P、T 6 3 6 M)	
アミノ酸位置 6 4 0 (例えば、A 6 4 0 G)	
アミノ酸位置 6 4 1 (例えば、A 6 4 1 S、A 6 4 1 T)	
アミノ酸位置 6 4 8 (例えば、V 6 4 8 I)	
アミノ酸位置 6 4 9 (例えば、S 6 4 9 L)	
アミノ酸位置 6 6 4 (例えば、A 6 6 4 D)	20
アミノ酸位置 6 6 5 (例えば、H 6 6 5 Q)	
アミノ酸位置 6 6 6 (例えば、K 6 6 6 E、K 6 6 6 M、K 6 6 6 N、K 6 6 6 R)	
アミノ酸位置 6 8 6 (例えば、S 6 8 6 N)	
アミノ酸位置 6 8 9 (例えば、S 6 8 9 T)	
アミノ酸位置 6 9 1 (例えば、G 6 9 1 S)	
アミノ酸位置 6 9 4 (例えば、R 6 9 4 Q)	
アミノ酸位置 7 0 0 (例えば、M 7 0 0 L)	
アミノ酸位置 7 0 6 (例えば、V 7 0 6 M、V 7 0 6 A)	
アミノ酸位置 7 1 3 のスプライスバリエーション (例えば、E 7 1 3 K)	
アミノ酸位置 7 3 2 (例えば、E 7 3 2 K)	
アミノ酸位置 7 3 6 (例えば、G 7 3 6 R)	30
アミノ酸位置 7 4 8 (例えば、G 7 4 8 C)	
アミノ酸位置 7 5 0 (例えば、A 7 5 0 P)	
アミノ酸位置 7 6 5 (例えば、S 7 6 5 P)	
アミノ酸位置 7 6 6 (例えば、P 7 6 6 S、P 7 6 6 M)	
アミノ酸位置 7 6 8 (例えば、E 7 6 8 Q、E 7 6 8 D)	
アミノ酸位置 7 6 9 (例えば、L 7 6 9 L)	
アミノ酸位置 7 7 0 (例えば、R 7 7 0 Q)	
アミノ酸位置 7 7 1 (例えば、D 7 7 1 N)	
アミノ酸位置 7 7 7 (例えば、N 7 7 7 S)	
アミノ酸位置 7 7 8 (例えば、V 7 7 8 I)	
アミノ酸位置 7 8 1 (例えば、Q 7 8 1 R)	40
アミノ酸位置 7 9 0 (例えば、L 7 9 0 F)	
アミノ酸位置 7 9 1 (例えば、Y 7 9 1 F、Y 7 9 1 N)	
アミノ酸位置 8 0 2	

【表 3 - 3】

例示的なRE T点変異 ^A	
アミノ酸位置804 (例えば、V804L、V804M、V804E) (例えば、MTCを引き起こす)	
アミノ酸位置805 (例えば、E805K)	
アミノ酸位置804/805 (例えば、V804M/E805K)	
アミノ酸位置806 (例えば、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806E、Y806H、Y806N)	
アミノ酸位置810 (例えば、G810R、G810S、G810A)	
アミノ酸位置818 (例えば、E818K)	10
アミノ酸位置819 (例えば、S819I)	
アミノ酸位置823 (例えば、G823E)	
アミノ酸位置826 (例えば、Y826M、Y826S)	
アミノ酸位置833 (例えば、R833C)	
アミノ酸位置836 (例えば、S836S)	
アミノ酸位置841 (例えば、P841L、P841P)	
アミノ酸位置843 (例えば、E843D)	
アミノ酸位置844 (例えば、R844W、R844Q、R844L)	
アミノ酸位置848 (例えば、M848T)	
アミノ酸位置852 (例えば、I852M)	
アミノ酸位置865 (例えば、L865V)	20
アミノ酸位置870 (例えば、L870F)	
アミノ酸位置873 (例えば、R873W)	
アミノ酸位置876 (例えば、A876V)	
アミノ酸位置881 (例えば、L881V)	
アミノ酸位置882	
アミノ酸位置883 (例えば、A883F、A883S、A883T)	
アミノ酸位置884 (例えば、E884K)	
アミノ酸位置886 (例えば、R886W)	
アミノ酸位置891 (例えば、S891A)	
アミノ酸位置897 (例えば、R897Q)	
アミノ酸位置898 (例えば、D898V)	30
アミノ酸位置900 (例えば、Y900F)	
アミノ酸位置901 (例えば、E901K)	
アミノ酸位置904 (例えば、S904F、S904S、S904C)	
アミノ酸位置907 (例えば、K907E、K907M)	
アミノ酸位置908 (例えば、R908K)	
アミノ酸位置911 (例えば、G911D)	
アミノ酸位置912 (例えば、R912P、R912Q)	
アミノ酸位置918 (例えば、M918T、M918V、M918L) (例えば、MTCを引き起こす)	
アミノ酸位置919 (例えば、A919V)	
アミノ酸位置921 (例えば、E921K)	40
アミノ酸位置922 (例えば、S922P、S922Y)	
アミノ酸位置930 (例えば、T930M)	
アミノ酸位置961 (例えば、F961L)	
アミノ酸位置972 (例えば、R972G)	

【表 3 - 4】

例示的なRET点変異 ^A
アミノ酸位置982 (例えば、R982C)
アミノ酸位置1009 (例えば、M1009V)
アミノ酸位置1015 (例えば、Y1015F)
アミノ酸位置1017 (例えば、D1017N)
アミノ酸位置1041 (例えば、V1041G)
アミノ酸位置1064 (例えば、M1064T)
アミノ酸位置1096 (例えば、Y1096F)
RET13
(エクソン6および11におけるインフレーム欠失)
(エクソン15における3bpインフレーム欠失)

^A上記に示されるRETキナーゼ変異は、例えば、野生型RETキナーゼと比較して、活性化変異であり得、かつ／またはRET阻害剤および／もしくはマルチキナーゼ阻害剤(MKI)に対するRETキナーゼの耐性の増加を与え得る。

10

【0562】

いくつかの実施形態では、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、RET mRNAにおけるスプライス変異を含み、これはRETキナーゼドメインの構成的活性をもたらす、少なくとも1つの残基が欠失した(野生型RETキナーゼと比較して)RETの選択的スプライスバリエーションである発現タンパク質をもたらす。

20

【0563】

本明細書に定義される「RETキナーゼ阻害剤」は、RET阻害活性を呈する任意の化合物を含む。いくつかの実施形態では、RETキナーゼ阻害剤は、RETキナーゼに対して選択的である。例示的なRETキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定した場合、約1000nM未満、約500nM未満、約200nM未満、約100nM未満、約50nM未満、約25nM未満、約10nM未満、または約1nM未満のRETキナーゼに対する阻害活性(IC₅₀)を呈し得る。いくつかの実施形態では、RETキナーゼ阻害剤は、本明細書に提供されるアッセイで測定した場合、約25nM未満、約10nM未満、約5nM未満、または約1nMのRETキナーゼに対する阻害活性(IC₅₀)を呈し得る。

30

【0564】

本明細書で使用される、「第1のRETキナーゼ阻害剤」または「第1のRET阻害剤」は、本明細書に定義されるRETキナーゼ阻害剤であるが、本明細書に定義される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない。本明細書で使用される、「第2のRETキナーゼ阻害剤」または「第2のRET阻害剤」は、本明細書に定義されるRETキナーゼ阻害剤であるが、本明細書に定義される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない。第1および第2のRET阻害剤の両方が本明細書に提供される方法に存在するとき、第1および第2のRETキナーゼ阻害剤は異なる。

40

【0565】

いくつかの実施形態では、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型RETキナーゼと比較して、1つ以上のアミノ酸置換、挿入、または欠失を有するRETキナーゼの産生をもたらす、RET遺伝子における少なくとも1つの点変異、または1つ以上のアミノ酸が挿入もしくは除去されたRETキナーゼの産生をもたらす、RET遺伝子における挿入もしくは欠失を含む。いくつかの場合では、得られたRETキナーゼは、野生型RETキナーゼまたは同じ変異を含まないRETキナーゼと比較して、1つ以上の第1のRETキナーゼ阻害剤(複数可)によるそのホストトランスフェラーゼ活性の阻害に対してより耐性がある。そのような変異は、任意選択に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和

50

物を用いた治療に対する R E T キナーゼを有する癌細胞または腫瘍の感受性を低下させない（例えば、特定の R E T 阻害剤耐性変異を含まない癌細胞または腫瘍と比較して）。そのような実施形態では、R E T 阻害剤耐性変異は、第 1 の R E T キナーゼ阻害剤の存在下にあるときに、野生型 R E T キナーゼ、または同じ第 1 の R E T キナーゼ阻害剤の存在下で同じ変異を有さない R E T キナーゼと比較して、増加した V_{max} 、A T P に対する減少した K_m 、および第 1 の R E T キナーゼ阻害剤に対する増加した K_D のうちの 1 つ以上を有する R E T キナーゼをもたらし得る。

【0566】

他の実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型 R E T キナーゼと比較して 1 つ以上のアミノ酸置換を有し、かつ野生型 R E T キナーゼ、または同じ変異を含まない R E T キナーゼと比較して、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対して増加した耐性を有する R E T キナーゼの産生をもたらし、R E T 遺伝子における少なくとも 1 つの点変異を含む。そのような実施形態では、R E T 阻害剤耐性変異は、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下で、野生型 R E T キナーゼ、または同じ式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下で同じ変異を有さない R E T キナーゼと比較して、増加した V_{max} 、減少した K_m 、および減少した K_D のうちの 1 つ以上を有する R E T キナーゼをもたらし得る。

【0567】

R E T 阻害剤耐性変異の例としては、例えば、ゲートキーパー残基（例えば、野生型 R E T キナーゼにおけるアミノ酸位置 804）、P ループ残基（例えば、野生型 R E T キナーゼにおけるアミノ酸位置 730～737）、D F G モチーフ中またはその近くの残基（例えば、野生型 R E T キナーゼにおけるアミノ酸位置 888～898）、および A T P 切断溶媒フロントアミノ酸残基（例えば、野生型 R E T キナーゼのアミノ酸位置 758、811、および 892）を含むがこれらに限定されない、R E T キナーゼ（例えば、野生型 R E T キナーゼ、例えば、本明細書に記載の例示的な野生型 R E T キナーゼのアミノ酸位置 730～733、738、756、758、804、805、807、811、881、および 892）の立体構造中の A T P 結合部位における、またはその近くの点変異、挿入、または欠失が挙げることができる。これらの種類の変異のさらなる例としては、活性化ループ中の残基（例えば、野生型 R E T キナーゼのアミノ酸位置 891～916）、活性化ループの近くの、またはそれと相互作用する残基、活性または不活性酵素の構造に寄与する残基を含むがこれらに限定されない、酵素活性および／または薬物結合に影響を及ぼし得る残基における変化が挙げられ、これらの変化は、C ヘリックスを進めるループ中および C ヘリックス中の変異、欠失、挿入を含む（例えば、野生型 R E T タンパク質におけるアミノ酸位置 768～788）。いくつかの実施形態では、野生型 R E T タンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型 R E T キナーゼである。変化され得る（かつ R E T 阻害剤耐性変異である）特定の残基または残基領域には、付番がヒト野生型 R E T タンパク質配列（例えば、配列番号 1）に基づく、表 3 に列挙されるものが挙げられるが、これらに限定されない。当業者によって理解され得るように、配列番号 1 における特定のアミノ酸位置に対応する参照タンパク質配列におけるアミノ酸位置は、参照タンパク質配列を配列番号 1 と整列させることによって決定され得る（例えば、C l u s t a l W 2 などのソフトウェアプログラムを使用して）。R E T 阻害剤耐性変異位置のさらなる例は、表 4 に示されている。これらの残基に対する変化は、単一または複数のアミノ酸変化、配列内またはそれに隣接する挿入、および配列内またはそれに隣接する欠失を含み得る。J. K o o i s t r a, G. K. K a n e v, O. P. J. V a n L i n d e n, R. L e u r s, I. J. P. D e E s c h a n d C. D e G r a a f, " K L I F S : A s t r u c t u r a l k i n a s e - l i g a n d i n t e r a c t i o n d a t a b a s e, " N u c l e i c A c i d s R e s., v o l. 44, n o. D1, p p. D365-D371, 2016 もまた参照されたく、これはその全体において本明細書に参照により組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0568】

成熟ヒトRETタンパク質（配列番号1）の例示的な配列

MAKATSGAAG LRLLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYW
 EKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLY
 GTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS
 VRNRGFPLLT VYLKVFSLPT SLREGECQWP GCARVY
 FSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIREN R PP
 GTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE GLPFRCAPD
 S LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVM
 VPFPV TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED T
 VVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQT
 FR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
 VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDS D FQGGPGAG
 VLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIG
 KVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTS AED
 TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQA
 QAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CG
 GLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP STKTCPDGH
 C DVVETQDINI CPQDCLRGS I VGGHEPGEPR GIKAG
 YGTCN CFP EEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA A
 VLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRR
 PA QAFPVSYS SSS GARRPSLD SM
 ENQVSVD AFK ILED PKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGK
 VVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPS ELR DLL
 SEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG
 SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERAL
 TMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LV
 AEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ GRIPVKWMA
 I ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGI
 PPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ E
 PDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSL I
 YD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
 ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGF
 PRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

10

20

30

【0569】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物ならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物は、組み合わせて投与することによって、または既存の薬物治療（例えば、他のRETキナーゼ阻害剤、例えば、第1および／もしくは第2のRETキナーゼ阻害剤）に対するその後もしくは追加の（例えば、追跡）療法としてのいずれかで、RET阻害剤耐性変異（例えば、第1のRET阻害剤に対する耐性の増大、例えばアミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、もしくはV804Eでの置換、ならびに／または表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異をもたらす）を有する癌を発症する患者の治療に有用である。例示的な第1および第2のRETキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、第1または第2のRETキナーゼ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、LOXO-292、BLU667、およびBLU6864からなる群から選択することができる。

40

【0570】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩および溶媒和物は、1つ以上のRET阻害剤耐性変異（第1または第2のRET阻害剤に対する耐性の

50

増加をもたらすもの、例えば、アミノ酸804位での置換、例えば、V804M、V804L、またはV804E)を有すると同定された癌を治療するために有用である。RET阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表3および4に列挙されている。

【表4】

表3. RET阻害剤耐性変異

例示的なRET耐性変異
アミノ酸位置732 (例えば、E732K) ⁷
アミノ酸位置788 (例えば、I788N) ⁸
アミノ酸位置790 (例えば、L790F) ⁹
アミノ酸位置804 (例えば、V804M ^{1、2} 、V804L ^{1、2} 、V804E ⁶)
アミノ酸位置804/805 (例えば、V804M/E805K) ³
アミノ酸位置806 (例えば、Y806C ^{4、6} 、Y806E ⁴ 、Y806S ⁶ 、Y806H ⁶ 、Y806N ⁶)
アミノ酸位置810 (例えば、G810A ⁵ 、G810R ⁶ 、G810S ⁶)
アミノ酸位置865 (例えば、L865V ⁶)
アミノ酸870位 (例えば、L870F ⁶)

¹Yoon et al., J. Med. Chem. 59 (1) : 358-73, 2016.

²米国特許第8,629,135号

³Cranston, et al., Cancer Res. 66 (20) : 10179-87, 2006.

⁴Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16 (1) : 233-41, 2009.

⁵Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258. 2016. [印刷前に電子出版]。

⁶PCT特許出願公開第WO2016/127074号

⁷Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

⁸Plenker et al., Sci. Transl. Med., 9 (394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

⁹Kraft et al, Cancer Research, 2017, Vol. 77, No. 13, Supp. Supplement 1. Abstract Number: 4882; American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017. Washington, DC, United States. 01 Apr 2017-05 Apr 2017.

10

20

30

【表 5】

表 4 R E T 阻害剤耐性変異のさらなる例示的なアミノ酸位置

R E T アミノ酸および位置	例示的な変異	機械的抵抗の論理的根拠
L 7 3 0	P	立体障害および／または活性立体配座効果
G 7 3 1	V	立体障害および／または活性立体配座効果
E 7 3 2	K	立体障害および／または活性立体配座効果
G 7 3 3	V	立体障害および／または活性立体配座効果
E 7 3 4	K	立体障害および／または活性立体配座効果
L 7 6 0	M	活性立体配座効果
K 7 6 1	E	活性立体配座効果
E 7 6 2	K	活性立体配座効果
N 7 6 3	D	活性立体配座効果
A 7 6 4	V	活性立体配座効果
S 7 6 5	N	活性立体配座効果
P 7 6 6	A	活性立体配座効果
S 7 6 7	C	活性立体配座効果
E 7 6 8	K	活性立体配座効果
L 7 7 9	M	立体障害および／または活性立体配座効果
I 7 8 8	M	立体障害および／または活性立体配座効果
M 8 6 8	R	立体障害および／または活性立体配座効果
K 8 6 9	E	立体障害および／または活性立体配座効果
L 8 7 0	Q	立体障害および／または活性立体配座効果
V 8 7 1	M	立体障害および／または活性立体配座効果
H 8 7 2	R	立体障害および／または活性立体配座効果
R 8 7 3	P	立体障害および／または活性立体配座効果
D 8 7 4	Y	立体障害および／または活性立体配座効果
L 8 8 1	R	立体障害および／または活性立体配座効果
L 8 9 5	M	活性立体配座効果
S 8 9 6	N	活性立体配座効果
R 8 9 7	C	活性立体配座効果
D 8 9 8	Y	活性立体配座効果
V 8 9 9	G	活性立体配座効果
Y 9 0 0	D	活性立体配座効果
E 9 0 1	K	活性立体配座効果
E 9 0 2	K	活性立体配座効果
D 9 0 3	Y	活性立体配座効果
S 9 0 4	C	活性立体配座効果
Y 9 0 5	D	活性立体配座効果
V 9 0 6	M	活性立体配座効果
K 9 0 7	E	活性立体配座効果
R 9 0 8	P	活性立体配座効果
S 9 0 9	C	活性立体配座効果
Q 9 1 0	R	活性立体配座効果
G 9 1 1	C	活性立体配座効果
R 9 1 2	P	活性立体配座効果

10

20

30

40

【0 5 7 1】

R E T の発癌の役目は、甲状腺濾胞細胞から生じる最も一般的な甲状腺悪性腫瘍である甲状腺乳頭癌（P T C）において最初に記載された（G r i e c o e t a l . , C e l l , 1 9 9 0 , 6 0 , 5 5 7 - 6 3）。P T C の約 2 0 ～ 3 0 % は、プロモーターと構成的に発現された無関係の遺伝子の 5' 部分とを R E T チロシンキナーゼドメインに結合する、体細胞染色体再構成（転座または逆位）を保有しており（G r e c o e t a l

50

., Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54)、したがって、甲状腺細胞における異所性発現を導く。そのような再配列によって生成された融合タンパク質は、「RET/PTC」タンパク質と称される。例えば、RET/PTC1は、甲状腺乳頭癌に一般に見られる、CCDD6とRETとの融合である。同様に、RET/PTC3およびRET/PTC4の両方は、甲状腺乳頭癌に一般に見られる、ELE1とRETとの融合であるが、RET/PTC3およびRET/PTC4をもたらす融合事象は、異なる分子量を有する異なるタンパク質をもたらす(例えば、Fuggazzola et al., Oncogene, 13(5):1093-7, 1996を参照されたい)。PTCに関連するいくつかのRET融合物は、「RET/PTC」とは称されないが、代わりにそれ自体が融合タンパク質と称される。例えば、RETとELKSおよびPCM1の両方との間の融合は、PTCに見られるが、融合タンパク質は、ELKS-RETおよびPCM1-RETと称される(例えば、Romei and Elisei, Front. Endocrinol. (Lausanne), 3:54, doi:10.3389/fendo.2012.00054, 2012を参照されたい)。PTCの病因におけるRET-PTC再配列の役割は、トランスジェニックマウスにおいて確認されている(Santoro et al., Oncogene, 1996, 12, 1821-6)。今日までに、様々な融合パートナーがPTCおよび他の癌の種類から同定されており、全て、リガンド非依存性のRET二量体化および構成的キナーゼ活性(例えば表1を参照のこと)を誘発するタンパク質/タンパク質相互作用ドメインを提供する。最近では、RET遺伝子がマッピングする染色体10における10.6Mbの挟動原体逆位が、肺腺癌患者の約2%において同定されており、これはキメラ遺伝子KIF5B-RETの異なるバリエーションを生成する(Ju et al., Genome Res., 2012, 22, 436-45、Kohn et al., 2012, Nature Med., 18, 375-7、Takeuchi et al., Nature Med., 2012, 18, 378-81、Lipson et al., 2012, Nature Med., 18, 382-4)。融合転写物は、高度に発現され、得られたキメラタンパク質の全ては、ホモ二量体化を媒介するKIF5Bのコイルドコイル領域のN末端部分、および全RETキナーゼドメインを含む。RET陽性患者のいずれも、他の既知の発癌性変化(EGFRまたはK-Ras変異、ALK転座など)を持たず、これは、KIF5B-RET融合が肺腺癌のドライバー変異であり得る可能性を示唆している。KIF5B-RETの発癌能力は、培養細胞株に融合遺伝子をトランスフェクトすることによって確認されており、RET-PTC融合タンパク質で確認されているものと同様に、KIF5B-RETは、構造的にリン酸化され、BAF3細胞のNIH-3T3の形質転換およびIL-3の独立した増殖を誘発する。しかしながら、ヒト肺腺癌細胞株LC-2/adの増殖において主要な役割を果たすことが見出されているCCDC6-RET融合タンパク質などの他のRET融合タンパク質が肺腺癌患者において同定されている(Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(12):1872-1876)。RET阻害剤は、RET再構成を伴う肺癌の治療において有用であることが示されている(Drilon, A. E. et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8007))。RET融合タンパク質はまた、結腸直腸癌を有する患者において同定されている(Song Eun-Kee, et al. International Journal of Cancer, 2015, 136:1967-1975)。

【0572】

RET配列の再構成の他に、RET癌原遺伝子の機能点変異の獲得はまた、傍濾胞カルシトニン産生細胞から生じる甲状腺髄様癌(MTC)において示されるように、発癌事象を誘導している(de Groot, et al., Endocrine Rev., 2006, 27, 535-60、Wells and Santoro, Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7119-7122)。MTCの約25%が、RETの点突然変異を活性化する生殖細胞系列によって引き起こされる、神経内分泌臓器を冒

す遺伝性癌症候群の一群である多発性内分泌腫瘍2型(MEN2)と関連している。MEN2サブタイプ(MEN2A、MEN2B、および家族性MTC/FMTC)において、RET遺伝子変異は、異なるMTC攻撃性および疾患の臨床兆候を規定する強い表現型-遺伝子型相関関係を有する。MEN2A症候群において、変異は、システインリッチな細胞外領域に位置する6つのシステイン残基の1つ(主としてC634)を含み、リガンド非依存性ホモ二量体化および構成的なRET活性化を引き起こす。患者は若い年齢(5~25歳で発症)でMTCを発症し、褐色細胞腫(50%)および副甲状腺機能亢進症も発症する可能性がある。MEN2Bは、主として、キナーゼドメイン内に位置するM918T変異によって引き起こされる。この変異は、その単量体状態でRETを構成的に活性化し、キナーゼによる基質認識を変化させる。MEN2B症候群は、早期発症(1年未満)ならびにMTC、褐色細胞腫(患者の50%)および神経節細胞腫の非常に攻撃的な形態により特徴付けられる。FMTCにおいて、唯一の疾患の兆候は、通常成人年齢で生じるMTCである。多くの異なる変異がRET遺伝子全体にわたって検出されている。MTCの症例の残りの75%は散発性であり、それらの約50%はRET体細胞突然変異を持っており、最も頻繁な変異は、MEN2Bと同様に最も攻撃的な表現型に関連しているM918Tである。RETの体細胞点変異は、結腸直腸癌(Wood et al., Science, 2007, 318, 1108-13)および小細胞肺癌(Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30)などの他の腫瘍においても記載されている。

10

【0573】

20

RETシグナル構成要素は、原発性乳腺腫瘍において発現され、かつ乳腺腫瘍細胞株中のエストロゲン受容体-c c経路と機能的に相互作用することが見出されている(Boulay et al., Cancer Res. 2008, 68, 3743-51、Plaza-Menacho et al., Oncogene, 2010, 29, 4648-57)が、GDNFファミリーリガンドによるRET発現および活性化は、異なる種類の癌細胞による神経周囲の浸潤において重要な役割を果たし得る(Ito et al., Surgery, 2005, 138, 788-94、Gil et al., J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18、Iwahashi et al., Cancer, 2002, 94, 167-74)。

【0574】

30

RETはまた、浸潤性乳癌の30~70%において発現され、発現は、エストロゲン受容体陽性腫瘍において比較的より頻度が高い(Plaza-Menacho, I., et al., Oncogene, 2010, 29, 4648-4657、Esseghir, S., et al., Cancer Res., 2007, 67, 11732-11741、Morandi, A., et al., Cancer Res., 2013, 73, 3783-3795、Gattelli, A., EMBO Mol. Med., 2013, 5, 1335-1350)。

【0575】

RET再構成の同定は、結腸直腸癌から確立された(患者由来の異種移植片)PDXのサブセットにおいて報告されている。結腸直腸癌患者におけるこのような事象の頻度は依然として明らかにされていないが、これらのデータは、この適応における標的としてのRETの役割を示唆している(Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014)。研究は、RETプロモーターが、結腸直腸癌において頻繁にメチル化され、RET発現を低減させることが予想されるヘテロ接合性のミスセンス変異が、症例の5~10%において同定されていることを示し、これは、RETが、散発性結腸癌において腫瘍抑制剤のいくつかの特徴を有し得ることを示唆している(Luo, Y., et al., Oncogene, 2013, 32, 2037-2047、Sjoberg, T., et al., Science, 2006, 268-274、Cancer Genome Atlas Network, Nature, 2012, 487, 330-337)。

40

50

【0576】

現在、ますます多くの数の腫瘍型が、腫瘍の進行および拡大について密接な関係を有し得る相当なレベルの野生型RETキナーゼを発現することが示されている。RETは、膵管癌の50～65%において発現され、発現は、転移性およびより悪性度の高い腫瘍においてより頻度が高い（Ito, Y., et al., Surgery, 2005, 138, 788-794、Zeng, Q., et al., J. Int. Med. Res. 2008, 36, 656-664）。

【0577】

造血細胞系統の腫瘍では、RETは、単球分化を伴う急性骨髄性白血病（AML）、ならびにCMMLにおいて発現される（Gattei, V. et al., Blood, 1997, 89, 2925-2937、Gattei, V., et al., Ann. Hematol., 1998, 77, 207-210、Camos, M., Cancer Res. 2006, 66, 6947-6954）。最近の研究では、慢性骨髄単球性白血病（CMML）を有する患者におけるRETを含む、まれな染色体再配置が同定されている。CMMLは、RAS経路の活性化をもたらすキメラサイトゾル腫瘍性タンパク質の発現をもたらすいくつかのチロシンキナーゼの再構成としばしば関連付けられる（Kohlmann, A., et al., J. Clin. Oncol. 2010, 28, 2858-2865）。RETの場合、RETをBCRと（BCR-RET）、または線維芽細胞増殖因子受容体1発癌遺伝子パートナーと（FGFR1OP-RET）結合する遺伝子融合は、早期の造血前駆細胞内で形質転換しており、おそらくRET媒介性RASシグナル伝達の開始を介して、これらの細胞の成熟を単球経路に向けてシフトさせることができた（Ballerin, P., et al., Leukemia, 2012, 26, 2384-2389）。

【0578】

RET発現はまた、前立腺癌、小細胞肺癌、黒色腫、腎細胞癌、および頭頸部癌を含むいくつかの他の腫瘍型において生じることも示されている（Narita, N., et al., Oncogene, 2009, 28, 3058-3068、Mulligan, L. M., et al., Genes Chromosomes Cancer, 1998, 21, 326-332、Flavin, R., et al., Urol. Oncol., 2012, 30, 900-905、Dawson, D. M., J Natl Cancer Inst, 1998, 90, 519-523）。

【0579】

神経芽細胞腫において、GFLによるRET発現および活性化は、N-Myc（その発現は予後不良のマーカーである）を下方制御するように他の神経栄養因子受容体と潜在的に協働する、腫瘍細胞分化における役割を有する（Hofstra, R. M., W., et al., Hum. Genet. 1996, 97, 362-364、Petersen, S. and Bogenmann, E., Oncogene, 2004, 23, 213-225、Brodeur, G. M., Nature Ref. Cancer, 2003, 3, 203-216）。

【0580】

RETと交差反応する多標的阻害剤は既知である（Borrelli, M. G., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17(4), 403-419、国際特許出願第WO2014/141187号、同第WO2014/184069号、および同第WO2015/079251号）。そのような多標的阻害剤（またはマルチキナーゼ阻害剤もしくはMKI）はまた、RET阻害剤耐性変異の発生と関連し得る。例えば、Q. Huang et al., "Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma," Mol. Cancer Ther., no. 18, pp. 2521-2529, 2016、Yasuyuki Kaneta et al., Abstract B173: Preclinical characterization and

10

20

30

40

50

antitumor efficacy of DS-5010, a highly potent and selective RET inhibitor, Mol Cancer Ther January 1 2018 (17) (1 Supplement) B173; DOI: 10.1158/1535-7163.TARG-17-B173を参照されたく、これらの両方は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0581】

したがって、患者に治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、癌と診断された（またはそれを有すると同定された）患者を治療するための方法が本明細書に提供される。患者に、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、RET 関連癌を有すると同定または診断される患者を治療するための方法もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、患者またはその患者からの生検試料における、または本明細書に記載されるアッセイの非限定的な例のいずれかを行うことによって、RET 遺伝子、RET キナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えば、FDA 承認された、試験またはアッセイを用いて RET 関連癌を有すると同定または診断されている患者。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、癌は、RET 関連癌である。例えば、RET 関連癌は、1 つ以上の RET 阻害剤耐性変異を含む癌であり得る。

【0582】

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、（a）患者における RET 関連癌を判定することと、（b）患者に、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することと、を含む、方法もまた、提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象に、別の抗癌剤（例えば、第 2 の RET 阻害剤 式 I の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、第 1 の RET 阻害剤で以前に治療されたか、または別の抗癌治療、例えば、腫瘍の切除もしくは放射線療法で以前に治療された。いくつかの実施形態では、患者は、患者またはその患者からの生検試料における、または本明細書に記載されるアッセイの非限定的な例のいずれかを行うことによって、RET 遺伝子、RET キナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えば FDA 承認された、試験またはアッセイを用いて RET 関連癌を有すると判定される。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、癌は、RET 関連癌である。例えば、RET 関連癌は、1 つ以上の RET 阻害剤耐性変異を含む癌であり得る。

【0583】

患者が RET 遺伝子、RET キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得た試料に対してアッセイを行うことと、治療有効量の、式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはそれらの医薬組成物を、RET 遺伝子、RET キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定される患者に投与すること（例えば、特異的または選択的に投与すること）と、を含む、患者を治療する方法もまた、提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に別の抗癌剤（例えば、第 2 の RET 阻害剤、式 I の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、第 1 の RET 阻害剤で以前に治療されたか、または別の抗癌治療、例えば、腫瘍の切除もしくは放射線療法で以前に治療された。いくつかの実施形態では、患者は、RET 関連癌を有することが疑われる患者、RET 関連癌の 1 つ以上の症状を呈する患者、または RET 関連癌を発症するリスクが高い患者である。いくつかの実施形態では、

アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、または分解 F I S H 分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局によって承認されたアッセイ、例えば、F D A 承認されたキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは液体生検である。これらの方法において使用され得るさらなる非限定的アッセイは、本明細書に記載されている。さらなるアッセイもまた、当該技術分野において既知である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を含む。

【0584】

R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の存在は、患者が R E T 関連癌を有すると同定する場合、患者が R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイ（例えばインビトロアッセイ）を行うステップを通じて R E T 関連癌を有すると同定または診断される患者における R E T 関連癌の治療で用いる、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはそれらの医薬組成物もまた、提供される。R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の存在は、患者が R E T 関連癌を有すると同定する場合、患者が R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイを行うステップを通じて R E T 関連癌を有すると同定または診断される患者における R E T 関連癌を治療するための医薬品の製造のための、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、患者が R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定されたことを患者の臨床記録（例えばコンピュータ可読媒体）に記録することをさらに含み、アッセイの実施を通して、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与されるべきである。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、または分解 F I S H 分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局によって承認されたアッセイ、例えば、F D A 承認されたキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは液体生検である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を含む。

【0585】

治療を必要とする患者、または R E T 関連癌を有すると同定または診断された患者における癌の治療に使用するための、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もまた、提供される。R E T 関連癌を有すると同定または診断された患者において癌を治療するための医薬品の製造のための、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。いくつかの実施形態では、癌は、R E T 関連癌、例えば、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する R E T 関連癌である。いくつかの実施形態では、患者は、患者またはその試料からの生検試料における、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えば、F D A 承認された、キットを用いて R E T 関連癌を有すると同定または診断されている。本明細書に提供されるように、R E T 関連癌は、本明細書に記載されるものおよび当該技術分野において既知のものを含む。

【0586】

本明細書に記載される方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくははレ

ベルの調節異常を有する癌を有すると同定または診断されている。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍（複数可）を有する患者であり得る。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、腫瘍が R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する患者であり得る。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、R E T 関連癌（例えば、1つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する癌）を有することが疑われる。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする患者において R E T 関連癌を治療する方法であって、a) R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、または患者からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、b) 治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1つ以上の融合タンパク質を含む。R E T 遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表 1 に記載されている。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、K I F 5 B-R E T である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1つ以上の R E T キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を含む。R E T キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表 2 および 2 a に記載されている。いくつかの実施形態では、R E T キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失は、M 9 1 8 T、M 9 1 8 V、C 6 3 4 W、V 8 0 4 L、および V 8 0 4 M からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を含む。R E T 阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表 3 および 4 に記載されている。いくつかの実施形態では、R E T 阻害剤耐性変異は、V 8 0 4 M である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌は、規制当局により承認された、例えば、F D A 承認された、アッセイまたはキットを用いて判定される。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍は、1つ以上の R E T 阻害剤耐性変異について陽性である腫瘍である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する腫瘍は、規制当局承認済み、例えば、F D A 承認済みのアッセイまたはキットを使用して判定される。

【0587】

本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、患者が R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する腫瘍（例えば、1つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する腫瘍）を有することを示す臨床記録を有する。いくつかの実施形態では、臨床記録は、患者が式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される組成物のうちの 1つ以上で治療されるべきであることを示す。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌は、1つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する癌である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌は、規制当局により承認された、例えば、F D A 承認された、アッセイまたはキットを用いて判定される。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは

は活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍は、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異について陽性である腫瘍である。いくつかの実施形態では、R E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する腫瘍は、規制当局承認済み、例えば、F D A承認済みのアッセイまたはキットを使用して判定される。

【0588】

患者を治療する方法であって、治療有効量の、式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、患者が、R E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有することを示す臨床記録を有する患者に投与することを含む、方法もまた、提供される。患者が、R E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有することを示す臨床記録を有する患者におけるR E T関連癌を治療するための医薬の製造のために、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。これらの方法および使用のいくつかの実施形態は、患者から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を行い、患者がR E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現または活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するステップ、および患者がR E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると同定されたという患者の臨床ファイル（例えばコンピューター読み取り可能媒体）における情報を記録するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、または分解F I S H分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、F D A承認されたキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは液体生検である。いくつかの実施形態では、R E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を含む。

【0589】

対象を治療する方法もまた本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを行い、対象がR E T遺伝子、R E Tタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、この方法はまた、R E T遺伝子、R E Tタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された対象に、治療有効量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することも含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対して行われるアッセイを介して、対象がR E T遺伝子、R E Tタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定することを含む。そのような実施形態では、方法はまた、対象に、治療有効量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することも含む。いくつかの実施形態では、R E T遺伝子、R E Tキナーゼタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性の調節異常は、R E T融合タンパク質（例えば、本明細書に記載の任意のR E T融合タンパク質のいずれか）の発現をもたらす遺伝子または染色体転座である。いくつかの実施形態では、R E T融合体は、K I F 5 B-R E T融合体およびC C D C 6-R E T融合体から選択することができる。いくつかの実施形態では、R E T遺伝子、R E Tキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、R E T遺伝子における1つ以上の点変異（例えば、本明細書に記載の点変異のうちの1つ以上のいずれか）である。R E T遺伝子における1つ以上の点変異は、例えば、アミノ酸置換：M 9 1 8 T、M 9 1 8 V、C 6 3 4 W、V 8 0 4 L、およびV 8 0 4 Mのうちの1つ以上を有するR E Tタンパク質の翻訳をもたらし得る。いくつかの実施形態では、R E T遺伝子、R E Tキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異（例えば、本明細書に記載

される1つ以上のRET阻害剤耐性変異の任意の組み合わせ)である。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に、別の抗癌剤(例えば、第2のRET阻害剤、式Iの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法剤)を投与することをさらに含む。

【0590】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、脳および/または中枢神経系(CNS)浸透を呈する。そのような化合物は、血液脳関門を通過し、脳内のRETキナーゼおよび/または他のCNS構造を阻害することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、治療有効量で血液脳関門を通過することができる。例えば、癌(例えば、RET関連癌またはCNS癌などのRET関連癌)を有する患者の治療は、患者への化合物の投与(例えば、経口投与)を含み得る。いくつかのそのような実施形態では、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍を治療するために有用である。例えば、化合物は、神経膠芽腫(別名、多形性神経膠芽腫)、星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、混合型神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、神経節膠腫、シュワン腫(神経鞘腫)、および頭蓋咽頭腫などのグリオーマのうちの1つ以上の治療において使用することができる(例えば、Louis, D. N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)において列挙される腫瘍を参照されたい)。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、患者は、別の抗癌剤、例えば、別のRET阻害剤(例えば、一般式Iの化合物ではない化合物)または多標的キナーゼ阻害剤で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、患者は、別の抗癌剤、例えば、別のRET阻害剤(例えば、一般式Iの化合物ではない化合物)または多標的キナーゼ阻害剤で以前に治療されている。

【0591】

RET関連癌を有すると同定または診断された患者に対する治療を選択する方法(例えば、インビトロ方法)もまた提供される。いくつかの実施形態は、RET関連癌を有すると同定または診断された患者に選択された治療を施すことをさらに含み得る。例えば、選択された治療は、治療有効量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含み得る。いくつかの実施形態は、患者がRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイを行うステップと、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された患者をRET関連癌を有すると同定および診断するステップと、をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、癌は、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有するRET関連癌である。いくつかの実施形態では、患者は、患者またはその患者からの生検試料における、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えばFDA承認された、キットを用いてRET関連癌を有すると同定または診断されている。いくつかの実施形態では、RET関連癌は、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の癌である。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、または分解FISH分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、FDA承認されたキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは液体生検である。

【0592】

患者に対する治療を選択する方法であって、患者がRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常(例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異)を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイを行うステップと、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された患者をRET関

連癌を有すると同定および診断するステップと、を含む、方法もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態は、R E T 関連癌を有すると同定または診断された患者に選択された治療を施すことをさらに含む。例えば、選択された治療は、R E T 関連癌を有すると同定または診断された患者に、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含み得る。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、または分解 F I S H 分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、F D A 承認されたキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは液体生検である。

【0593】

治療のために患者を選択する方法であって、R E T 関連癌を有する患者を選択、同定、または診断することと、治療有効量の、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために患者を選択することと、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、患者を R E T 関連癌を有すると同定または診断することは、患者が R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイを行うステップと、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された患者を R E T 関連癌を有すると同定または診断するステップと、を含み得る。いくつかの実施形態では、治療のために患者を選択する方法は、R E T 関連癌の様々な治療の投与を含む臨床試験の一部として使用することができる。いくつかの実施形態では、R E T 関連癌は、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する癌である。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、または分解 F I S H 分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、F D A 承認されたキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは液体生検である。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を含む。

【0594】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、患者からの試料を用いて、患者が R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために使用されるアッセイは、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、分解 F I S H 分析、サザンブロッティング、ウェスタンブロッティング、F A C S 分析、ノーザンブロッティング、および P C R に基づく増幅（例えば、R T - P C R および定量的リアルタイム R T - P C R）を含み得る。当該技術分野において周知であるように、アッセイは、典型的には、例えば少なくとも 1 つの標識核酸プローブまたは少なくとも 1 つの標識抗体もしくはその抗原結合断片を用いて行われる。アッセイは、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常（例えば、本明細書に引用される参考文献を参照のこと）を検出するための当該技術分野において既知の他の検出方法を利用することができる。いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を含む。いくつかの実施形態では、試料は、患者からの生物学的試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試料）である。いくつかの実施形態では、患者は、R E T 関連癌を有することが疑われる患者、R E T 関連癌の 1 つ以上の症状を有する患者、および／または R E T 関連癌を発症するリスクが高い患者）である。

【0595】

いくつかの実施形態では、R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、液体生検（様々に流体生検または流体相

10

20

30

40

50

生検と呼ばれる)を用いて同定することができる。例えば、Karachialiou et al., "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016を参照されたい。液体生検法を用いて、総腫瘍量および／またはRET遺伝子、RETキナーゼ、もしくはそれらのいずれかの発現または活性もしくはレベルの調節異常を検出することができる。液体生検は、対象から比較的容易に(例えば、単純な採血によって)得られた生物学的試料に対して行うことができ、一般に腫瘍量および／またはRET遺伝子、RETキナーゼ、もしくはそのいずれかの発現または活性もしくはレベルを検出するために使用される従来の方法よりも侵襲性が少ない。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて、従来の方法よりも早い段階で、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の存在を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検に使用される生物学的試料は、血液、血漿、尿、脳脊髄液、唾液、痰、気管支肺胞洗浄、胆汁、リンパ液、囊胞液、便、腹水、およびそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて、循環腫瘍細胞(CTC)を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて、無細胞DNAを検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて検出される無細胞DNAは、腫瘍細胞に由来する循環腫瘍DNA(ctDNA)である。ctDNAの分析(例えば、限定するものではないが、次世代シーケンシング(NGS)、伝統的PCR、デジタルPCR、またはマイクロアレイ分析などの高感度検出技術を用いる)を用いて、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルを同定することができる。

10

20

【0596】

いくつかの実施形態では、単一の遺伝子に由来するctDNAは、液体生検を用いて検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて、複数の遺伝子(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100以上、またはこれらの間の任意の数の遺伝子)を検出することができる。いくつかの実施形態では、複数の遺伝子に由来するctDNAは、様々な市販の試験パネル(例えば、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出するように設計された市販の試験パネル)のうちのいずれかを用いて検出することができる。液体生検を用いて、限定するものではないが、点変異もしくは単一ヌクレオチドポリマー(NTV)、コピー数ポリマー(CNV)、遺伝子融合(例えば、転座または再配列)、挿入、欠失、またはそれらの任意の組み合わせを含む、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて生殖細胞系変異を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて体細胞変異を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて、一次遺伝子変異(例えば、癌などの疾患の初期発症に関連する一次変異または一次融合)を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて、一次遺伝子変異の発達後に発達する遺伝子変異(例えば、対象に施された治療にตอบสนองして生じる耐性変異)を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を用いて同定されたRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、対象に存在する癌細胞(例えば、腫瘍中)中にも存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の種類の中のいずれかを、液体生検を用いて検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を介して同定された遺伝子変異を用いて、対象を特定の治療の候補として同定することができる。例えば、対象におけるRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の検出は、対象が式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の投与を含む治療にตอบสนองするであろうことを示し得る。

30

40

50

【0597】

液体生検は、診断の過程、監視の過程、および／または治療の過程の間に複数回行い、限定するものではないが、疾患の進行、治療の有効性、または対象に治療を施した後の耐性変異の発達を含む、1つ以上の臨床的に関連するパラメータを決定することができる。例えば、診断の過程、監視の過程、および／または治療の過程の間に、第1の時点で第1の液体生検を行い、第2の時点で第2の液体生検を行うことができる。いくつかの実施形態では、第1の時点は、疾患を有する対象を診断する前の時点（例えば、対象が健康であるとき）であり得、第2の時点は、対象が疾患を発症した後の時点（例えば、第2の時点は、疾患を有する対象を診断するために使用され得る）であり得る。いくつかの実施形態では、第1の時点は、疾患を有する対象を診断する前の時点（例えば、対象が健康であるとき）であり得、その後、対象は監視され、第2の時点は対象の監視後の時点であり得る。いくつかの実施形態では、第1の時点は、疾患を有する対象を診断した後の時点であり得、その後、治療が対象に施され、第2の時点は、治療が施された後の時点であり得、そのような場合、第2の時点を用いて治療の有効性を評価することができる（例えば、1回目の時点で検出された遺伝子変異（複数可）の量が減少しているかまたは検出できない場合）か、または治療の結果として生じた耐性変異の存在を判定することができる。いくつかの実施形態では、対象に投与される治療は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含み得る。

10

【0598】

医療腫瘍学の分野では、癌を有する各患者を治療するために異なる形態の治療の組み合わせを用いることが通常行われている。医学腫瘍学において、本明細書に提供される組成物に加えて、そのような共同治療または療法の他の構成要素（複数可）は、例えば、外科手術、放射線療法、ならびに他のキナーゼ阻害剤、シグナル伝達阻害剤、および／またはモノクローナル抗体などの化学療法剤であり得る。例えば、手術は観血的手術または低侵襲手術であり得る。したがって、式Iの化合物はまた、癌治療へのアジュバントとして有用であり得、すなわち、それらを1つ以上の追加の療法または治療薬、例えば、同じまたは異なる作用機序によって働く化学療法剤と組み合わせて使用することができる。

20

【0599】

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

30

【0600】

追加の治療薬の非限定的な例としては、他のRET標的治療薬（すなわち、第1または第2のRETキナーゼ阻害剤）、受容体チロシンキナーゼ標的治療薬、シグナル伝達経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、アポトーシス経路のモジュレーター（例えば、オバタクラックス（obataclax））、細胞傷害性化学療法剤、血管新生標的療法、免疫療法を含む免疫標的剤、および放射線療法が挙げられる。いくつかの実施形態では、他のRET標的治療薬は、RET阻害活性を示すマルチキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、他のRET標的治療阻害剤は、RETキナーゼに対して選択的である。例示的なRETキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定した場合、約1000 nM未満、約500 nM未満、約200 nM未満、約100 nM未満、約50 nM未満、約25 nM未満、約10 nM未満、または約1 nM未満のRETキナーゼに対する阻害活性（IC₅₀）を呈し得る。いくつかの実施形態では、RETキナーゼ阻害剤は、本明細書に提供されるアッセイで測定した場合、約25 nM未満、約10 nM未満、約5 nM未満、または約1 nM未満のRETキナーゼに対する阻害活性（IC₅₀）を示し得る。

40

【0601】

RET標的治療剤（例えば、第1のRET阻害剤または第2のRET阻害剤）の非限定的な例としては、アレクチニブ（9-エチル-6, 6-ジメチル-8-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベ

50

ンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル)、アムバチニブ (MP 470、HPK 56) (N-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-4-([1] ベンゾフロ
 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボチオアミド)、アパチニ
 ブ (YN 968 D 1) (N-[4-(1-シアノシクロペンチル) フェニル-2-(4-
 ピコリル) アミノ-3-ニコチンアミドメタンスルホネート)、カボザンチニブ (コメト
 リク XL-184) (N-(4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ)
 フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミ
 ド)、ドビチニブ (TKI 258、GFKI-258、CHIR-258) ((3Z)-
 4-アミノ-5-フルオロ-3-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1, 3-
 ジヒドロベンズイミダゾール-2-イリデン] キノリン-2-オン)、ファミチニブ (5
 -[2-(ジエチルアミノ) エチル]-2-[(Z)-(5-フルオロ-2-オキソ-1
 H-インドール-3-イリデン) メチル]-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロ
 ロ [3, 2-c] ピリジン-4-オン)、フェドラチニブ (SAR 302503、TG 1
 01348) (N-(2-メチル-2-プロパニル)-3-{[5-メチル-2-(4-
 -[2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル] アミノ}-4-ピリミジニル] アミ
 ン} ベンゼンスルホンアミド)、フォレチニブ (XL 880、EXEL-2880、GS
 K 1363089、GSK 089) (N1'-[3-フルオロ-4-[[6-メトキシ-
 7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル] オキシ] フェニル]-N1-(4-
 フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド)、ホスタマンチニブ (R
 788) (2H-ピリド [3, 2-b]-1, 4-オキサジン-3(4H)-オン、6
 -[[5-フルオロ-2-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ]-4-ピリ
 ミジニル] アミノ]-2, 2-ジメチル-4-[(ホスホノオキシ) メチル]-、ナトリ
 ウム塩 (1:2))、イロラセチブ (ABT-348) (1-(4-(4-アミノ-7-
 (1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) チエノ [3, 2-c]
 ピリジン-3-イル) フェニル)-3-(3-フルオロフェニル) 尿素)、レンバチニブ
 (E7080、レンビマ) (4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)
) アミノフェノキシ]-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド)、モテサニブ (A
 MG 706) (N-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)
 -2-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] ピリジン-3-カルボキサミド)、
 ニネタニブ (3-Z-[1-(4-(N-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチ
 ルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ]-1-フェニル-メチレン]-6-
 メトキシカルボニル-2-インドリノン)、ボナチニブ (AP 24534) (3-(2-
 イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イルエチニル)-4-メチル-N-[4-[(4-
 -メチルピペラジン-1-イル) メチル]-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ベ
 ンズアミド)、PP 242 (aTORK inib) (2-[4-アミノ-1-(1-メチ
 ルエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル]-1H-インドール
 -5-オール)、キザルチニブ (1-(5-(tert-ブチル) イソキサゾール-3-
 イル)-3-(4-(7-(2-モルホリノエトキシ) ベンゾ [d] イミダゾ [2, 1-
 b] チアゾール-2-イル) フェニル) 尿素)、レゴラフェニブ (BAY 73-4506
 、スチバーガ) (4-[4-({[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]
 カルバモイル} アミノ)-3-フルオロフェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボ
 キキサミド水和物)、RXDX-105 (CEP-32496、アゲラフェニブ) (1-(3-
 ((6, 7-ジメトキシキノナゾリン-4-イル) オキシ) フェニル)-3-(5-(1, 1, 1-
 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) イソキサゾール-3-イル)
 尿素)、セマキサニブ (SU 5416) ((3Z)-3-[(3, 5-ジメチル-1H-
 ピロール-2-イル) メチリデン]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン)
 、シトラバチニブ (MGC D 516、MG 516) (N-(3-フルオロ-4-{[2-
 (5-{[(2-メトキシエチル) アミノ] メチル}-2-ピリジニル) チエノ [3, 2-
 b] ピリジン-7-イル] オキシ} フェニル)-N?-(4-フルオロフェニル)-
 1, 1-シクロプロパンジカルボキサミド)、ソラフェニブ (BAY 43-9006) (

10

20

30

40

50

4- [4- [[[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボ
 ニル] アミノ] フェノキシ] -N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド)、バンデタニ
 ブ (N- (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) -6-メトキシ-7- [(1-メチルピ
 ペリジン-4-イル) メトキシ] キナゾリン-4-アミン)、パタラニブ (PTK787
 、PTK/ZK、ZK222584) (N- (4-クロロフェニル) -4- (ピリジン-
 4-イルメチル) フタラジン-1-アミン)、AD-57 (N- [4- [4-アミノ-1
 - (1-メチルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル] フェニ
 ル] -N'- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -尿素)、AD-80 (1- [4
 - (4-アミノ-1-プロパン-2-イルピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イ
 ル) フェニル] -3- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素)、
 AD-81 (1- (4- (4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ [3, 4-d
] ピリミジン-3-イル) フェニル) -3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル)
 フェニル) 尿素)、ALW-I I-41-27 (N- (5- ((4- ((4-エチルピペ
 ラジン-1-イル) メチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) -
 2-メチルフェニル) -5- (チオフェン-2-イル) ニコチンアミド)、BPR1K8
 71 (1- (3-クロロフェニル) -3- (5- (2- ((7- (3- (ジメチルアミノ
) プロポキシ) キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) チアゾール-2-イル) 尿素)
 、CLM3 (1-フェネチル-N- (1-フェニルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-
 d] ピリミジン-4-アミン)、EBI-907 (N- (2-クロロ-3- (1-シクロ
 プロピル-8-メトキシ-3H-ピラゾロ [3, 4-c] イソキノリン-7-イル) -4
 -フルオロフェニル) -3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド)、NVP-AST
 -487 (N- [4- [(4-エチル-1-ピペラジニル) メチル] -3- (トリフルオ
 ロメチル) フェニル] -N'- [4- [[6- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル] オ
 キシ] フェニル] -尿素)、NVP-BBT594 (BBT594) (5- ((6-アセ
 トアミドピリミジン-4-イル) オキシ) -N- (4- ((4-メチルピペラジン-1-
 イル) メチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) インドリン-1-カルボキサミ
 ド)、PD173955 (6- (2, 6-ジクロロフェニル) -8-メチル-2- (3-
 メチルスルファニルアニリノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン)、PP2 (4-
 アミノ-5- (4-クロロフェニル) -7- (ジメチルエチル) ピラゾロ [3, 4-
 d] ピリミジン)、PZ-1 (N- (5- (tert-ブチル) イソキサゾール-3-イ
 ル) -2- (4- (5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1Hベンゾ [d
] イミダゾール-1-イル) フェニル) アセトアミド)、RPI-1 (1, 3-ジヒドロ
 -5, 6-ジメトキシ-3- [(4-ヒドロキシフェニル) メチレン] -H-インドール
 -2-オン、(3E) -3- [(4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -5, 6-ジメ
 トキシ-1H-インドール-2-オン)、SGI-7079 (3- [2- [[3-フルオ
 ロ-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ] -5-メチル-7H-ピ
 ロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] -ベンゼンアセトニトリル)、SPP86 (1-
 イソプロピル-3- (フェニルエチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン-4-アミン)、SU4984 (4- [4- [(E) - (2-オキソ-1H-インドール
 -3-イリデン) メチル] フェニル] ピペラジン-1-カルバルデヒド)、スニチニブ
 (SU11248) (N- (2-ジエチルアミノエチル) -5- [(Z) - (5-フルオ
 ロ-2-オキソ-1H-インドール-3-イリデン) メチル] -2, 4-ジメチル-1H-
 ピロール-3-カルボキサミド)、TG101209 (N-tert-ブチル-3- (5-
 メチル-2- (4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニルアミノ) ピリミジ
 ン-4-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド)、ウィタフェリンA ((4β, 5β, 6
 β, 22R) -4, 27-ジヒドロキシ-5, 6:22, 26-ジエポキシエルゴスター
 2, 24-ジエン-1, 26-ジオン)、XL-999 ((Z) -5- ((1-エチルピ
 ペリジン-4-イル) アミノ) -3- ((3-フルオロフェニル) (5-メチル-1H-
 イミダゾール-2-イル) メチレン) インドリン-2-オン)、BPR1J373 (5-
 フェニルチアゾール-2-イルアミン-ピリミジド誘導体)、CG-806 (CG'80

10

20

30

40

50

6)、DCC-2157、GTX-186、HG-6-63-01((E)-3-(2-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ビニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド)、SW-01(シクロベンザプリン塩酸塩)、XMD15-44(N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(ピリジン-3-イルエチニル)ベンズアミド(構造から生成)、Y078-DM1(細胞傷害剤メイタンシンの誘導体に結合したRET抗体(Y078)からなる抗体薬物コンジュゲート)、Y078-DM4(細胞傷害剤メイタンシンの誘導体に結合したRET抗体(Y078)からなる抗体薬物コンジュゲート)、ITRI-305(DON5TB、DIB003599)、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、およびNMS-E668が挙げられる。

10

【0602】

RET標的治療薬(例えば、第1のRETキナーゼ阻害剤または第2のRETキナーゼ阻害剤)のさらなる例としては、5-アミノ-3-(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、3-(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-yl)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、3-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-フルオロ-2-メチルフェノール、N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-2-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)アセトアミド、N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)フェニル)アセトアミド、N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N'-{4'-[(2'-ベンズアミド)ピリジン-4'-イルアミノ]フェニル}尿素、2-アミノ-6-{[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]スルファニル}-4-(3-チエニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、および3-アリアルウレイドベンジリデン-インドリン-2-オンが挙げられる。

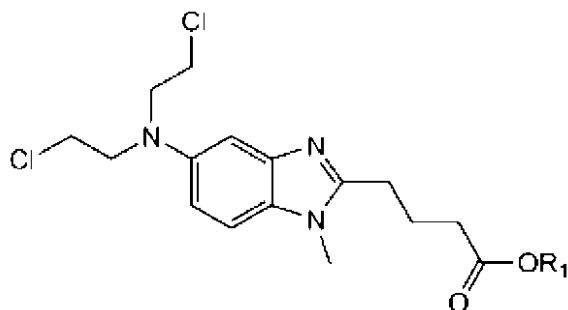
20

【0603】

他のRETキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、米国特許第9,150,517号および同第9,149,464号、ならびに国際公開第WO2014/075035号に記載されるものが挙げられ、これらの全ては参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態では、他のRET阻害剤は、式Iの化合物であって、

30

【化117】



I

40

式中、R₁が、C₆-C₂₄アルキルまたはポリエチレングリコールである、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩形態である。いくつかの実施形態では、他のRET阻害剤は、4-{5-[ビス-(クロロエチル)-アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}酪酸ドデシルエステルである。

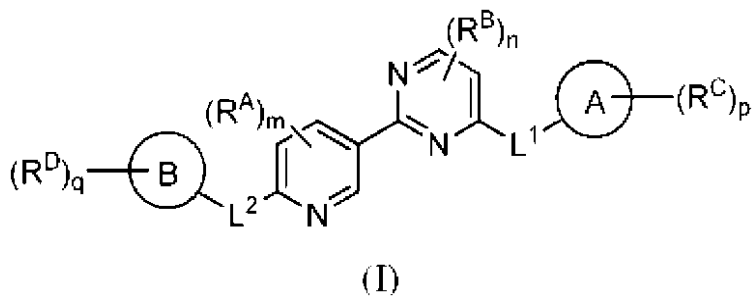
【0604】

他のRETキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、国際公開第WO2016/127074号に記載されるものが挙げられ、これは参照により本明細書に組み込まれる。例えば

50

、いくつかの実施形態では、他の R E T 阻害剤は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【化 1 1 8】



10

式中、環 A および B が各々独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択され、

各 L^1 および L^2 が独立して、結合、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-(C2-C6 \text{ アルケニレン})-$ 、 $-(C2-C6 \text{ アルキニレン})-$ 、 $-(C1-C6 \text{ ハロアルキレン})-$ 、 $-(C1-C6 \text{ ヘテロアルキレン})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-(C1-C6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-O-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-(C1-C6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-(C1-C6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-N(R^1)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^1)-(C1-C6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-C(O)-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-S(O)_2-(C1-C6 \text{ アルキレン})-$ 、および $-S(O)_2-N(R^1)-(C1-C6 \text{ アルキレン})-$ から選択され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ハロアルキレン、およびヘテロアルキレンは独立して、0～5つの R^1 の存在で置換されており、

20

各 R^A および R^B が独立して、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、ハロ、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $C1-C6$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C6$ ヘテロアルキル、および $-N(R^1)(R^1)$ から選択され、式中、各アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびヒドロキシアルキルは、独立して、0～5つの R^a の存在で置換されており、

30

各 R^C および R^D が独立して、 $C1-C6$ アルキル、 $C2-C6$ アルケニル、 $C2-C6$ アルキニル、 $C1-C6$ アルコキシ、ハロ、 $C1-C6$ ヘテロアルキル、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $C1-C6$ ハロアルコキシ、 $C1-C6$ ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ニトロ、シアノ、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-C(O)R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-S(O)_2R^1$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)-C(O)-N(R^1)(R^1)-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 、 $-(C1-C6 \text{ アルキレン})-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ 、および $-P(O)(R^1)(R^1)$ から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラールキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルの各々は独立して、0～5つの R^a で置換されているか、または2つの R^C または2つの R^D は、それらが結合している炭素原子(複数可)と一緒に、0～5つの R^a の存在で独立して置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し、

40

各 R^1 が独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、チオール、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-$

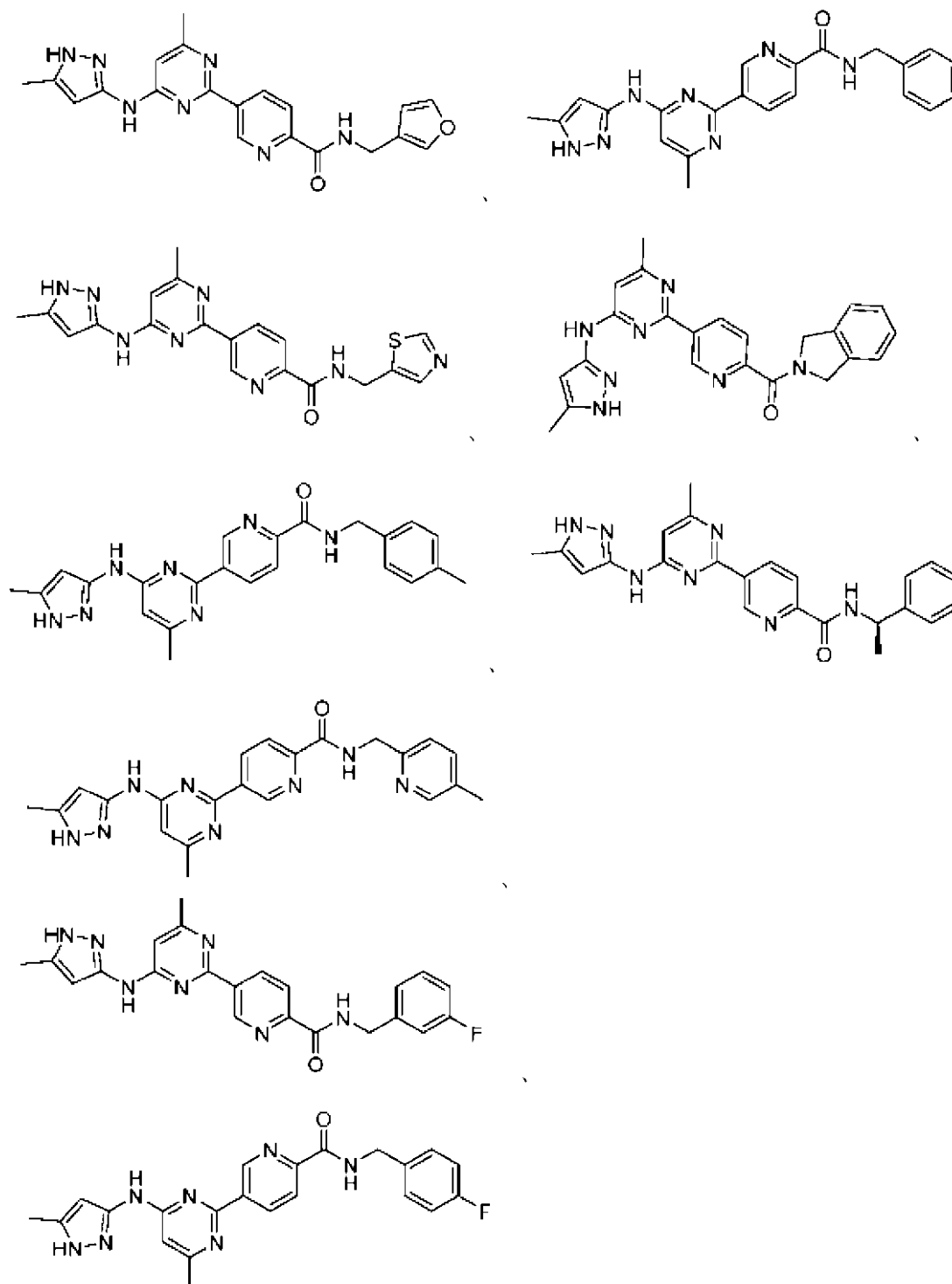
50

C 6 チオアルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 6 ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、アルキル、チオアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルの各々は、独立して、0 ~ 5 つの R^b の存在、または 2 つの R¹ は、それらが結合している原子（複数可）と一緒にあって、0 ~ 5 つの R^b の存在で独立して置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し、各 R^a および R^b が独立して、C 1 - C 6 アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ヘテロアルキル、C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはシアノであり、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルの各々は独立して、0 ~ 5 つの R' の存在で置換されており、各 R' が、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ヘテロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはシアノであるか、または 2 つの R' は、それらが結合している原子（複数可）と一緒にあって、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し、m が、0、1、2、または 3 であり、n が、0、1 または 2 であり、p および q が各々独立して、0、1、2、3、または 4 である。例えば、R E T 阻害剤は、

10

20

【化 1 1 9 - 1】



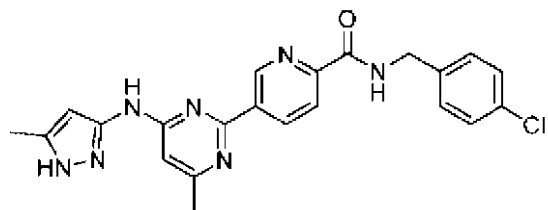
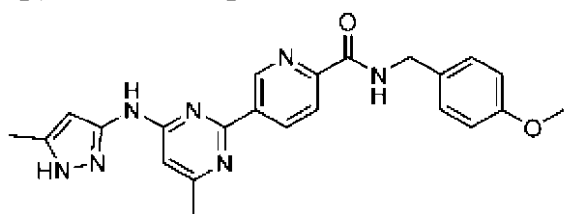
10

20

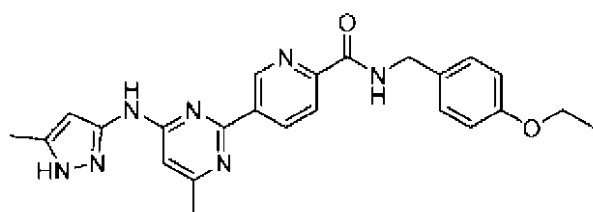
30

40

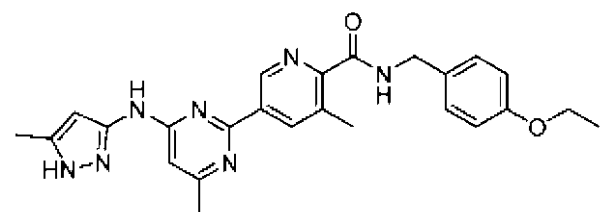
【化 1 1 9 - 2】



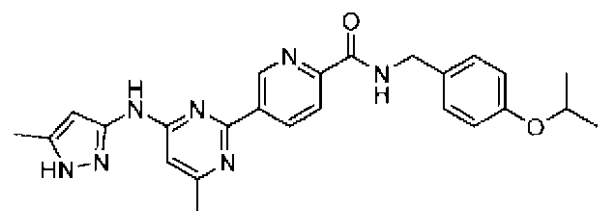
10



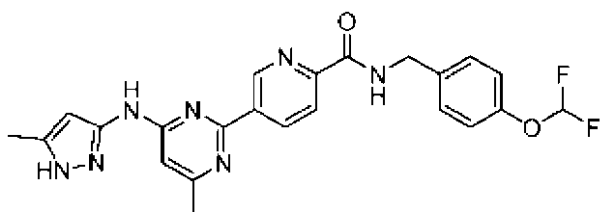
20



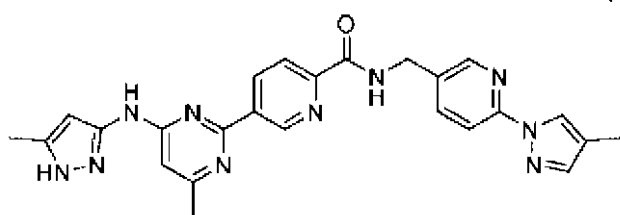
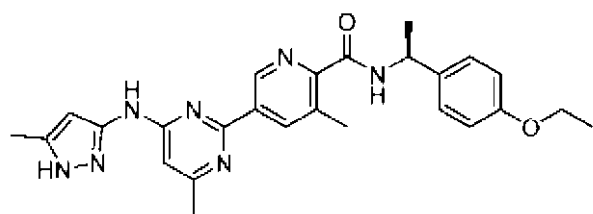
30



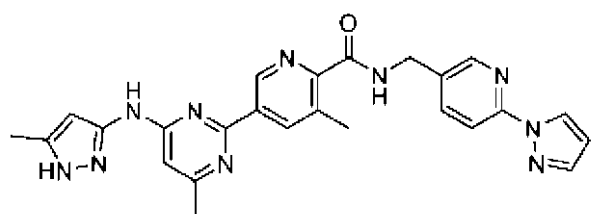
40



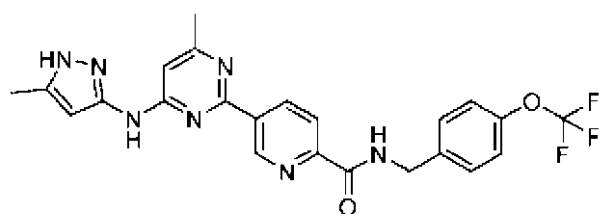
【化 1 1 9 - 3】



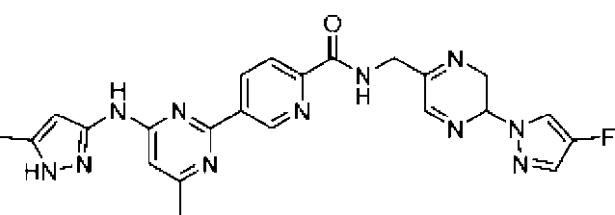
10



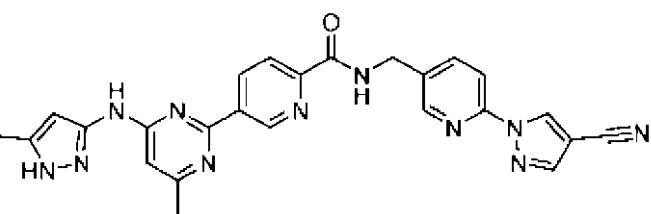
20



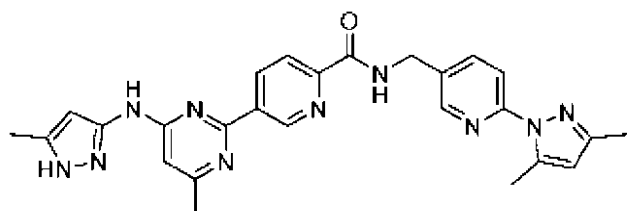
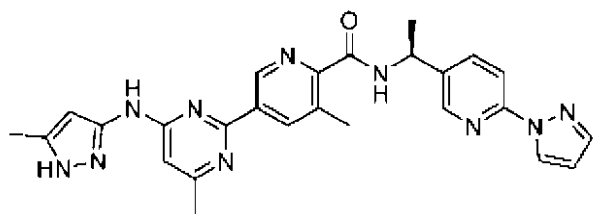
30



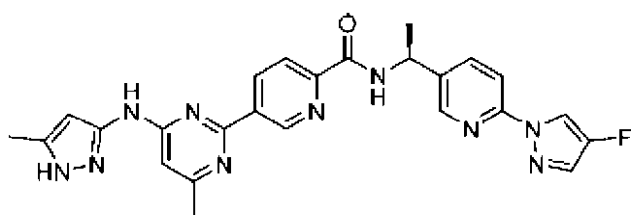
40



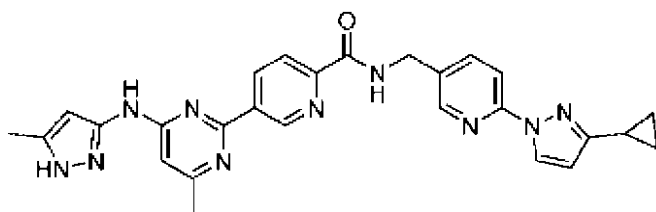
【化 1 1 9 - 4】



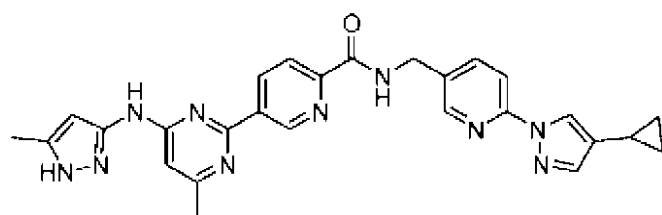
10



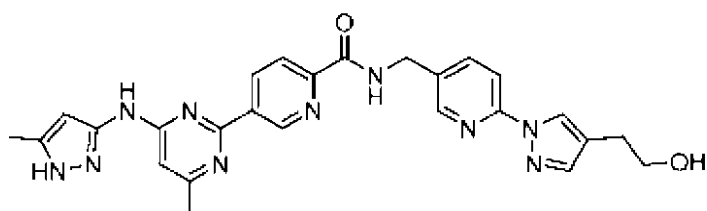
20



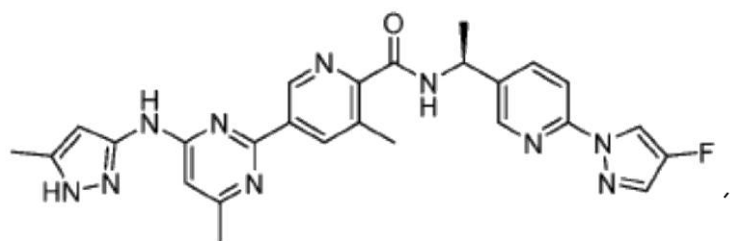
30



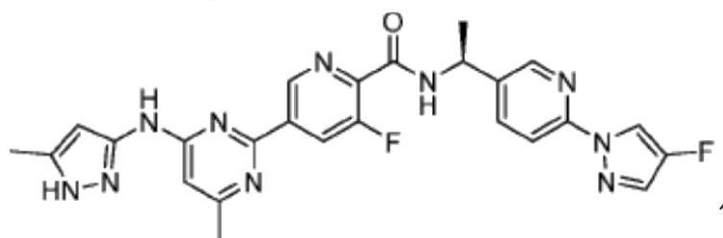
40



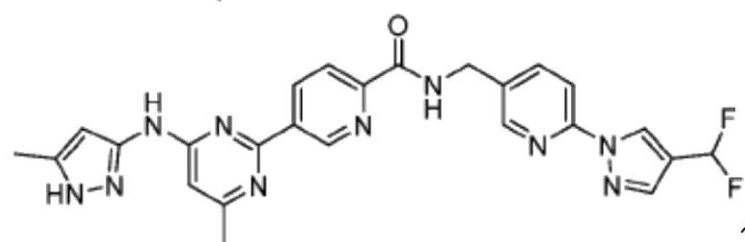
【化 1 1 9 - 5】



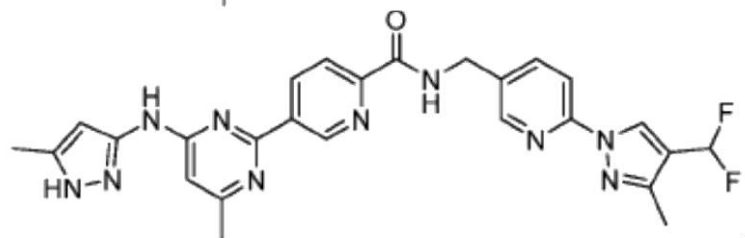
10



20

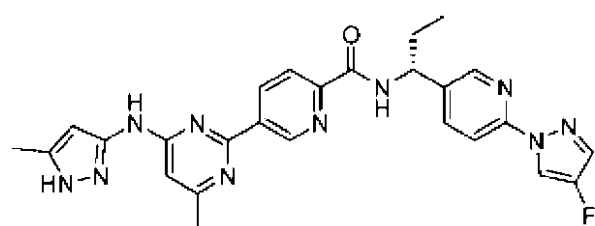


30



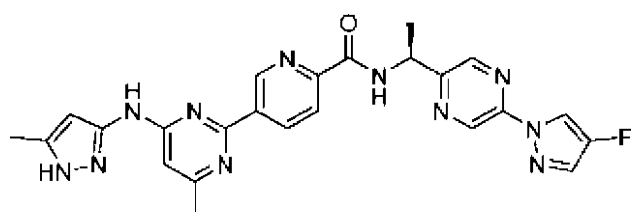
および、

【化 1 1 9 - 6】



、および

40



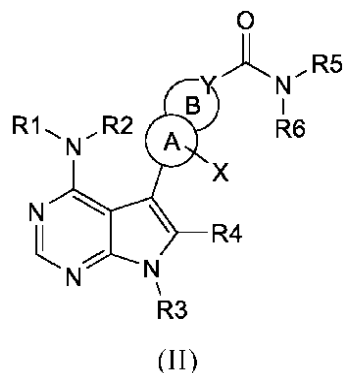
50

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択され得る。

【0605】

他のRETキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、国際公開第WO2016/075224号に記載されるものが挙げられ、これは参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態では、他のRET阻害剤は、式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【化120】



10

20

R1およびR2が独立して、水素、または直鎖もしくは分岐の(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、およびCOR'から選択される任意選択に置換された基であり、R'が、直鎖または分岐の(C₁ - C₆)アルキルおよび(C₃ - C₆)シクロアルキルから選択される任意選択に置換された基であり、

R3が、水素、または直鎖もしくは分岐の(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および3~7員ヘテロシクリル環から選択される任意選択に置換された基であり、

R4が、水素、または直鎖もしくは分岐の(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから選択される任意選択に置換された基であり、

30

Aが、5員もしくは6員ヘテロアリール環またはフェニル環であり、

Bが、ヘテロアリール、(C₅ - C₆)シクロアルキル、およびヘテロシクリル環、またはフェニル環から選択される5員もしくは6員環であり、環Aおよび環Bが、一緒に融合されて、6員芳香族または5~6員ヘテロ芳香族と融合された6員ヘテロ芳香族環または5~6員ヘテロ芳香族環、(C₅ - C₆)シクロアルキル、またはヘテロシクリル環を含む二環式系を形成し、

Yが、炭素または窒素であり、

Xが、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、または直鎖もしくは分岐の(C₁ - C₆)アルキルおよび(C₁ - C₆)アルコキシルから選択される任意選択に置換された基であり、

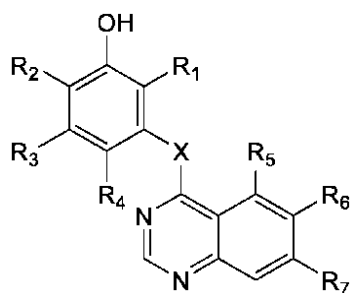
40

R5およびR6が独立して、水素、または直鎖もしくは分岐の(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールから選択される任意選択に置換された基である。

【0606】

他のRETキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、国際公開第WO2015/079251号に記載されるものが挙げられ、これは参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態では、他のRET阻害剤は、式(I I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

【化 1 2 1】



(III)

10

Xが、NH、NR_x、O、またはSであり、R_xが(1-3C)アルキルであり、
R₁が、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ)、トリフルオロメチル、(1-4C)アルキル(例えば、メチル)、(1-4C)アルコキシ、または(3-6C)シクロアルキルから選択され、アルキル、アルコキシ、またはシクロアルキル基は、1つ以上のフルオロで任意選択に置換されており、

R₂が、水素、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ)、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル(例えば、メチル)、(3-8C)シクロアルキル、または(1-4C)アルコキシ(例えば、OMe)から選択され、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシ基は、1つ以上のフルオロで任意選択に置換されており、

20

R₃が、水素、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ)、ヒドロキシル、シアノ、

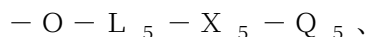
トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル(例えば、メチル)、(3-8C)シクロアルキル、または(1-4C)アルコキシ(例えば、OMe)から選択され、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシ基は、1つ以上のフルオロで任意選択に置換されており、

R₄が、水素、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ)、ヒドロキシル、シアノ、

30

トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル(例えば、メチル)、(3-8C)シクロアルキル、または(1-4C)アルコキシ(例えば、OMe)から選択され、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシ基は、1つ以上のフルオロで任意選択に置換されており、

R₅が、水素または以下の式によって定義される基から選択され、



式中、

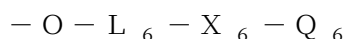
L₅が、存在しないか、または直鎖もしくは分岐の(1-4C)アルキレンであり、

X₅が、存在しないか、または-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-CH(QR_{5L})-、-N(R^j)-、-N(R_{5L})-C(O)-、-N(R_{5L})-C(O)O-、-C(O)-N(R_{5L})-、-S-、-SO-、-SO₂-、-S(O)₂N(R_{5L})-、または-N(R_{5L})SO₂-であり、R_{5L}が水素またはメチルから選択され、

40

Q₅が、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(3-8C)シクロアルキル、(3-8C)シクロアルキル-(1-4C)アルキル、アリール、アリール-(1-4C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1-4C)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル-(1-4C)アルキルであり、

R₆が、水素、または以下の式によって定義される基から選択され、



式中、

50

L_6 が、存在しないか、または直鎖もしくは分岐の (1-4 C) アルキレンであり、
 X_6 が、存在しないか、または $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR_{6L})-$ 、 $-N(R_{6L})-$ 、 $-N(R_{6L})-C(O)-$ 、 $-N(R_{6L})-C(O)O-$ 、 $-C(O)-N(R_{6L})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_{6L})-$ 、もしくは $N(R_{6L})SO_2-$ から選択され、 R_{6L} が水素または (1-3 C) アルキルから選択され、

Q_6 が、水素、(1-8 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(3-8 C) シクロアルキル、(3-8 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、アリール、アリール- (1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- (1-6 C) アルキルであるか、
 または Q_6 および R_{6L} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあってそれらが複素環式環を形成するように、結合されており、

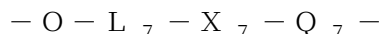
R_6 が、1つ以上の

(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルカノイル、 OR_{6X} 、 SR_{6X} 、 $S(O)R_{6X}$ 、 $S(O)_2R_{6X}$ 、 $C(O)OR_{6X}$ 、または $C(O)NR_{6X}R'_{6X}$ で任意選択に置換されており (例えば、 L_6 および/または Q_6 上で置換されている)、 R_{6X} および R'_{6X} が独立して水素、(1-8 C) アルキルであるか、または

R_{6X} および R'_{6X} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって

それらが複素環式環を形成するように、結合されており、

R_7 が、水素、(1-6 C) アルコキシ、または以下の式によって定義される基から選択され、



式中、

L_7 が、存在しないか、または直鎖もしくは分岐の (1-4 C) アルキレンであり、
 X_7 が、存在しないか、または $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR_{7L})-$ 、 $-N(R_{7L})-$ 、 $-N(R_{7L})-C(O)-$ 、 $-N(R_{7L})-C(O)O-$ 、 $-C(O)-N(R_{7L})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_{7L})-$ 、もしくは $-N(R_{7L})SO_2-$ から選択され、 R_{7L} が水素または (1-3 C) アルキルから選択され、

Q_7 が、水素、(1-8 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(3-8 C) シクロアルキル、(3-8 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、アリール、アリール- (1-6 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであるか、
 Q_7 および R_{7L} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあってそれらが複素環式環を形成するように、結合されており、

R_7 が、1つ以上の

ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、(1-8 C) アルキル、(1-8 C) アルカノイル、 OR_{7X} 、 SR_{7X} 、 $S(O)R_{7X}$ 、 $S(O)_2R_{7X}$ 、 $C(O)OR_{7X}$ 、または $C(O)NR_{7X}R'_{7X}$ で任意選択に置換されており (例えば、 L_7 および/または Q_7 上で置換されている)、 R_{7X} および R'_{7X} が独立して水素、(1-8 C) アルキルであるか、または R_{7X} および R'_{7X} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあってそれらが複素環式環を形成するように、結合されているか、あるいは

R_7 が、オキソ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ヒドロキシアルキル、 $C(O)R_{7Y}$ 、または $NR_{7Y}R'_{7Y}$ から選択される 1つ以上の基で任意選択に置換されており、 R_{7Y} および R'_{7Y} が独立して水素または (1-8 C) アルキルである。

【0607】

他の RET キナーゼ阻害剤のさらなる例としては、国際公開第 WO 2017/178845 号に記載されるものが挙げられ、これは参照により本明細書に組み込まれる。例えば

10

20

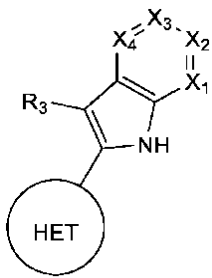
30

40

50

、いくつかの実施形態では、他の R E T 阻害剤は、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【化 1 2 2】

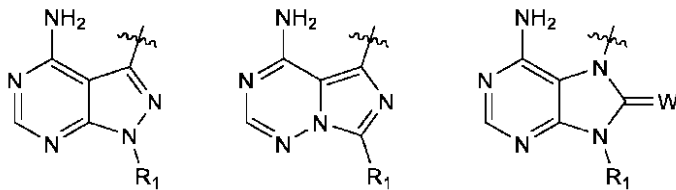


(IV)

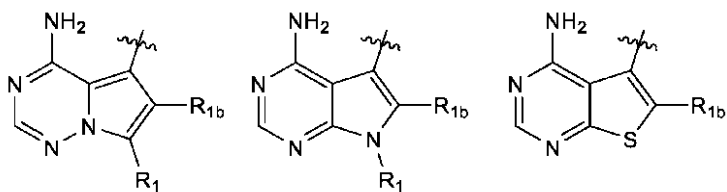
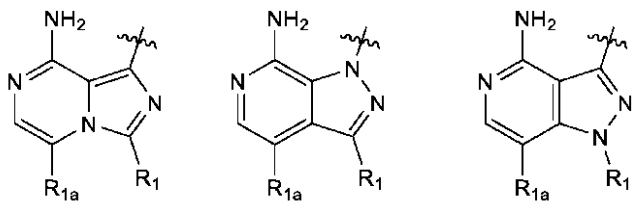
10

H E T が、以下のうちの 1 つから選択され、

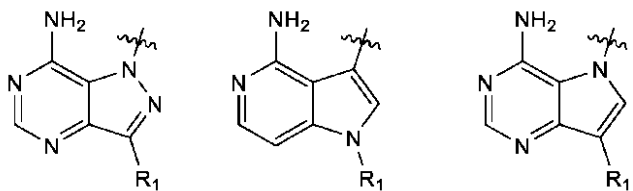
【化 1 2 3】



20



30



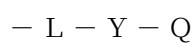
40

【化 1 2 4】

~

式中、が結合点を表し、

R₁ が、水素、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、または以下の式の基から選択され、



式中、

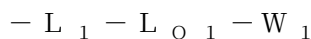
50

L が、存在しないか、または (1-2 C) アルキルもしくはオキソから選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換された (1-5 C) アルキレンであり、

Y が、存在しないか、または O、S、SO、SO₂、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、N(R_a)C(O)N(R_b)、N(R_a)C(O)O、OC(O)N(R_a)、S(O)₂N(R_a)、もしくは N(R_a)SO₂ であり、R_a および R_b が各々独立して水素または (1-4 C) アルキルから選択され、

Q が、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、アリール、(3-10 C) シクロアルキル、(3-10 C) シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Q が、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、アミノ、(1-4 C) アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_pR_c (p が 0、1、または 2 である)、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_e)(R_d)R_c、または (CH₂)_qNR_cR_d (q が 1、2、または 3 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基によって任意選択にさらに置換され、R_c、R_d、および R_e が各々独立して、水素、(1-6 C) アルキル、または (3-6 C) シクロアルキルであるか、または R_c および R_d が、それらが結合している窒素原子と一緒にそれらが (1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) アルキルハロアルコキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ、アミノ、シアノ、またはヒドロキシから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されている 4~7 員複素環式環を形成するように、結合されているか、あるいは

Q が、以下の式の基によって任意選択に置換されており、



式中、

L₁ が、存在しないか、または (1-2 C) アルキルもしくはオキソから選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換された (1-3 C) アルキレンであり、

L_{Q₁} が、存在しないか、または O、S、SO、SO₂、N(R_f)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)、N(R_f)C(O)N(R_g)、N(R_f)C(O)O、OC(O)N(R_f)、S(O)₂N(R_f)、もしくは N(R_f)SO₂ から選択され、R_f および R_g が各々独立して水素または (1-2 C) アルキルから選択され、

W₁ が、水素、(1-6 C) アルキル、アリール、アリール (1-2 C) アルキル、(3-8 C) シクロアルキル、(3-8 C) シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、W₁ が、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、(3-6 C) シクロアルキル、NR_hR_i、OR_h、C(O)R_h、C(O)OR_h、OC(O)R_h、C(O)N(R_i)R_h、N(R_i)C(O)R_h、S(O)_rR_h (r が 0、1、または 2 である)、SO₂N(R_i)R_h、N(R_i)SO₂R_h、または (CH₂)_sNR_iR_h (s が 1、2、または 3 である) から選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されており、R_h および R_i が各々独立して水素、(1-4 C) アルキル、または (3-6 C) シクロアルキルから選択され、

R_{1a} および R_{1b} が各々、H、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、またはメルカプトから選択され、

W が、O、S、または NR_{w1} から選択され、R_{w1} が H または (1-2 C) アルキルか

ら選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 が、 CH 、 CR_2 、または N から独立して選択され、
 R_2 が、水素、ハロ、 $(1-4C)$ アルキル、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(1-4C)$ ハロアルキル、 $(1-4C)$ ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、 $(2-4C)$ アルキニル、 NR_jR_k 、 OR_j 、 $C(O)R_j$ 、 $C(O)OR_j$ 、 $OC(O)R_j$ 、 $C(O)N(R_k)R_j$ 、 $N(R_k)C(O)R_j$ 、 $N(R_k)C(O)N(R_j)$ 、 $S(O)_{r_1}R_k$ (r_1 が0、1、または2である)、 $SO_2N(R_j)R_k$ 、 $N(R_j)SO_2R_k$ 、または $(CH_2)_vNR_jR_k$ (v が1、2、または3)から選択され、 R_j および R_k が各々独立して水素または $(1-4C)$ アルキルから選択され、当該 $(1-4C)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルが、ハロ、 $(1-4C)$ アルキル、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(1-4C)$ ハロアルキル、 $(1-4C)$ ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、フェニル、 $(2-4C)$ アルキニル、 $NR_{j_1}R_{k_1}$ 、 OR_{j_1} 、 $C(O)R_{j_1}$ 、 $C(O)OR_{j_1}$ 、 $OC(O)R_{j_1}$ 、 $C(O)N(R_{k_1})R_{j_1}$ 、 $N(R_{k_1})C(O)R_{j_1}$ 、 $S(O)_{r_2}R_h$ (r_2 が0、1、または2である)、 $SO_2N(R_{j_1})R_{k_1}$ 、 $N(R_{j_1})SO_2R_{k_1}$ 、または $(CH_2)_{v_1}NR_{j_1}R_{k_1}$ (v_1 が1、2、または3である)から選択される1個以上の置換基によって任意選択に置換されており、 R_{j_1} および R_{k_1} がそれぞれ独立して水素または $(1-4C)$ アルキルから選択され、

10

R_3 が、ハロ、 $(1-4C)$ アルキル、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(1-4C)$ ハロアルキル、 $(1-4C)$ ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(2-4C)$ アルキニル、 NR_1R_m 、 OR_1 、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $OC(O)R_1$ 、 $C(O)N(R_m)R_1$ 、 $N(R_m)C(O)R_1$ 、または $(CH_2)_yNR_1R_m$ (y が1、2、または3である)から選択され、当該 $(1-4C)$ アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、 $(1-2C)$ アルコキシ、またはハロから選択される1個以上の置換基によって任意選択に置換されており、 R_1 および R_m が各々独立して水素または $(1-4C)$ アルキルから選択される。

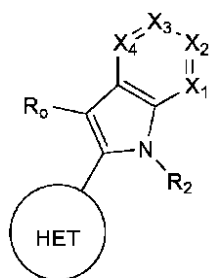
20

【0608】

他のRETキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、国際公開第WO2017/178844号に記載されるものが挙げられ、これは参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態では、他のRET阻害剤は、式(V)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

30

【化125】

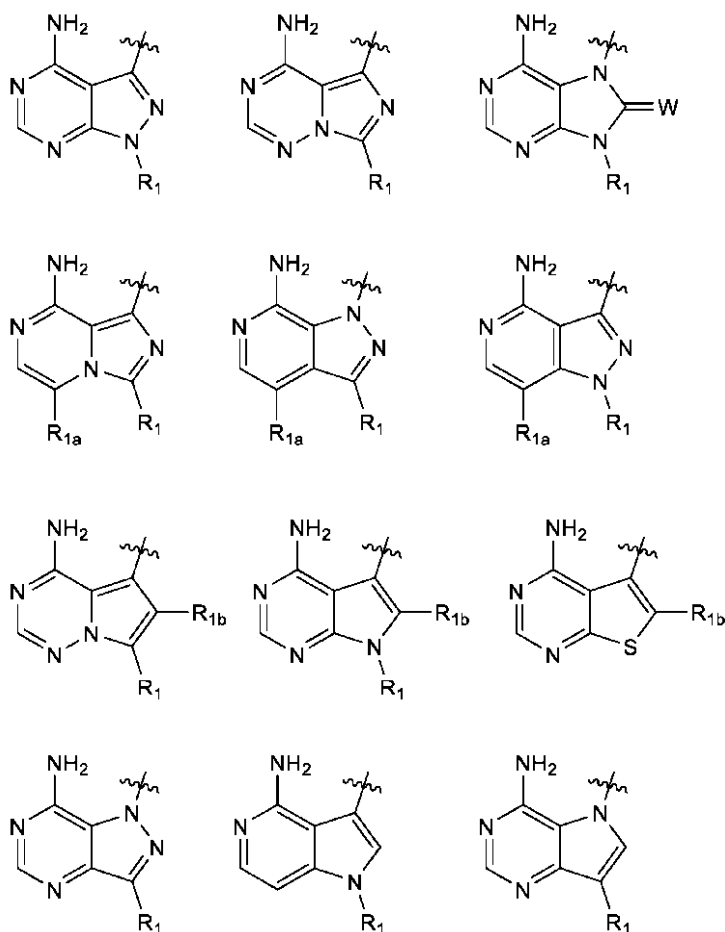


(V)

40

HET が、以下のうちの1つから選択され、

【化 1 2 6】



10

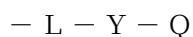
20

【化 1 2 7】

30

が、結合点を表し、

R_1 が、水素、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、または以下の式の基から選択され、



式中、

L が、存在しないか、または(1-2 C) アルキルもしくはオキシから選択される1個以上の置換基で任意選択に置換された(1-5 C) アルキレンであり、

Y が、存在しないか、またはO、S、SO、SO₂、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、N(R_a)C(O)N(R_b)、N(R_a)C(O)O、OC(O)N(R_a)、S(O)₂N(R_a)、もしくはN(R_a)SO₂であり、 R_a および R_b が各々独立して水素または(1-4 C) アルキルから選択され、

40

Q が、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、アリール、(3-10 C) シクロアルキル、(3-10 C) シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Q が、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、アミノ、(1-4 C) アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_yR_c (y が0、1、または2である)、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_e)(R_d)R_c、また

50

は $(CH_2)_z NR_c R_d$ (z が 1、2、または 3 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基によって任意選択にさらに置換され、 R_c 、 R_d 、および R_e が各々独立して、水素、(1-6 C) アルキル、または (3-6 C) シクロアルキルであるか、または R_c および R_d が、それらが結合している窒素原子と一緒にそれらが (1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) アルキルハロアルコキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ、アミノ、シアノ、またはヒドロキシルから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されている 4~7 員複素環式環を形成するように、結合され得るか、あるいは
 Q が、以下の式の基によって任意選択に置換されており、



10

式中、

L_1 が、存在しないか、または (1-2 C) アルキルもしくはオキシから選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換された (1-3 C) アルキレンであり、

L_{Q_1} が、存在しないか、または O、S、SO、SO₂、N(R_f)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)、N(R_g)C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)O、OC(O)N(R_f)、S(O)₂N(R_f)、もしくは N(R_f)SO₂ から選択され、 R_f および R_g が各々独立して水素または (1-2 C) アルキルから選択され、

Z_1 が、水素、(1-6 C) アルキル、アリール、アリール (1-2 C) アルキル、(3-8 C) シクロアルキル、(3-8 C) シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、 Z_1 が、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、(3-6 C) シクロアルキル、NR_hR_i、OR_h、C(O)R_h、C(O)OR_h、OC(O)R_h、C(O)N(R_i)R_h、N(R_i)C(O)R_h、S(O)_{y^a}R_h (y^a が 0、1、または 2 である)、SO₂N(R_i)R_h、N(R_i)SO₂R_h、または $(CH_2)_{z^a} NR_i R_h$ (z^a が 1、2、または 3 である) から選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されており、 R_h および R_i が各々独立して水素、(1-4 C) アルキル、または (3-6 C) シクロアルキルから選択され、

20

30

R_{1a} および R_{1b} が各々、水素、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、またはメルカプトから選択され、

W が、O、S、または NR_j から選択され、 R_j が H または (1-2 C) アルキルから選択され、

X_1 および X_2 が各々独立して、N または CR_k から選択され、

式中、

R_k が、水素、ハロ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、(1-4 C) アルキルアミノ、(1-4 C) ジアルキルアミノ、シアノ、(2 C) アルキニル、C(O)R_{k1}、C(O)OR_{k1}、OC(O)R_{k1}、C(O)N(R_{k2})R_{k1}、N(R_{k2})C(O)R_{k1}、S(O)_{y^b}R_{k1} (y^b が 0、1、または 2 である)、SO₂N(R_{k2})R_{k1}、N(R_{k2})SO₂R_{k1}、または $(CH_2)_{z^b} NR_{k1} R_{k2}$ (z^b が 1、2、または 3 である) から選択され、当該 (1-4 C) アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、(1-2 C) アルコキシ、またはハロから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されており、

40

R_{k1} および R_{k2} が各々独立して、水素または (1-4 C) アルキルから選択され、

X_3 が、N または CR_m から選択され、

式中、

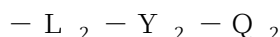
R_m が、水素、ハロ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、(1-

50

4 C) アルキルアミノ、(1-4 C) ジアルキルアミノ、シアノ、(2 C) アルキニル、
C(O) R_{m1}、C(O) OR_{m1}、OC(O) R_{m1}、C(O) N(R_{m2}) R_{m1}、
N(R_{m2}) C(O) R_{m1}、S(O)_{yc} R_{m1} (y^c が 0、1、または 2 である)、
SO₂ N(R_{m2}) R_{m1}、N(R_{m2}) SO₂ R_{m1}、または (CH₂)_{zc} NR_{m1}
R_{m2} (z^c が 1、2、または 3 である) から選択され、当該 (1-4 C) アルキルが、
アミノ、ヒドロキシ、(1-2 C) アルコキシ、またはハロから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されており、

R_{m1} および R_{m2} が各々独立して、水素または (1-4 C) アルキルから選択され、
R_o が、ハロ、(1-4 C) alkyl、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、(1-4 C) アルキルアミノ、(1-4 C) ジアルキルアミノ、シアノ、(2 C) アルキニル、C(O) R_{o1}、C(O) OR_{o1}、OC(O) R_{o1}、C(O) N(R_{o2}) R_{o1}、N(R_{o2}) C(O) R_{o1}、S(O)_{yd} R_{o1} (y^d が 0、1、または 2 である)、SO₂ N(R_{o2}) R_{o1}、N(R_{o2}) SO₂ R_{o1}、または (CH₂)_{zd} NR_{o1} R_{o2} (z^d が 1、2、または 3 である) から選択され、当該 (1-4 C) アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、(1-2 C) アルコキシ、またはハロから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されており、

R_{o1} および R_{o2} が各々独立して、水素または (1-4 C) アルキルから選択され、
R₂ が、水素、(1-4 C) アルキルまたは以下の式の基から選択され、



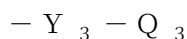
式中、

L₂ が、存在しないか、または (1-2 C) アルキルもしくはオキソから選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換された (1-3 C) アルキレンであり、

Y₂ が、存在しないか、または C(O)、C(O) O、C(O) N(R_p) であり、R_p が水素または (1-4 C) アルキルから選択され、

Q₂ が、水素、(1-6 C) アルキル、アリール、(3-8 C) シクロアルキル、(3-8 C) シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Q₂ が、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、NR_q R_r、OR_q から独立して選択される 1 個以上の置換基によって任意選択にさらに置換されており、R_q および R_r が各々独立して水素、(1-4 C) アルキル、または (3-6 C) シクロアルキルから選択され、

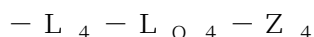
R₃ が、以下の式の基から選択され、



式中、

Y₃ は、C(O)、C(O) N(R_y)、C(O) N(R_y) O、N(R_y) (O) C、C(O) O、OC(O)、N(R_y) C(O) N(R_{y1})、SO₂ N(R_y)、N(R_y) SO₂、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、またはテトラゾリルであり、R_y および R_{y1} が独立して水素または (1-2 C) アルキルから選択され、

Q₃ が、水素、(1-6 C) アルキル、アリール、アリール (1-2 C) アルキル、(3-8 C) シクロアルキル、(3-8 C) シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Q₃ が、(1-4 C) アルキル、ハロ、(1-4 C) ハロアルキル、(1-4 C) ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、NR_z R_{aa}、OR_z から独立して選択される 1 個以上の置換基によって任意選択にさらに置換されており、R_z および R_{aa} が各々独立して水素、(1-4 C) アルキル、または (3-6 C) シクロアルキルから選択されているか、または Q₃ が以下の式の基によって任意選択に置換されており、



式中、

L₄ が、存在しないか、または (1-2 C) アルキルもしくはオキソから選択される 1 個

10

20

30

40

50

以上の置換基で任意選択に置換された（１－３Ｃ）アルキレンであり、
 L_{Q4} が、存在しないか、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{ab})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)$ 、 $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)O$ 、 $OC(O)N(R_{ab})$ 、 $S(O)_2N(R_{ab})$ 、もしくは $N(R_{ab})SO_2$ から選択され、 R_{ab} および R_{ac} が各々独立して水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、

Z_4 が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１－２Ｃ）アルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、 Z_4 が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、（３－６Ｃ）シクロアルキル、 $NR_{ad}R_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $C(O)R_{ad}$ 、 $C(O)OR_{ad}$ 、 $OC(O)R_{ad}$ 、 $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$ 、 $S(O)_{ye}R_{ad}$ （ y^e が 0、1、または 2 である）、 $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 、または $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ （ z^e が 1、2、または 3 である）から選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されており、 R_{ad} および R_{ae} が各々独立して水素、（１－４Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択され、あるいは

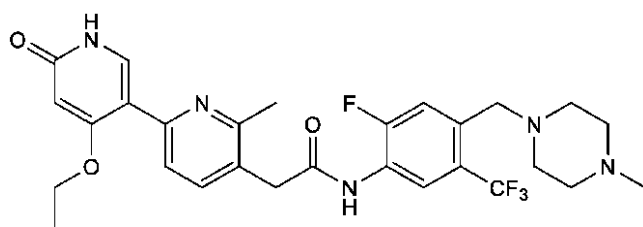
Q_3 および R_y が、それらが結合している窒素原子と一緒にそれらが（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、またはヒドロキシルから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択に置換されている 4～7 員複素環式環を形成するように、結合されているが、

但し、 X_1 、 X_2 、もしくは X_3 のうちの 1 または 2 つのみが N であり得るという条件である。

【0609】

他の RET キナーゼ阻害剤のさらなる例としては、国際公開第 $WO2017/145050$ 号に記載されるものが挙げられ、これは参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態では、他の RET は、式（ VI ）を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化128】



(VI)

【0610】

他の RET キナーゼ阻害剤のさらなる例としては、国際公開第 $WO2016/038552$ 号に記載されるものが挙げられ、これは参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態では、他の RET は、式（ VII ）、もしくは式（ $VIII$ ）を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。

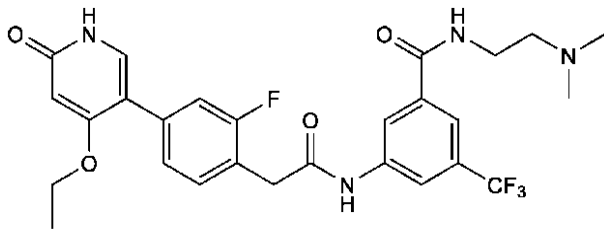
10

20

30

40

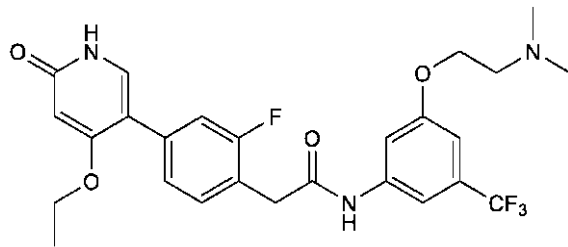
【化 1 2 9】



(VII)

10

【化 1 3 0】



(VIII)

20

【0 6 1 1】

さらに他の治療薬には、例えば、米国特許第 9, 738, 660 号、同第 9, 801, 880 号、同第 9, 682, 083 号、同第 9, 789, 100 号、同第 9, 550, 772 号、同第 9, 493, 455 号、同第 9, 758, 508 号、同第 9, 604, 980 号、同第 9, 321, 772 号、同第 9, 522, 910 号、同第 9, 669, 028 号、同第 9, 186, 318 号、同第 8, 933, 230 号、同第 9, 505, 784 号、同第 8, 754, 209 号、同第 8, 895, 744 号、同第 8, 629, 135 号、同第 8, 815, 906 号、同第 8, 354, 526 号、同第 8, 741, 849 号、同第 8, 461, 161 号、同第 8, 524, 709 号、同第 8, 129, 374 号、同第 8, 686, 005 号、同第 9, 006, 256 号、同第 8, 399, 442 号、同第 7, 795, 273 号、同第 7, 863, 288 号、同第 7, 465, 726 号、同第 8, 552, 002 号、同第 8, 067, 434 号、同第 8, 198, 298 号、同第 8, 106, 069 号、同第 6, 861, 509 号、同第 8, 299, 057 号、同第 9, 150, 517 号、同第 9, 149, 464 号、同第 8, 299, 057 号、および同第 7, 863, 288 号、米国公開第 2018/0009817 号、同第 2018/0009818 号、同第 2017/0283404 号、同第 2017/0267661 号、同第 2017/0298074 号、同第 2017/0114032 号、同第 2016/0009709 号、同第 2015/0272958 号、同第 2015/0238477 号、同第 2015/0099721 号、同第 2014/0371219 号、同第 2014/0137274 号、同第 2013/0079343 号、同第 2012/0283261 号、同第 2012/0225057 号、同第 2012/0065233 号、同第 2013/0053370 号、同第 2012/0302567 号、同第 2011/0189167 号、同第 2016/0046636 号、同第 2013/0012703 号、同第 2011/0281841 号、同第 2011/0269739 号、同第 2012/0271048 号、同第 2012/0277424 号、同第 2011/0053934 号、同第 2011/0046370 号、同第 2010/0280012 号、同第 2012/0070410 号、同第 2010/0081675 号、同第 2010/0075916 号、同第 2011/02120

30

40

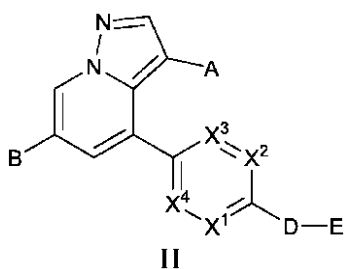
50

53号、同第2009/0227556号、同第2009/0209496号、同第2009/0099167号、同第2010/0209488号、同第2009/0012045号、同第2013/0303518号、同第2008/0234267号、同第2008/0199426号、同第2010/0069395号、同第2009/0312321号、同第2010/0173954号、同第2011/0195072号、同第2010/0004239号、同第2007/0149523号、同第2017/0281632号、同第2017/0226100号、同第2017/0121312号、同第2017/0096425号、同第2017/0044106号、同第2015/0065468号、同第2009/0069360号、同第2008/0275054号、同第2007/0117800号、同第2008/0234284号、同第2008/0234276号、同第2009/0048249号、同第2010/0048540号、同第2008/0319005号、同第2009/0215761号、同第2008/0287427号、同第2006/0183900号、同第2005/0222171号、同第2005/0209195号、同第2008/0262021号、同第2008/0312192号、同第2009/0143399号、同第2009/0130229号、同第2007/0265274号、同第2004/0185547号、および同第2016/0176865号、ならびに国際公開第WO2017/145050号、同第WO2017/097697号、同第WO2017/049462号、同第WO2017/043550号、同第WO2017/027883号、同第WO2017/013160号、同第WO2017/009644号、同第WO2016/168992号、同第WO2016/137060号、同第WO2016/127074号、同第WO2016/075224号、同第WO2016/038552号、同第WO2015/079251号、同第WO2014/086284号、同第WO2013/042137号、同第WO2013/036232号、同第WO2013/016720号、同第WO2012/053606号、同第WO2012/047017号、同第WO2007/109045号、同第WO2009/042646号、同第WO2009/023978号、同第WO2009/017838号、同第WO2017/178845号、同第WO2017/178844号、同第WO2017/146116号、同第WO2017/026718号、同第WO2016/096709号、同第WO2007/057397号、同第WO2007/057399号、同第WO2007/054357号、同第WO2006/130613号、同第WO2006/089298号、同第WO2005/070431号、同第WO2003/020698号、同第WO2001/062273号、同第WO2001/016169号、同第WO1997/044356号、同第WO2007/087245号、同第WO2005/044835号、同第WO2014/075035号、および同第WO2016/038519号、ならびにJ. Med. Chem. 2012, 55(10), 4872-4876に記載されているものなどのRET阻害剤が挙げられ、これらの全てはそれらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0612】

いくつかの実施形態では、RET阻害剤（例えば、第1のRET阻害剤または第2のRET阻害剤）は、式IIの化合物、

【化131】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

X^1 が、CH、 CH_3 、CF、Cl、またはNであり、

X^2 が、CH、CF、またはNであり、

X^3 が、CH、CF、またはNであり、

X^4 が、CH、CF、またはNであり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの0、1つ、または2つが、Nであり、

Aが、H、Cl、CN、Br、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルであり、

Bが、hetAr¹であり、

hetAr¹が、N、S、およびOから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5員のヘテロアリール環であり、当該ヘテロアリール環が、ハロゲン、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、フルオロC1-C6アルキル、ジフルオロC1-C6アルキル、トリフルオロC1-C6アルキル、シアノC1-C6アルキル、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、(C1-C4アルコキシ)CH₂C(=O)-、(C1-C4)アルコキシ)C(=O)C1-C3アルキル、C3-C6シクロアルキル、(R^aR^bN)C1-C6アルキル、(R^aR^bN)C(=O)C1-C6アルキル、(C1-C6アルキルSO₂)C1-C6アルキル、hetCyc^a、および4-メトキシベンジルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

R^aおよびR^bが独立して、HまたはC1-C6アルキルであり、

hetCyc^aが、NおよびOから選択される環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、当該複素環式環が、ハロゲン、C1-C6アルキル、フルオロC1-C6アルキル、ジフルオロC1-C6アルキル、トリフルオロC1-C6アルキル、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、ジ(C1-C3アルキル)NCH₂C(=O)、(C1-C6アルコキシ)C(=O)、または(C1-C6アルコキシ)CH₂C(=O)で任意選択に置換されており、

Dが、hetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³、またはhetCyc⁹であり、

hetCyc¹が、NおよびOから選択される1～2個の環原子を有する4～6員複素環式環であり、当該複素環式環が、C1-C3アルキル、フルオロC1-C3アルキル、ジフルオロC1-C3アルキル、トリフルオロC1-C3アルキル、およびOHからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または当該複素環式環が、C3-C6シクロアルキリデン環で置換されているか、または当該複素環式環が、オキソ基で置換されており、

hetCyc²が、NおよびOから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～8員架橋複素環式環であり、当該複素環式環が、C1-C3アルキルで任意選択に置換されており、

hetCyc³が、NおよびOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する7～11員ヘテロスピロ環式環であり、当該環が、C1-C3アルキルで任意選択に置換されており、

hetCyc⁹が、1～3個の環窒素原子を有する縮合9～10員複素環式環であり、かつオキソで任意選択に置換されており、

Eが、

(a) 水素

(b) OH、

(c) R^aがHまたはC1-C6アルキルであり、R^bがH、C1-C6アルキル、またはフェニルである、R^aR^bN-、

(d) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、

(e) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシC1-C6アルキル、

(f) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルコキシ、

(g) 1から3個のフルオロで任意選択に置換されたヒドロキシ(C1-C6アルコキシ

10

20

30

40

50

)、

(h) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1-C6アルコキシ)ヒドロキシC1-C6アルキル-

(i) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1-C6アルキル)C(=O)-

(j) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC1-C6アルキル)C(=O)-

(k) (C1-C6アルコキシ)C(=O)-

(l) (C1-C6アルコキシ)(C1-C6アルキル)C(=O)-

(m) HC(=O)-

(n) Cyc¹、

(o) Cyc¹C(=O)-

(p) Cyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-であって、当該アルキル部分が、OH、フルオロ、C1-C3アルコキシ、およびR^cR^dN-からなる群から独立して選択される1個以上の基で任意選択に置換されており、R^cおよびR^dが独立してHまたはC1-C6アルキルである、Cyc¹(C1-C6アルキル)C(=O)-

(q) hetCyc⁴、

(r) hetCyc⁴C(=O)-

(s) hetCyc⁴(C1-C3アルキル)C(=O)-

(t) (hetCyc⁴)C(=O)C1-C2アルキル-

(u) hetCyc⁴C(=O)NH-

(v) Ar²、

(w) Ar²C(=O)-

(x) Ar²C1-C6アルキル-

(y) (Ar²)ヒドロキシC2-C6アルキル-

(z) Ar²(C1-C3アルキル)C(=O)-であって、当該アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、およびR^eR^fN-からなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、R^eおよびR^fが独立してHもしくはC1-C6アルキルであるか、またはR^eおよびR^fが、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、NおよびOから選択される追加の環ヘテロ原子を任意選択に有する5～6員アザ環式環を形成し、

(aa) hetAr²C(=O)-

(bb) (hetAr²)ヒドロキシC2-C6アルキル-

(cc) hetAr²(C1-C3アルキル)C(=O)-であって、当該アルキル部分が、OH、C1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、およびR^eR^fN-からなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、R^eおよびR^fが独立してHもしくはC1-C6アルキルであるか、またはR^eおよびR^fが、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、NおよびOから選択される追加の環ヘテロ原子を任意選択に有する5～6員アザ環式環を形成し、

(dd) R¹R²NC(=O)-

(ee) R¹R²N(C1-C3アルキル)C(=O)-であって、当該アルキル部分が、フェニルで任意選択に置換されている、R¹R²N(C1-C3アルキル)C(=O)-

(ff) R¹R²NC(=O)C1-C2アルキル-

(gg) R¹R²NC(=O)NH-

(hh) CH₃SO₂(C1-C6アルキル)C(=O)-

(ii) (C1-C6アルキル)SO₂-

(jj) (C3-C6シクロアルキル)CH₂SO₂-

(kk) hetCyc⁵-SO₂-

10

20

30

40

50

(ll) $R^4 R^5 N SO_2 -$ 、
 (mm) $R^6 C(=O) NH -$ 、
 (nn) $hetCyc^6$ 、
 (oo) $hetAr^2 C1 - C6$ アルキル、
 (pp) $(hetCyc^4) C1 - C6$ アルキル、
 (qq) 1～3 個のフルオロで任意選択に置換された ($C1 - C6$ アルコキシ) $C1 - C6$ アルキル、
 (rr) ($C3 - C6$ シクロアルコキシ) $C1 - C6$ アルキル、
 (ss) ($C3 - C6$ シクロアルキル) $C1 - C6$ アルキルであって、当該シクロアルキルが、1～2 個のフルオロで任意選択に置換されている、($C3 - C6$ シクロアルキル) $C1 - C6$ アルキル、
 (tt) R^g および R^h が独立して、H または $C1 - C6$ アルキルである、($R^g R^h N$) $C1 - C6$ アルキル、
 (uu) $Ar^2 - O -$ 、
 (vv) ($C1 - C6$ アルキル SO_2) $C1 - C6$ アルキル、
 (ww) ($C1 - C6$ アルコキシ) $C(=O) NHC1 - C6$ アルキル、
 (xx) ($C3 - C6$ シクロアルコキシ) $C(=O) -$ 、
 (yy) ($C3 - C6$ シクロアルキル) $SO_2 -$ であって、当該シクロアルキルが、 $C1 - C6$ アルキルで任意選択に置換されている、($C3 - C6$ シクロアルキル) $SO_2 -$ 、
 (zz) $Ar^4 CH_2 OC(=O) -$ 、
 (aaa) ($N - (C1 - C3$ アルキル) ピリジノニル) $C1 - C3$ アルキル、および
 (bbb) ($Ar^4 SO_2$) $C1 - C6$ アルキルであり、
 Cyc^1 が、 $C3 - C6$ シクロアルキルであり、(a) 当該シクロアルキルが、OH、ハロゲン、 $C1 - C6$ アルコキシ、CN、ヒドロキシ $C1 - C6$ アルキル、($C1 - C6$ アルコキシ) $C1 - C6$ アルキル、および 1～3 個のフルオロで任意選択に置換された $C1 - C6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または (b) 当該シクロアルキルが、フェニルで置換されており、当該フェニルが、ハロゲン、 $C1 - C3$ アルキル、 $C1 - C3$ アルコキシ、および CF からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または (c) 当該シクロアルキルが、N および O から独立して選択される 1～3 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリール環で置換されており、当該ヘテロアリール環が、ハロゲン、 $C1 - C3$ アルキル、 $C1 - C3$ アルコキシ、および CF_3 からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、
 Ar^2 が、ハロゲン、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、フルオロ $C1 - C6$ アルキル、ジフルオロ $C1 - C6$ アルキル、トリフルオロ $C1 - C6$ アルキル、CN、N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環、ならびに $R^i R^j N -$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、 R^i および R^j が独立して H または $C1 - C6$ アルキルであり、
 $hetAr^2$ が、N、O、および S から独立して選択される 1～3 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシ $C1 - C6$ アルキル、($C3 - C6$) シクロアルキル、($C1 - C6$ アルコキシ) $C1 - C6$ アルキル、CN、OH、ならびに $R' R' N -$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、 R' および R' が独立して H または $C1 - C3$ アルキルであり、
 $hetCyc^4$ が、(a) N、O、および S から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 4～6 員複素環式環であって、当該 S が、 SO_2 に任意選択に酸化されている、4～6 員複素環式環、(b) N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 7～8 員架橋複素環式環、(c) N および O から独立して選択される 1～2

10

20

30

40

50

個の環ヘテロ原子を有する 6～12 員縮合二環式複素環式環であって、かつ 1～2 個の C1-C6 アルキル置換基で任意選択に独立して置換されている、6～12 員縮合二環式複素環式環、または (d) N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 7～10 員スピロ複素環式環であり、当該複素環式環の各々が、ハロゲン、OH、CN、C1-C6 アルキル (1～3 個のフルオロで置換された)、C1-C6 アルコキシ、(C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキル、(C3-C6) シクロアルキル、(C1-C6 アルキル) C(=O)-、N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環、ならびにフェニルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、当該フェニルが、ハロゲン、C1-C6 アルキル、および C1-C6 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、

hetCyc⁵ が、O および N から選択される環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環であり、

hetCyc⁶ が、N および O から独立して選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 員複素環式環であり、当該環が、オキソで置換され、かつ当該環が、OH および C1-C6 アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基でさらに任意選択に置換されており、

R¹ が、H、C1-C6 アルキル、または (C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキルであり、

R² が、H、C1-C6 アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、Cyc³、ヒドロキシ C1-C6 アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6 アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6 アルコキシ) C(=O)、hetCyc⁷、Ar³、Ar³ C1-C3 アルキル、ヒドロキシ C1-C6 アルコキシ、または (3-C6 シクロアルキル) CH₂O- であり、

Cyc³ が、C1-C6 アルコキシ、OH、およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～2 個の基で任意選択に置換された 3～6 員炭素環であり、

hetCyc⁷ が、O および N から選択される環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環であり、当該環が、C1-C6 アルキルで任意選択に置換されており、

Ar³ が、ハロゲン、C1-C3 アルキル、C1-C3 アルコキシ、フルオロ C1-C3 アルキル、ジフルオロ C1-C3 アルキル、およびトリフルオロ C1-C3 アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、

R⁴ および R⁵ が独立して、H または C1-C6 アルキルであり、

R⁶ が、C1-C6 アルキル、ヒドロキシ C1-C6 アルキル、C1-C6 アルコキシ、(C1-C6 アルコキシ) C1-C6 アルキル、フェニル、または hetCyc⁸ であり、

hetCyc⁸ が、O および N から選択される環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環であり、当該複素環式環が、C1-C6 アルキルで任意選択に置換されており、

Ar⁴ が、1 個以上のハロゲンで任意選択に置換されたフェニルである。

【0613】

いくつかの実施形態では、RET 阻害剤 (例えば、第 1 の RET 阻害剤または第 2 の RET 阻害剤) は、式 III の化合物、

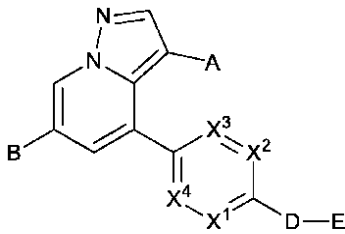
10

20

30

40

【化 1 3 2】



III

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

X^1 が、CH または N であり、

X^2 が、CH または N であり、

X^3 が、CH または N であり、

X^4 が、CH または N であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの 1 つまたは 2 つが、N であり、

A が CN であり、

B が、hetAr¹ であり、

hetAr¹ が、1～3 個の環窒素原子を有する 5 員のヘテロアリール環であり、当該ヘテロアリール環が、ハロゲン、C1－C6 アルキル、ヒドロキシC1－C6 アルキル、フルオロC1－C6 アルキル、ジフルオロC1－C6 アルキル、トリフルオロC1－C6 アルキル、シアノC1－C6 アルキル、(C1－C6 アルコキシ)C1－C6 アルキル、(C1－C4 アルコキシ)CH₂C(=O)－、(C1－C4) アルコキシ)C(=O)C1－C3 アルキル、C3－C6 シクロアルキル、(R^aR^bN)C1－C6 アルキル、(R^aR^bN)C(=O)C1－C6 アルキル、(C1－C6 アルキルSO₂)C1－C6 アルキル、および 4－メトキシベンジルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、

R^a および R^b が独立して、H または C1－C6 アルキルであり、

D が、hetCyc¹ であり、

hetCyc¹ が、1～2 個の環窒素原子を有する 4～6 員複素環式環であり、当該複素環式環が、C1－C3 アルキル、フルオロC1－C3 アルキル、ジフルオロC1－C3 アルキル、トリフルオロC1－C3 アルキル、および OH からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または当該複素環式環が、C3－C6 シクロアルキリデン環で置換されているか、または当該複素環式環が、オキソ基で置換されており、

E が、

(w) Ar²C(=O)－、

(x) Ar²C1－C6 アルキル－、

(z) Ar²(C1－C3 アルキル)C(=O)－であって、当該アルキル部分が、OH、C1－C6 アルキル(1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1－C6 アルキル、C1－C6 アルコキシ、および R^eR^fN－からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、R^e および R^f が独立して H もしくは C1－C6 アルキルであるか、または R^e および R^f が、それらが結合している窒素原子と一緒に、N および O から選択される追加の環ヘテロ原子を任意選択に有する 5～6 員アザ環式環を形成し、

(cc) hetAr²(C1－C3 アルキル)C(=O)－であって、当該アルキル部分が、OH、C1－C6 アルキル、ヒドロキシC1－C6 アルキル、C1－C6 アルコキシ、および R^eR^fN－からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、R^e および R^f が独立して H もしくは C1－C6 アルキルであるか、ま

20

30

40

50

たは R^e および R^f が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N および O から選択される追加の環ヘテロ原子を任意選択に有する 5～6 員アザ環式環を形成し、

(dd) $R^1 R^2 NC(=O)-$ 、

(oo) $hetAr^2 C1-C6$ アルキル、

Ar^2 が、ハロゲン、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、フルオロ $C1-C6$ アルキル、ジフルオロ $C1-C6$ アルキル、トリフルオロ $C1-C6$ アルキル、CN、N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環、ならびに $R^i R^j N-$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、 R^i および R^j が独立して H または $C1-C6$ アルキルであり、

$hetAr^2$ が、N、O、および S から独立して選択される 1～3 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリアル環であり、かつハロゲン、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、フルオロ $C1-C6$ アルキル、ジフルオロ $C1-C6$ アルキル、トリフルオロ $C1-C6$ アルキル、ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル、($C3-C6$) シクロアルキル、($C1-C6$ アルコキシ) $C1-C6$ アルキル、CN、OH、ならびに $R' R'' N-$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、 R' および R'' が独立して H または $C1-C3$ アルキルであり、

R^1 が、H、 $C1-C6$ アルキル、または ($C1-C6$ アルコキシ) $C1-C6$ アルキルであり、

R^2 が、H、 $C1-C6$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、($C1-C6$ アルコキシ) $C1-C6$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、 $C1-C6$ アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、($C1-C6$ アルコキシ) $C(=O)$ 、ヒドロキシ $C1-C6$ アルコキシ、または (3-6 C シクロアルキル) CH_2O であり、

【0614】

いくつかの実施形態では、RET 阻害剤 (例えば、第 1 の RET 阻害剤または第 2 の RET 阻害剤) は、((S)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(2-(ピリジン-2-イル) アセチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩、4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-N, N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシ-3-メチルブチル) ピペリジン-4-カルボキサミド、4-(6-(4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル) アセチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンジル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル) ピ

10

20

30

40

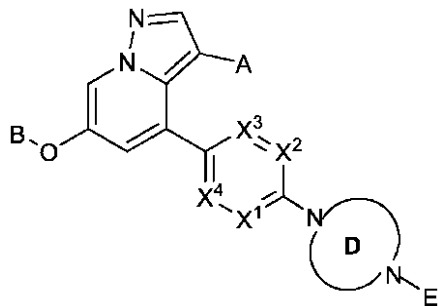
50

リジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0615】

いくつかの実施形態では、RET阻害剤(例えば、第1のRET阻害剤または第2のRET阻害剤)は、式IVの化合物、

【化133】



IV

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が独立して、CH、CF、 CH_3 、またはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの0、1つ、または2つが、Nであり、

Aが、H、CN、Cl、 CH_3 、 CH_3CH_2 、シクロプロピル、 $-CH_2CN$ 、または $-CH(CN)CH_3$ であり、

Bが、

(a) 水素

(b) 1~3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、

(c) アルキル部分が、1~3個のフルオロもしくはC3-C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ヒドロキシC2-C6アルキル、

(d) アルキル部分が、C3-C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ジヒドロキシC3-C6アルキル、

(e) 1~3個のフルオロで任意選択に置換された(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル、

(f) (R^1R^2N)C1-C6アルキルであって、当該アルキル部分が、OHで任意選択に置換され、 R^1 および R^2 が独立してHもしくはC1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)である、(R^1R^2N)C1-C6アルキル、

(g) $hetAr^1$ C1-C3アルキルであって、 $hetAr^1$ が、N、O、およびSから独立して選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリアル環であり、1つ以上の独立して選択されるC1-C6アルキル置換基で任意選択に置換されている、 $hetAr^1$ C1-C3アルキル、

(h) (C3-C6シクロアルキル)C1-C3アルキルであって、当該シクロアルキルが、OHで任意選択に置換されている、(C3-C6シクロアルキル)C1-C3アルキル、

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3アルキル、

(j) $hetCyc^a$ 、

(k) C3-C6シクロアルキルであって、当該シクロアルキルが、OHで任意選択に置換されている、C3-C6シクロアルキル、

(1) (C 1 - C 4 アルキル) C (=O) O - C 1 - C 6 アルキル-であって、C 1 - C 4 アルキル部分およびC 1 - C 6 アルキル部分の各々が、任意選択にかつ独立して、1 ~ 3 個のフルオロで置換されている、(C 1 - C 4 アルキル) C (=O) O - C 1 - C 6 アルキル-、または

(m) (R¹ R² N) C (=O) C 1 - C 6 アルキル-であって、R¹ および R² が独立して、HもしくはC 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) である、(R¹ R² N) C (=O) C 1 - C 6 アルキル-、であり、

h e t C y c^a-が、NおよびOから独立して選択される1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する4 ~ 6 員複素環式環であり、OH、C 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC 1 - C 6 アルキル-、C 1 - C 6 アルコキシ、(C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル-、およびフルオロから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されているか、または、h e t C y c^aが、オキソで置換されており、

環Dが、(i) 2 個の環窒素原子を有する飽和4 ~ 7 員複素環式環、(i i) 2 個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第3の環ヘテロ原子を有する飽和7 ~ 8 員架橋複素環式環、(i i i) 2 個の環窒素原子を有する飽和7 ~ 11 員ヘテロスピロ環式環、または(i v) 2 個の環窒素原子を有する飽和9 ~ 10 員二環式縮合複素環式環であり、当該環の各々が、(a) ハロゲン、OH、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されたC 1 - C 3 アルキル、もしくは1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されたC 1 - C 3 アルコキシから独立して選択される1 ~ 4 個の基、(b) C 3 - C 6 シクロアルキリデン環、または(c) オキソ基で任意選択に置換されており、

Eが、

(a) 水素

(b) 1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されたC 1 - C 6 アルキル、

(c) 1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル-、

(d) (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -であって、当該アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロもしくはR^g R^h N-置換基(式中、R^gおよびR^hが独立して、HもしくはC 1 - C 6 アルキルである)で任意選択に置換されている、(C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

(e) 1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC 2 - C 6 アルキル) C (=O) -、

(f) (C 1 - C 6 アルコキシ) C (=O) -、

(g) (C 3 - C 6 シクロアルキル) C (=O) -であって、当該シクロアルキルが、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、OH、および(C 1 - C 6 アルコキシ) C 1 - C 6 アルキル-から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されているか、または当該シクロアルキルが、NおよびOから独立して選択される1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する5 ~ 6 員ヘテロアリール環で置換されている、(C 3 - C 6 シクロアルキル) C (=O) -、

(h) A r¹ C 1 - C 6 アルキル-、

(i) A r¹ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -であって、当該アルキル部分が、OH、ヒドロキシC 1 - C 6 アルキル-、C 1 - C 6 アルコキシ、R^m Rⁿ N-、もしくはR^m Rⁿ N - C H₂ - (式中、各R^mおよびRⁿが独立してHまたはC 1 - C 6 アルキルである)で任意選択に置換されている、A r¹ (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

(j) h e t A r² C 1 - C 6 アルキル-であって、当該アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、h e t A r² C 1 - C 6 アルキル-、

(k) h e t A r² (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -であって、当該アルキル部分が、OH、ヒドロキシC 1 - C 6 アルキル-、もしくはC 1 - C 6 アルコキシで任意選択に置換されている、h e t A r² (C 1 - C 6 アルキル) C (=O) -、

(l) h e t A r² C (=O) -、

10

20

30

40

50

(m) $\text{het Cyc}^1 \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (n) $\text{het Cyc}^1 \text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル -、
 (o) $\text{R}^3 \text{R}^4 \text{NC} (= \text{O}) -$ 、
 (p) $\text{Ar}^1 \text{N} (\text{R}^3) \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (q) $\text{het Ar}^2 \text{N} (\text{R}^3) \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (r) アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されている、($\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル) $\text{SO}_2 -$ 、
 (s) $\text{Ar}^1 \text{SO}_2 -$ 、
 (t) $\text{het Ar}^2 \text{SO}_2 -$ 、
 (u) $\text{N} - (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル})$ ピリジノニル、
 (v) $\text{Ar}^1 \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (w) $\text{Ar}^1 \text{O} - \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (x) ($\text{C} 3 - \text{C} 6$ シクロアルキル) ($\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル) $\text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (y) アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されている、($\text{C} 3 - \text{C} 6$ シクロアルキル) ($\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル) $\text{SO}_2 -$ 、
 (z) $\text{Ar}^1 (\text{C} 1 - \text{C} 6 \text{ アルキル}) \text{SO}_2 -$ 、
 (aa) $\text{het Cyc}^1 - \text{O} - \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (bb) $\text{het Cyc}^1 \text{CH}_2 \text{C} (= \text{O}) -$ 、
 (cc) het Ar^2 、または
 (dd) $\text{C} 3 - \text{C} 6$ シクロアルキル、であり、
 Ar^1 が、ハロゲン、 CN 、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル (1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルコキシ (1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、 R^e $\text{R}^f \text{N} -$ (式中、 R^e および R^f が独立して、 H 、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキルである)、(R^p $\text{R}^q \text{N}$) $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルコキシ - (式中、 R^p および R^q が独立して、 H または $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキルである)、および (het Ar^a) $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル - (式中、 het Ar^a が、1～2個の環窒素原子を有する5～6員ヘテロアリール環である) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであるか、または Ar^1 が、 N および O から独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する5～6員複素環式環に縮合したフェニル環であり、
 het Ar^2 が、 N 、 O 、および S から独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、または1～3個の環窒素原子を有する9～10員二環式ヘテロアリール環であり、 het Ar^2 が、ハロゲン、 CN 、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル (1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルコキシ (1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、($\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルコキシ) $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル - (1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、 $\text{R}^e \text{R}^f \text{N} -$ (式中、 R^e および R^f が独立して H または $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキルである)、 OH 、($\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルコキシ) $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルコキシ -、および $\text{C} 3 - \text{C} 6$ シクロアルキル からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されており、
 het Cyc^1 が、 N 、 O 、および S から独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員飽和複素環式環であり、当該複素環式環が、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルコキシ およびハロゲンから、独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されており、
 R^3 が、 H または $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル であり、
 R^4 が、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル である、式 I V の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

10

20

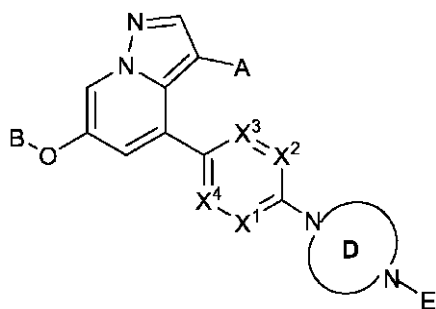
30

40

【0616】

いくつかの実施形態では、RET 阻害剤 (例えば、第1のRET 阻害剤または第2のRET 阻害剤) は、式 V の化合物、

【化 1 3 4】



V

10

またはその薬学的に許容される塩および溶媒和物であり、式中、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が独立して、CHまたはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの0、1つ、または2つが、Nであり、
 AがCNであり、

Bが、

(b) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1－C6アルキル、

20

(c) アルキル部分が、1～3個のフルオロもしくはC3－C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ヒドロキシC2－C6アルキル、

(e) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1－C6アルコキシ)C1－C6アルキル、

(f) ($R^1 R^2 N$)C1－C6アルキルであって、当該アルキル部分が、OHで任意選択に置換され、 R^1 および R^2 が独立して、HもしくはC1－C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)である、($R^1 R^2 N$)C1－C6アルキル、

(g) $hetAr^1$ C1－C3アルキルであって、 $hetAr^1$ が、N、O、およびSから、独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環であり、1つ以上の独立して選択される、C1－C6アルキル置換基で任意選択に置換されている、 $hetAr^1$ C1－C3アルキル、または

30

(i) ($hetCyc^a$)C1－C3アルキルであり、 $hetCyc^a$ が、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、OH、C1－C6アルキル(1～3個のフルオロで任意に置換された)、ヒドロキシC1－C6アルキル、C1－C6アルコキシ、(C1－C6アルキル)C(=O)－、(C1－C6アルコキシ)C1－C6アルキル、およびフルオロから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されているか、または、 $hetCyc^a$ が、オキソで置換されており、

環Dが、(i) 2個の環窒素原子を有する飽和4～7員複素環式環、または(ii) 2個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第3の環ヘテロ原子を有する飽和7～9員架橋複素環式環であり、当該環の各々が、(a) ハロゲン、OH、1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1－C3アルキル、もしくは1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1－C3アルコキシから独立して選択される1～4個の基、(b) C3－C6シクロアルキリデン環、または(c) オキソ基で任意選択に置換されており、

40

Eが、

(h) Ar^1 C1－C6アルキル、

(j) $hetAr^2$ C1－C6アルキルであって、アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されている、 $hetAr^2$ C1－C6アルキル、または

(l) $hetAr^2$ C(=O)－であり、

Ar^1 が、ハロゲン、CN、C1－C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換

50

された)、C 1-C 6アルコキシ(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、R^e R^fN-(式中、R^eおよびR^fが独立してHまたはC 1-C 6アルキルである)、(R^pR^qN)C 1-C 6アルコキシ(式中、R^pおよびR^qが独立して、HまたはC 1-C 6アルキルである)、および(hetAr^a)C 1-C 6アルキル(式中、hetAr^aが、1~2個の環窒素原子を有する5~6員ヘテロアリアル環である)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであるか、またはAr¹が、NおよびOから独立して選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環に縮合したフェニル環であり、

hetAr²は、N、O、およびSから独立して選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリアル環、または1~3個の環窒素原子を有する9~10員二環式ヘテロアリアル環であり、hetAr²が、ハロゲン、CN、C 1-C 6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、C 1-C 6アルコキシ(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C 1-C 6アルコキシ)C 1-C 6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、R^eR^fN-(式中、R^eおよびR^fが独立してHまたはC 1-C 6アルキルである)、OH、(C 1-C 6アルコキシ)C 1-C 6アルコキシ、およびC 3-C 6シクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されている。

【0617】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物ではないRET阻害剤は、4-(6-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、(R)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-メトキシエトキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシニコチノイル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、および6-エトキシ-4-(5-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピラジン-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0618】

いくつかの実施形態では、RET阻害剤(例えば、第1のRET阻害剤または第2のRET阻害剤)は、式VIの化合物、

10

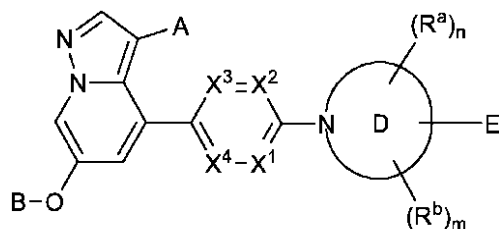
20

30

40

50

【化 1 3 5】



VI

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が独立して、CH、 CH_3 、CF、またはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの0、1つ、または2つが、Nであり、

Aが、H、CN、Cl、メチル、エチル、またはシクロプロピルであり、

Bが、

(a) 水素

(b) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1～C6アルキル、

(c) アルキル部分が、C3～C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、
ヒドロキシC2～C6アルキル、

20

(d) アルキル部分が、C3～C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、
ジヒドロキシC3～C6アルキル、

(e) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1～C6アルコキシ)C1～C6
アルキル、

(f) R^1 および R^2 が独立して、H、C1～C6アルキル(1～3個のフルオロで任意
選択に置換された)、(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル、(C1～C6ア
ルキル)C(=O)–、および(C1～C6アルコキシ)C(=O)–から選択される、

($R^1 R^2 N$)C1～C6アルキル、

(g) $hetAr^1$ が、N、O、およびSから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原
子を有する5～6員ヘテロアリール環であり、1つ以上の独立して選択されるC1～C6
アルキル置換基で任意選択に置換されている、 $hetAr^1$ C1～C3アルキル、

30

(h) (C3～C6シクロアルキル)C1～C3アルキルであって、当該シクロアルキ
ルが、OHで任意選択に置換されている、(C3～C6シクロアルキル)C1～C3アル
キル、

(i) ($hetCyc^a$)C1～C3アルキル、

(j) $hetCyc^a$ 、

(k) R^1 および R^2 が、HおよびC1～C6アルキルから独立して選択される、(R^1
 $R^2 N$)C(=O)C1～C6アルキル、

(l) R^1 および R^2 が、HおよびC1～C6アルキルから独立して選択される、(R^1
 $R^2 N$)C(=O)–、または

40

(m) $hetCyc^a$ C(=O)C1～C6アルキルであり、

$hetCyc^a$ が、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する
4～6員複素環式環であり、OH、C1～C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選
択に置換された)、ヒドロキシC1～C6アルキル、ハロゲン、(C1～C6アルキル)C
(=O)–、C1～C6アルコキシ、オキソ、および(C1～C6アルコキシ)C(=O)
–から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されており、

環Dが、(i) 窒素である1個のヘテロ原子を有する飽和単環式4～7員複素環式環、(
ii) 窒素である1個の環ヘテロ原子を有する飽和7～8員架橋複素環式環、または(
iii) 窒素である1個の環ヘテロ原子を有する飽和7～11員ヘテロスピロ環式環系であ

50

り、

各 R^a が独立して、 $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル、または（ $C1-C6$ アルコキシ） $C1-C6$ アルキルであり、

R^b が、（a）ヒドロキシ、（b）シクロプロピル、（c） $hetCyc^bCH_2-$ 、（d） $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2-$ であって、 R^i および R^j が独立して H もしくは $C1-C6$ アルキルである $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2-$ 、（e） R^cR^dN- 、（f） $R^cR^dNCH_2-$ 、（g） $C1-C6$ アルコキシ、（h）（ $C1-C4$ アルキル）- $C(=O)NH-$ であって、当該アルキル部分が、 $hetCyc^b$ 、 $hetAr^a$ 、 $C1-C6$ アルコキシ、もしくは $R'R''N-$ で任意選択に置換されているか、もしくはアルキル部分が、 $R'R''N-$ および OH （各 R' および R'' が独立して、水素もしくは $C1-C6$ アルキルである）から独立して選択される2個の置換基で置換されている、（ $C1-C4$ アルキル）- $C(=O)NH-$ 、（i） $(R'R''N)C1-C6$ アルコキシ $(CH_2)_n-$ であって、 n が0もしくは1であり、 R' および R'' が独立して、水素もしくは $C1-C6$ アルキルである、（ $R'R''N$ ） $C1-C6$ アルコキシ $(CH_2)_n-$ 、（j） $hetCyc^b(C1-C3$ アルキル） OCH_2- 、（k） $hetCyc^bC(=O)NH-$ 、または（l） $hetAr^aC(=O)NH-$ であり、

$hetCyc^b$ が、4～6員複素環式環、7～8員架橋複素環式環、または7～10員ヘテロスピロ環式環であり、各環が、NおよびOから独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有し、 $hetCyc^b$ が、 OH 、フルオロ、 $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、（ $C1-C6$ アルコキシ） $C1-C6$ アルキル、（ $C1-C6$ アルコキシ） $C(=O)-$ 、 $C1-C6$ アルコキシ、および $R'R''N-$ （ R' および R'' が独立して、水素または $C1-C6$ アルキルである）から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

$hetAr^a$ が、N、O、およびSから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環であり、 $hetAr^a$ が、ハロゲン、CN、 $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、および $C1-C6$ アルコキシ（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

R^c が、水素または $C1-C6$ アルキルであり、

R^d が、水素、 $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、（ $C1-C6$ アルコキシ） $C(=O)-$ 、ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、（ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル） $C(=O)-$ 、（ $C1-C6$ アルキル） $C(=O)-$ 、（ R^kR^lN ） $C1-C6$ アルキルであって、 R^k および R^l が独立して H もしくは $C1-C6$ アルキルである、（ R^kR^lN ） $C1-C6$ アルキル、 $R^mR^nNC(=O)C1-C6$ アルキルであって、 R^m および R^n が独立して H もしくは $C1-C6$ アルキルである、 $R^mR^nNC(=O)C1-C6$ アルキル、 $PhCH_2-$ であって、フェニルが、ハロゲン、CN、 $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 $C1-C6$ アルコキシ（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、（ $C1-C6$ アルコキシ） $C1-C6$ アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 $C3-C6$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル、（ $C1-C6$ アルキル） SO_2- 、 R^eR^fN- 、および（ R^eR^fN ） $C1-C6$ アルキル（各 R^e および R^f が独立して H もしくは $C1-C6$ アルキルである）からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されている、 $PhCH_2-$ 、（ $C1-C6$ アルコキシ） $C1-C6$ アルキル、または $hetCyc^c$ であって、 $hetCyc^c$ が、NおよびOから選択される環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、 $C1-C6$ アルキルで任意選択に置換されている、 $hetCyc^c$ であり、 n が、0、1、2、3、4、5、または6であり、

10

20

30

40

50

mが、0または1であり、

Eが、

- (a) 水素
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、
 - (d) Ar¹C1-C6アルキルであって、当該アルキル部分が、1～3個のフルオロで任意選択に置換されている、Ar¹C1-C6アルキル、
 - (e) hetAr²C1-C6アルキル、
 - (f) (C1-C6アルコキシ)C1-C6アルコキシ、
 - (g) Ar¹O-、
 - (h) hetAr²-O-、
 - (i) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、Ar¹NR^g-、
 - (j) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、hetAr²NR^g-、
 - (k) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、R³C(=O)NR^g-、
 - (l) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、Ar¹C(=O)NR^g-、
 - (m) pが、0もしくは1であり、R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p-、
 - (n) R⁴R⁵NC(=O)-、
 - (o) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、Ar¹NR^gC(=O)-、
 - (p) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、hetAr²NR^gC(=O)-
- 、
- (q) Ar¹(C1-C6アルキル)C(=O)-であって、当該アルキル部分が、OH、ヒドロキシ(C1-C6アルキル)、C1-C6アルコキシ、もしくはNH₂で任意選択に置換されている、Ar¹(C1-C6アルキル)C(=O)-、
 - (r) hetCyc⁵C(=O)-、
 - (s) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、R⁴R⁵NC(=O)NR^g-、
- または
- (t) (C1-C6アルキル)SO₂-、
 - (u) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、Ar¹(C1-C6アルキル)C(=O)NR^g-、
 - (v) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、hetAr⁴C(=O)NR^g-
- 、
- (w) hetAr²-S(=O)-、
 - (x) (C3-C6シクロアルキル)CH₂SO₂-、
 - (y) Ar¹(C1-C6アルキル)SO₂-、
 - (z) hetAr²SO₂-、
 - (aa) Ar¹、
 - (bb) hetAr²、
 - (cc) hetCyc⁵、
 - (dd) C1-C6アルコキシ、
 - (ee) Ar¹(C1-C6アルキル)-O-、
 - (ff) hetAr²(C1-C6アルキル)-O-、
 - (gg) hetAr²-O-C1-C6アルキル、
 - (hh) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、Ar¹(C1-C6アルキル)NR^g-、
 - (ii) hetAr²-S-
 - (jj) pが0もしくは1であり、R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、Ar²SO₂NR^g(CH₂)_p-、
 - (kk) (C1-C6アルコキシ)C(=O)-、
 - (ll) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、(C1-C6アルキル)NR^g

C(=O)O-

(mm) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、(C1-C6アルキル)NR^gSO₂-

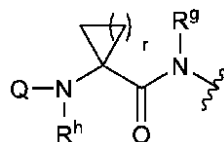
(nn) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、hetCyc⁵C(=O)NR^g-

(oo) R^gおよびR^hが独立して、HもしくはC1-C6アルキルであり、Qが、H、C1-C6アルキル、もしくは(C1-C6アルキル)OC(=O)-である、Q-NR^h(C1-C3アルキル)C(=O)NR^g-

(pp)

【化136】

10

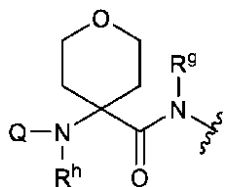


(式中、R^gおよびR^hが独立して、HもしくはC1-C6アルキルであり、Qが、H、C1-C6アルキル、もしくは(C1-C6アルキル)OC(=O)-であり、rが、1、2、3、もしくは4である)、

(qq)

【化137】

20

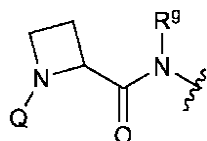


(式中、R^gおよびR^hが独立して、HもしくはC1-C6アルキルであり、Qが、H、C1-C6アルキル、もしくは(C1-C6アルキル)OC(=O)-である)、

(rr)

【化138】

30



(式中、R^gが、HもしくはC1-C6アルキルであり、Qが、H、C1-C6アルキル、もしくは(C1-C6アルキル)OC(=O)-である)、または

(ss) R^gおよびR^hが独立して、HもしくはC1-C6アルキルである、R^gR^hN-

(tt) シクロアルキルが、任意選択にかつ独立して、1つ以上のハロゲンで置換されている、(C3-C6シクロアルキル)C(=O)NR^g-

(uu) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、(C1-C6アルキル)C(=O)NR^gCH₂-、または

40

(vv) R^gが、HもしくはC1-C6アルキルである、C1-C6アルキル)SO₂NR^g-であり、

Ar¹が、ハロゲン、CN、C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6アルコキシ(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、C3-C6シクロアルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6アルキル)SO₂-、R^eR^fN-、および(R^eR^fN)C1-C6アルキル(各R^eおよびR^fが独立して、HもしくはC1-C6アルキルである)からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、

hetAr²が、N、O、およびSから独立して選択される1~3個の環ヘテロ原子を有

50

する5～6員ヘテロアリール環、または1～2個の環窒素原子を有する9～10員二環式ヘテロアリールであり、 hetAr^2 が、ハロゲン、 CN 、 C1-C6 アルキル（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 C1-C6 アルコキシ（1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 $(\text{C1-C6アルコキシ})\text{C1-C6アルキル}$ （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、およびヒドロキシ C1-C6アルコキシ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、

hetCyc^5 が、 N 、 O 、および S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員飽和複素環式環であり、複素環式環が、 C1-C6アルコキシ およびオキソから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されており、

R^3 が、 C1-C6アルキル （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシ C1-C6アルキル 、 C1-C6アルコキシ 、 C3-C6シクロアルキル 、 $(\text{C3-C6シクロアルキル})\text{CH}_2-$ 、 $(\text{C3-C6シクロアルキル})\text{O}-$ 、 $(\text{C3-C6シクロアルキル})\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{hetCyc}^7\text{O}-$ 、 $\text{Ph-O}-$ 、または $(\text{C1-C6アルコキシ})\text{C1-C6アルキル}$ であり、当該 C3-C6シクロアルキル 部分の各々が、 C1-C6アルキル （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 C1-C6アルコキシ 、 OH または $\text{R}'\text{R}''\text{N}-$ （ R' および R'' が独立して、水素もしくは C1-C6アルキル である）で任意選択に置換されており、

R^4 が、 H または C1-C6アルキル であり、

R^5 が、1～3個のフルオロで任意選択に置換された、 Ar^2 、 hetAr^3 、 Ar^2CH_2- 、 $\text{hetCyc}^6-\text{CH}_2-$ 、ヒドロキシ C1-C6アルキル 、 $(\text{C3-C6シクロアルキル})\text{CH}_2-$ 、または C1-C6アルキル であり、

Ar^2 が、ハロゲン、 CN 、 C1-C6アルキル （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 C1-C6アルコキシ （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 $(\text{C1-C6アルコキシ})\text{C1-C6アルキル}$ （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 C3-C6シクロアルキル 、および $\text{R}^g\text{R}^h\text{N}-$ （ R^g および R^h が独立して、 H もしくは C1-C6アルキル である）からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであるか、または Ar^2 が、環窒素原子を有する6員複素環式環に縮合し、かつ C1-C6アルキル で任意選択に置換されたフェニルであり、 hetAr^3 が、 N 、 O 、および S から独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有し、かつハロゲン、 CN 、 C1-C6アルキル （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、 C1-C6アルコキシ （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）、および $(\text{C1-C6アルコキシ})\text{C1-C6アルキル}$ （1～3個のフルオロで任意選択に置換された）からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換された5～6員ヘテロアリール環であり、

hetAr^4 が、 C1-C6アルキル およびハロゲンから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されたピリジン-4(1H)-オニルまたはピリジン-2(1H)-オニルであり、

hetCyc^6 が、 N 、 O 、および S から独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～7員複素環式環であり、

hetCyc^7 が、 N 、 O 、および S から独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～7員複素環式環である。

【0619】

いくつかの実施形態では、 RET 阻害剤（例えば、第1の RET 阻害剤または第2の RET 阻害剤）は、式 VII の化合物、

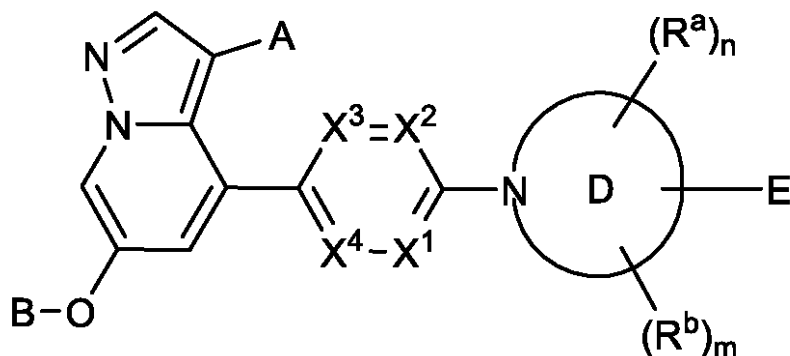
10

20

30

40

【化 1 3 9】



10

VII

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は独立して、CHまたはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの0、1つ、または2つは、Nであり、
 AがCNであり、

20

Bが、

(b) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1-C6アルキル、

(c) ヒドロキシC2-C6アルキルであって、アルキル部分が、C3-C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ヒドロキシC2-C6アルキル、または

(i) (hetCyc^a) C1-C3アルキルであり、

hetCyc^aが、NおよびOから、独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、OH、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC1-C6アルキル、ハロゲン、(C1-C6アルキル)C(=O)-、C1-C6アルコキシ、オキソ、および(C1-C6アルコキシ)C(=O)-から、独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されており、

30

環Dが、窒素である1個の環ヘテロ原子を有する飽和単環式4～7員複素環式環であり、各 R^a が独立して、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)であり、

R^b が、(a) ヒドロキシであり、

nが、0または1であり、

mが、0または1であり、

Eが、

(e) hetAr² C1-C6アルキル、

(h) hetAr²-O-

40

(k) R^g が、HもしくはC1-C6アルキルである、 R^3 C(=O) NR^g-、

(l) R^g が、HもしくはC1-C6アルキルである、Ar¹ C(=O) NR^g-、

(m) pが0もしくは1であり、 R^g が、HもしくはC1-C6アルキルである、hetAr² C(=O) NR^g (CH₂)_p-、

Ar¹が、ハロゲン、CN、C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C1-C6アルコキシ(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ)C1-C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換された)、C3-C6シクロアルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、(C1-C6アルキル)SO₂-、R^eR^fN-、および(R^eR^fN)C1-C6アルキル(各R^eおよびR^fが独立して、HもしくはC1-C6アルキルである)からなる群から独立して選択

50

される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルであり、
 h e t A r ² が、N、O、および S から独立して選択される 1 ～ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロアリール環、または 1 ～ 2 個の環窒素原子を有する 9 ～ 10 員二環式ヘテロアリールであり、h e t A r ² が、ハロゲン、C N、C 1 - C 6 アルキル（1 ～ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）、C 1 - C 6 アルコキシ（1 ～ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）、（C 1 - C 6 アルコキシ）C 1 - C 6 アルキル（1 ～ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）、およびヒドロキシC 1 - C 6 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、
 R ³ が、C 1 - C 6 アルキル（1 ～ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシC 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 3 - C 6 シクロアルキル、（C 3 - C 6 シクロアルキル）C H ₂ -、（C 3 - C 6 シクロアルキル）O -、（C 3 - C 6 シクロアルキル）C H ₂ O -、h e t C y c ⁷ O -、P h - O -、または（C 1 - C 6 アルコキシ）C 1 - C 6 アルキルであり、当該 C 3 - C 6 シクロアルキル部分の各々が、C 1 - C 6 アルキル（1 ～ 3 個のフルオロで任意選択に置換された）、C 1 - C 6 アルコキシ、O H または R ' R ' ' N -（R ' および R ' ' が独立して、水素もしくは C 1 - C 6 アルキルである）で任意選択に置換されている。

10

20

30

40

50

【0620】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物ではない R E T 阻害剤は、N -（1 -（5 -（3 - シアノ - 6 -（2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル）ピリジン - 2 - イル） - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル）ベンズアミド、6 - エトキシ - 4 -（6 -（4 - ヒドロキシ - 4 -（ピリジン - 2 - イルメチル）ピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - イル）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 -（2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ） - 4 -（6 -（3 -（ピリジン - 2 - イルオキシ）アゼチジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - イル）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 -（2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ） - 4 -（6 -（4 -（（6 - メトキシピリダジン - 3 - イル）オキシ）ピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - イル）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、（S） - 6 -（2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ） - 4 -（6 -（3 -（ピリジン - 2 - イルオキシ）ピロリジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - イル）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、N -（1 -（5 -（3 - シアノ - 6 -（（3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル）メトキシ）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル）ピリジン - 2 - イル） - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル） - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンズアミド、3 - クロロ - N -（1 -（5 -（3 - シアノ - 6 -（（3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル）メトキシ）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル）ピリジン - 2 - イル） - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル）ピコリンアミド、N -（（3 S, 4 S） - 1 -（5 -（3 - シアノ - 6 - エトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル）ピリジン - 2 - イル） - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル） - 3 - メチルブタンアミド、6 -（2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ） - 4 -（6 -（4 - ヒドロキシ - 4 -（ピリジン - 2 - イルメチル）ピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - イル）ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン e - 3 - カルボニトリル、および 3 - クロロ - N -（（3 S, 4 S） - 1 -（5 -（3 - シアノ - 6 - エトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル）ピラジン - 2 - イル） - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル）ピコリンアミドからなる群から選択されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0621】

受容体チロシンキナーゼ（例えば、T r k）標的治療剤の非限定的な例としては、アフアチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、エントレクチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、スニチニブ、トラスツズマブ、1 -（（3 S, 4 R） - 4 -（3 - フルオロフェニル） - 1 -（2 - メトキシエチル）ピロ

リジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素、AG 879、AR-772、AR-786、AR-256、AR-618、AZ-23、AZ623、DS-6051、Goe 6976、GNF-5837、GTx-186、GW441756、LOXO-101、MGCD516、PLX7486、RXDX101、VM-902A、TPX-0005、およびTSR-011が挙げられる。さらなるTrk標的治療薬としては、米国特許第8,450,322号、同第8,513,263号、同第8,933,084号、同第8,791,123号、同第8,946,226号、同第8,450,322号、同第8,299,057号、および同第8,912,194、米国公開第2016/0137654号、同第2015/0166564号、同第2015/0051222号、同第2015/0283132号、および同第2015/0306086号、国際公開第WO2010/033941号、同第WO2010/048314号、同第WO2016/077841号、同第WO2011/146336号、同第WO2011/006074号、同第WO2010/033941号、同第WO2012/158413号、同第WO2014/078454号、同第WO2014/078417号、同第WO2014/078408号、同第WO2014/078378号、同第WO2014/078372号、同第WO2014/078331号、同第WO2014/078328号、同第WO2014/078325号、同第WO2014/078323号、同第WO2014/078322号、同第WO2015/175788号、同第WO2009/013126号、同第WO2013/174876号、同第WO2015/124697号、同第WO2010/058006号、同第WO2015/017533号、同第WO2015/112806号、同第WO2013/183578号、および同第WO2013/074518号に記載されるものが挙げられ、これらの全てはそれらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

【0622】

Trk阻害剤のさらなる例は、米国特許第8,637,516号、国際公開第WO2012/034091号、米国特許第9,102,671号、国際公開第WO2012/116217号、米国公開第2010/0297115号、国際公開第WO2009/053442号、米国特許第8,642,035号、国際公開第WO2009/092049号、米国特許第8,691,221号、国際公開第WO2006/131952号に見出すことができ、これらの全てはそれらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。例示的なTrk阻害剤としては、Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015に記載されるGNF-4256、およびACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012に記載されるGNF-5837(N-[3-[[2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-1H-インドール-6-イル] アミノ]-4-メチルフェニル]-N'-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-尿素)が挙げられる。これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0623】

Trk阻害剤のさらなる例としては、米国公開第2010/0152219号、米国特許第8,114,989号、および国際公開第WO2006/123113号に開示されるものが挙げられ、これらの全てはそれらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。例示的なTrk阻害剤としては、Cancer 117(6):1321-1391, 2011に記載されるAZ623、Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483, 2015に記載されるAZD6918、Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012に記載されるAZ64、Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009に記載されるAZ-23((S)-5-Chloro-N2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-N4-(5-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン)が挙げられ、およびAZD7451が挙げられ、これらの各々はその全

40

50

体において参照により組み込まれる。

【0624】

Trk阻害剤には、米国特許第7,615,383号、同第7,384,632号、同第6,153,189号、同第6,027,927号、同第6,025,166号、同第5,910,574号、同第5,877,016号、および同第5,844,092号に記載されるものが含まれ得、これらの各々はその全体が参照により組み込まれる。

【0625】

Trk阻害剤のさらなる例としては、Int. J. Cancer 72:672-679, 1997に記載されるCEP-751、Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015に記載されるCT327、国際公開第WO2012/034095号に記載される化合物、米国特許第8,673,347号および国際公開第WO2007/022999号に記載される化合物、米国特許第8,338,417号に記載される化合物、国際公開第WO2016/027754号に記載される化合物、米国特許第9,242,977号に記載される化合物、米国公開第2016/0000783号に記載される化合物、PLoS One 9:e95628, 2014に記載されるスニチニブ(N-(2-ジエチルアミノエチル)-5-[(Z)- (5-フルオロ-2-オキソ-1H-インドール-3-イリデン) メチル]-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド)、国際公開第WO2011/133637号に記載される化合物、米国特許第8,637,256号に記載される化合物、Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014に記載される化合物、Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009に記載される化合物、ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015に記載される(R)-2-フェニルピロリジン置換イミダゾピリダジン、例えば、GNF-8625、(R)-1-(6-(6-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)ピペリジン-4-オール、PLoS One 8(12):e83380, 2013に記載されるGTX-186および他のもの、Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010に記載されるK252a((9S-(9α, 10β, 12α))-2, 3, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-10-(メトキシカルボニル)-9-メチル-9, 12-エポキシ-1H-ジインドロ[1, 2, 3-fg:3', 2', 1'-kl]ピロロ[3, 4-i][1, 6]ベンゾジアゾシン-1-オン)、J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008に記載される4-アミノピラゾリルピリミジン、例えば、AZ-23((S)-5-クロロ-N2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-N4-(5-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン)、Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007に記載されるPHA-739358(ダヌセルチブ(danuserib))、J. Neurochem. 72:919-924, 1999に記載されるGoe6976(5, 6, 7, 13-テトラヒドロ-13-メチル-5-オキソ-12H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-12-プロパンニトリル)、IJA 115:117, 2010に記載されるGW441756((3Z)-3-[(1-メチルインドール-3-イル)メチリデン]-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-オン)、J. Carcinog. 12:22, 2013に記載されるミルシクリブ(milciclib)(PHA-848125AC)、AG-879((2E)-3-[3, 5-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-シアノ-2-プロペンチオアミド)、アルチラチニブ(N-(4-((2-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-2, 5-ジフルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド)、カボザンチニブ(N-(4-((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド)、レスタウルチニブ((5S, 6S, 8R)-6-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

6-（ヒドロキシメチル）-5-メチル-7, 8, 14, 15-テトラヒドロ-5H-16-オキサ-4b, 8a, 14-トリアザ-5, 8-メタノジベンゾ [b, h] シクロオクタ [j k l] シクロペンタ [e] -アス-インダセン-13 (6H) -オン)、ドバチニブ (dovatinib) (4-アミノ-5-フルオロ-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] キノリン-2 (1H) -オン モノ2-ヒドロキシプロパノエート水和物)、シトラバチニブ (N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド)、ONO-5390556、レゴラフェニブ (4-[4-({[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル} アミノ)-3-フルオロフェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド水和物)、および VSR-902A が挙げられ、上記の参考文献の全ては、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0626】

Trk 阻害剤が Trk A、Trk B、および/または Trk C 阻害剤として作用する能力は、米国特許第 8, 513, 263 号の実施例 A および B に記載されるアッセイを使用して試験することができ、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【0627】

いくつかの実施形態では、シグナル伝達経路阻害剤は、Ras-Raf-MEK-ERK 経路阻害剤 (例えば、ビニメチニブ、セルメチニブ、エンコラフィニブ (encorafenib)、ソラフェニブ、トラメチニブ、およびベムラフェニブ)、PI3K-Akt-mTOR-S6K 経路阻害剤 (例えば、エベロリムス、ラパマイシン、ペリホシン、テムシロリムス)、ならびに他のキナーゼ阻害剤、例えば、バリシチニブ、ブリガチニブ、カプマチニブ、ダヌセルチブ (danuseretib)、イブルチニブ、ミルシクリブ (milciclib)、ケルセチン、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、セマキサニブ、AP32788、BLU285、BLU554、INCB39110、INCB40093、INCB50465、INCB52793、INCB54828、MGCD265、NMS-088、NMS-1286937、PF 477736 ((R)-アミノ-N-[5, 6-ジヒドロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-オキソ-1H-ピロロ [4, 3, 2-ef] [2, 3] ベンゾジアゼピン-8-イル] -シクロヘキサナセトアミド)、PLX3397、PLX7486、PLX8394、PLX9486、PRN1008、PRN1371、RXDX103、RXDX106、RXDX108、および TG101209 (N-tert-ブチル-3-(5-メチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド) を含む。

【0628】

チェックポイント阻害剤の非限定的な例としては、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、MPDL3208A、MED14736、MSB0010718C、BMS-936559、BMS-956559、BMS-935559 (MDX-1105)、AMP-224、およびペンブロリズマブが挙げられる。

【0629】

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

【0630】

血管新生標的治療の非限定的な例としては、アフリベルセプトおよびベバシズマブが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0631】

「免疫療法」という用語は、免疫系を調節する薬剤を指す。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を増大させることができる。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を減少させることができる。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫細胞の活性を動員および／または増強することができる。

【0632】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、細胞性免疫療法（例えば、養子T細胞療法、樹状細胞療法、ナチュラルキラー細胞療法）である。いくつかの実施形態では、細胞性免疫療法は、sipuleucel-T (APC8015、Provenge (商標)、Pl 10 osker (2011) Drugs 71 (1):101-108) である。いくつかの実施形態では、細胞性免疫療法は、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現する細胞を含む。いくつかの実施形態では、細胞性免疫療法は、CAR-T細胞療法である。いくつかの実施形態では、CAR-T細胞療法は、tisagenlecleucel (Kymria h (商標)) である。

【0633】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体療法（例えば、モノクローナル抗体、コンジュゲート抗体）である。いくつかの実施形態では、抗体療法は、ベバシズマブ (Mva sti (商標)、Avastin (登録商標))、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標))、アベルマブ (Bavencio (登録商標))、リツキシマブ (Mab 20 Thera (商標)、Rituxan (登録商標))、エドレコロマブ (Panorex)、ダラツムアブ (daratumumab) (Darzalex (登録商標))、オララ ツマブ (Lartruvo (商標))、オフアツムマブ (Arzerra (登録商標))、アテムツズマブ (Campath (登録商標))、セツキシマブ (Erbitux (登録商標))、オレゴボマブ、ペムブロリズマブ (Keytruda (登録商標))、ディ 30 ヌチキシマブ (dinutiximab) (Unituxin (登録商標))、オビヌツ ズマブ (Gazyva (登録商標))、トレメリムマブ (CP-675, 206)、ラム シルマブ (Cyramza (登録商標))、ウブリツキシマブ (TG-1101)、パニ ツムマブ (Vectibix (登録商標))、エロツズマブ (Emplliciti (商標 30))、アベルマブ (Bavencio (登録商標))、ネシツムマブ (Portrazza (商標))、シルムツズマブ (cirmtuzumab) (UC-961)、イブリツ モマブ (Zevalin (登録商標))、イサツキシマブ (SAR650984)、ニモ ツズマブ、フレソリムマブ (GC1008)、リリルマブ (INN)、モガムリズマブ (Poteligeo (登録商標))、フィクラツズマブ (AV-299)、デノスマブ (Xgeva (登録商標))、ガニツムマブ、ウレルマブ、ピジリズマブ、またはアマツキシ マブである。

【0634】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体-薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、抗体-薬物コンジュゲートは、ゲムツズマブオゾガマイシン (Mylot 40 arg (商標))、イノツズマブオゾガマイシン (Besponsa (登録商標))、ブ レンツキシマブベドチン (Adcetris (登録商標))、アドートラスツズマブエム タンシン (TDM-1、Kadcyla (登録商標))、ミルベツキシマブソラブタンシ ン (IMGN853)、またはアネツムブラブタンシン (anetumab ravta nsine) である

【0635】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、ブリナツモマブ (AMG103、Blinct o (登録商標)) またはミドスタウリン (Rydapt) を含む。

【0636】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、毒素を含む。いくつかの実施形態では、免疫療 法は、デニロイキンジフチトクス (Ontak (登録商標)) である。

10

20

30

40

50

【0637】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、サイトカイン療法である。いくつかの実施形態では、サイトカイン療法は、インターロイキン2（IL-2）療法、インターフェロンアルファ（IFN α ）療法、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）療法、インターロイキン12（IL-12）療法、インターロイキン15（IL-15）療法、インターロイキン7（IL-7）療法、またはエリスロポエチン α （EPO）療法である。いくつかの実施形態では、IL-2療法は、アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））である。いくつかの実施形態では、IFN α 療法は、Intron A（登録商標）（Roferon-A（登録商標））である。いくつかの実施形態では、G-CSF療法は、フィルグラスチム（Neupogen（登録商標））である。

10

【0638】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤、PD-1阻害剤、またはPD-L1阻害剤である。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は、イピリマブ（Yervoy（登録商標））またはトレメリマブ（CP-675, 206）である。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））またはニボルマブ（Opdivo（登録商標））である。いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標））、アベルマブ（Bavencio（登録商標））、またはデュルバルマブ（Imfinzi（商標））である。

20

【0639】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、mRNAベースの免疫療法である。いくつかの実施形態では、mRNAベースの免疫療法は、CV9104である（例えば、Rausch et al.（2014）Human Vaccin Immunother 10（11）：3146-52、およびKubler et al.（2015）J. Immunother Cancer 3：26を参照されたい）。

【0640】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、カルメットーゲラン桿菌（BCG）療法である。

30

【0641】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、腫瘍溶解性ウイルス療法である。いくつかの実施形態では、腫瘍溶解性ウイルス療法は、タリモジーン $\cdot$ アルハーパレブベック（talimogene alherparepvec）（T-VEC、Imlygic（登録商標））である。

【0642】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、癌ワクチンである。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンである。いくつかの実施形態では、HPVワクチンは、Gardasil（登録商標）、Gardasil9（登録商標）、またはCervarix（登録商標）である。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、B型肝炎ウイルス（HBV）ワクチンである。いくつかの実施形態では、HBVワクチンは、Engerix-B（登録商標）、Recombivax HB（登録商標）、またはGI-13020（Tarmogen（登録商標））である。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、Twinrix（登録商標）またはPediarix（登録商標）である。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、Biovac ID（登録商標）、Oncophage（登録商標）、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC（登録商標）、Rindopepimut（登録商標）、CimaVax-EGF、ラプルーセル-T（APC8024、Neuvange（商標））、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、ヘプコルテスペンリシムト（hepcortespenspenlisimut）-L（Hepko-V5）、DCVAX（登録商標）

40

50

、SCIB1、BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstAtak（登録商標）、DPX-Survivac、またはピアジェンブマツセル（viagenpumatu cel）-L（HS-110）である。

【0643】

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

【0644】

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

【0645】

放射線療法の非限定的な例としては、放射性ヨウ素療法、体外照射療法、およびラジウム223療法が挙げられる。

【0646】

さらなるキナーゼ阻害剤としては、例えば、米国特許第7, 514, 446号、同第7, 863, 289号、同第8, 026, 247号、同第8, 501, 756号、同第8, 552, 002号、同第8, 815, 901号、同第8, 912, 204号、同第9, 260, 437号、同第9, 273, 051号、米国公開第US2015/0018336号、国際公開第WO2007/002325号、同第WO2007/002433号、同第WO2008/080001号、同第WO2008/079906号、同第WO2008/079903号、同第WO2008/079909号、同第WO2008/080015号、同第WO2009/007748号、同第WO2009/012283号、同第WO2009/143018号、同第WO2009/143024号、同第WO2009/014637号、同第2009/152083号、同第WO2010/111527号、同第WO2012/109075号、同第WO2014/194127号、同第WO2015/112806号、同第WO2007/110344号、同第WO2009/071480号、同第WO2009/118411号、同第WO2010/031816号、同第WO2010/145998号、同第WO2011/092120号、同第WO2012/101032号、同第WO2012/139930号、同第WO2012/143248号、同第WO2012/152763号、同第WO2013/014039号、同第WO2013/102059号、同第WO2013/050448号、同第WO2013/050446号、同第WO2014/019908号、同第WO2014/072220号、同第WO2014/184069号、および同第WO2016/075224号に記載されるものが挙げられ、これらの全てはそれらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0647】

キナーゼ阻害剤のさらなる例としては、例えば、WO2016/081450、WO2016/022569、WO2016/011141、WO2016/011144、WO2016/011147、WO2015/191667、WO2012/101029、WO2012/113774、WO2015/191666、WO2015/161277、WO2015/161274、WO2015/108992、WO2015/06

10

20

30

40

50

1572、WO2015/058129、WO2015/057873、WO2015/017528、WO/2015/017533、WO2014/160521、およびWO2014/011900に記載されるものが挙げられ、これらの各々は、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0648】

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

10

【0649】

したがって、癌を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、（a）式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（b）さらなる治療薬と、（c）任意選択に、癌の治療のための同時、別々、または連続した使用のための少なくとも1つの薬学的に許容される担体と、を含む、癌の治療のための薬学的組み合わせを投与することを含む、方法もまた本明細書に提供され、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は合わせて、癌の治療に有効である。

【0650】

いくつかの実施形態では、さらなる治療薬（複数可）は、癌の標準治療である上記に列挙された療法または治療薬のいずれか1つを含み、癌は、RET遺伝子、RETタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する。

20

【0651】

これらのさらなる治療薬は、同じかもしくは別々の剤形の一部として、同じかもしくは異なる投与経路を介して、かつ／または当業者に既知である標準薬務に従う同じかもしくは異なる投与スケジュールで、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物の1回以上の用量と共に投与され得る。

【0652】

（i）（a）式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（b）少なくとも1つのさらなる治療薬（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の例示的なさらなる治療薬のいずれか）と、（c）任意選択に、癌の治療のための同時、別々、または連続した使用のための少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含み、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量が合わせて、癌の治療に有効である、治療を必要とする患者において癌を治療するための薬学的組み合わせ、（ii）そのような組み合わせを含む医薬組成物、（iii）癌の治療のための薬剤の調製のためのそのような組み合わせの使用、ならびに（iv）同時、別々、または連続した使用のための組み合わせた調製物としてそのような組み合わせを含む市販のパッケージまたは製品、ならびに治療を必要とする患者における癌の治療方法もまた、本明細書に提供される。一実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、癌は、RET関連癌である。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有するRET関連癌。

30

40

【0653】

本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、1つ以上の活性成分を混合するかまたは組み合わせることによって得られる薬学的療法を指し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されない組み合わせの両方を含む。「固定された組み合わせ」という用語は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つのさらなる治療薬（例えば、化学療法薬）が共に、単一の組成物または投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「固定されない組み合わせ」という用語は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つのさらなる治療薬（例えば、化学療法薬）が、別個の組成物または投与量として製剤化され

50

、そのため、それを必要とする患者に、様々な時間制限なしで同時に、同時発生的に、または逐次的に投与することができ、そのような投与が、患者の体内に2つ以上の化合物の有効レベルを提供することを意味する。これらはまた、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0654】

したがって、癌を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、(a)式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、(b)さらなる治療薬と、(c)任意選択に、癌の治療のための同時、別々、または連続した使用のための少なくとも1つの薬学的に許容される担体と、を含む、癌の治療のための薬学的組み合わせを投与することを含む、方法もまた本明細書に提供され、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は合わせて、癌の治療に有効である。一実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、別々の投与量として同時に投与される。一実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、別々の投与量として逐次的に、任意の順序で、合わせて治療有効量で、例えば、毎日または断続的な投与量で投与される。一実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、組み合わせた投与量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、癌は、RET関連癌である。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有するRET関連癌。

【0655】

そのような治療を必要とする患者におけるRETによって媒介される疾患または障害を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、RETによって媒介される疾患または障害は、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常である。例えば、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。RETによって媒介される疾患または障害は、過剰発現および／または異常な活性レベルを含む、RETの発現または活性に直接的または間接的に関与する任意の疾患、障害、または状態を含み得る。一実施形態では、疾患は、癌（例えば、RET関連癌）である。一実施形態では、癌は、本明細書に記載の癌またはRET関連癌のいずれかである。

【0656】

腫瘍形成の遺伝的基礎は、異なる癌タイプの間で変化し得るが、転移に必要な細胞および分子機構は、全ての固形腫瘍の種類について類似であるように見える。転移カスケードの間に、癌細胞は、増殖阻害応答を失い、接着性の変化を受け、細胞外マトリックス成分を分解し得る酵素を産生する。これは、元の腫瘍からの腫瘍細胞の剥離、新たに形成された血管系を介した循環への浸潤、それらがコロニーを形成し得る好ましい遠位部位での腫瘍細胞の移動および溢出をもたらす。いくつかの遺伝子が転移のプロモーターまたはサプレッサーとして同定されている。例えば、グリア細胞系由来神経栄養因子(GDNF)およびそのRET受容体チロシンキナーゼの過剰発現は、癌の増殖および転移と相関されている。例えば、Zeng, Q. et al. J. Int. Med. Res. (2008) 36(4): 656-64を参照されたい。

【0657】

したがって、それを必要とする患者において癌の転移の症状を阻害、予防、予防を補助、または軽減するための方法であって、患者に、治療有効量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。そのような方法は、本明細書に記載される癌のうちの1つ以上の治療において使用され得る。例えば、米国公開第2013/0029925号、国際公開第WO2014/083567号、および米国特許第8,568,998号

を参照されたい。また、例えば、Hezam K et al., Rev Neurosci 2018 Jan 26; 29: 93-98、Gao L, et al., Pancreas 2015 Jan; 44: 134-143、Ding K et al., J Biol Chem 2014 Jun 6; 289: 16057-71、および Amit M et al., Oncogene 2017 Jun 8; 36: 3232-3239もまた参照されたい。いくつかの実施形態では、癌は、RET 関連癌である。いくつかの実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、追加の療法またはキナーゼ阻害剤などの化学療法薬を含む別の治療薬と組み合わせて使用される。例えば、第 1 または第 2 の RET キナーゼ阻害剤。

【0658】

「転移」という用語は、当該技術分野において既知の用語であり、対象または患者における原発腫瘍から遠位の部位でのさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）の形成を意味し、さらなる腫瘍は、原発腫瘍と同じまたは類似の癌細胞を含む。

【0659】

RET 関連癌を有する患者において転移またはさらなる転移を発症するリスクを減少させる方法であって、RET 関連癌を有する患者を選択、同定、または診断することと、RET 関連癌を有すると選択、同定、または診断された患者に、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法もまた、提供される。RET 関連癌を有する患者における転移またはさらなる転移を発症するリスクを減少させる方法であって、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒を、RET 関連癌を有する患者に投与することを含む、方法もまた、提供される。RET 関連癌を有する患者における転移またはさらなる転移を発症するリスクの減少は、治療前の患者における転移またはさらなる転移を発症するリスクと比較することができるか、または治療を受けていないまたは異なる治療を受けている類似または同じ RET 関連癌を有する患者または患者の集団と比較することができる。いくつかの実施形態では、RET 関連癌は、1 つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する RET 関連癌である。

【0660】

「転移を発症するリスク」という句は、原発腫瘍を有する対象または患者が、一定期間をかけて、対象または患者における原発腫瘍から遠位の部位でのさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）を発症することになるリスクを意味し、さらなる腫瘍は、原発腫瘍と同じまたは類似の癌細胞を含む。癌を有する対象または患者において転移を発症するリスクを低減させるための方法は、本明細書に記載されている。

【0661】

「さらなる転移を発症するリスク」という句は、原発性腫瘍および原発性腫瘍から離れた部位での 1 つ以上のさらなる腫瘍（1 つ以上のさらなる腫瘍には、原発性腫瘍と同じまたは類似の癌細胞が含まれる）を有する対象または患者が、原発性腫瘍から離れた部位に 1 つ以上のさらなる腫瘍を発症するリスクを意味し、さらなる腫瘍は、原発腫瘍と同じまたは類似の癌細胞を含む。さらなる転移を発症するリスクを低減させるための方法は、本明細書に記載されている。

【0662】

いくつかの実施形態では、腫瘍における 1 つ以上の RET 阻害剤耐性変異の存在は、腫瘍を第 1 の RET 阻害剤による治療に対してより耐性にさせる。RET 阻害剤耐性変異が腫瘍を第 1 の RET 阻害剤による治療に対してより耐性にさせるときに有用な方法が以下に記載される。例えば、癌を有する対象を治療する方法であって、1 つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第 1 の RET 阻害剤と組み合わせて投与される。式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む

10

20

30

40

50

、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第1のR E T阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、第1のR E T阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、アミノ酸804位での置換、例えば、V804M、V804L、またはV804Eを含み得る。

【0663】

例えば、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療する方法であって、(a)対象からの試料中のR E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のR E T阻害剤であって、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105 (アゲラフェニブ)、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、およびNMS-E668からなる群から選択される、第1のR E T阻害剤を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、(d)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、または(e)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のR E T阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【0664】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療する方法であって、(a)対象からの試料中のR E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のR E T阻害剤であって、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105 (アゲラフェニブ)、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、およびNMS-E668からなる群から選択される、第1の阻害剤を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、(d)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、あるいは(e)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のR E T阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【0665】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の、表1の1つ以上の融合タンパク質ならびに／または表2および2aの1つ以上のR E Tキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のR E T阻害剤であって、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105 (アゲラフェニブ)、

L O X O - 2 9 2、B L U - 6 6 7、B L U 6 8 6 4、D S - 5 0 1 0、G S K 3 1 7 9 1 0 6、G S K 3 3 5 2 5 8 9、および N M S - E 6 6 8 からなる群から選択される、第 1 の R E T 阻害剤を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が、表 3 もしくは 4 の少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i）実施例 1～20、ii）実施例 21～40、iii）実施例 41～49、iv）実施例 50～70、v）実施例 71～90、vi）実施例 91～110、vii）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは（e）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ（b）の第 1 の R E T 阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

10

【0666】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の、融合タンパク質 K I F 5 B - R E T を検出することと、（b）対象に、治療有効量の第 1 の R E T 阻害剤であって、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ボナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、R X D X - 1 0 5（アゲラフェニブ）、L O X O - 2 9 2、B L U - 6 6 7、B L U 6 8 6 4、D S - 5 0 1 0、G S K 3 1 7 9 1 0 6、G S K 3 3 5 2 5 8 9、および N M S - E 6 6 8 からなる群から選択される、第 1 の R E T 阻害剤を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が R E T 阻害剤耐性変異 V 8 0 4 M を有するかどうかを判定すること、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i）実施例 1～20、ii）実施例 21～40、iii）実施例 41～49、iv）実施例 50～70、v）実施例 71～90、vi）実施例 91～110、vii）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは（e）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ（b）の第 1 の R E T 阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

20

30

【0667】

別の例として、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（b）対象に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ボナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、R X D X - 1 0 5（アゲラフェニブ）、L O X O - 2 9 2、B L U - 6 6 7、B L U 6 8 6 4、D S - 5 0 1 0、G S K 3 1 7 9 1 0 6、G S K 3 3 5 2 5 8 9、および N M S - E 6 6 8 からなる群から選択される、第 2 の R E T 阻害剤を投与すること、あるいは（e）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、

40

50

(b) 対象に、治療有効量の、i) 実施例 1～20、ii) 実施例 21～40、iii) 実施例 41～49、iv) 実施例 50～70、v) 実施例 71～90、vi) 実施例 91～110、vii) 実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの RET 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が少なくとも 1 つの RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105 (アゲラフェニブ)、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、および NMS-E668 からなる群から選択される、第 2 の RET 阻害剤を投与すること、あるいは (e) 対象が RET 阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ (b) の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において RET 関連癌を治療するための方法であって、(a) 対象からの試料中の、表 1 の 1 つ以上の融合タンパク質ならびに／または表 2 および 2 a の 1 つ以上の RET キナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、(b) 対象に、治療有効量の、i) 実施例 1～20、ii) 実施例 21～40、iii) 実施例 41～49、iv) 実施例 50～70、v) 実施例 71～90、vi) 実施例 91～110、vii) 実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの RET 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が表 3 または 4 の少なくとも 1 つの RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105 (アゲラフェニブ)、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、および NMS-E668 からなる群から選択される、第 2 の RET 阻害剤を投与すること、あるいは (e) 対象が RET 阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ (b) の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において RET 関連癌を治療するための方法であって、(a) 対象からの試料中の融合タンパク質 KIF5B-RET を検出することと、(b) 対象に、治療有効量の、i) 実施例 1～20、ii) 実施例 21～40、iii) 実施例 41～49、iv) 実施例 50～70、v) 実施例 71～90、vi) 実施例 91～110、vii) 実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの RET 阻害剤耐性変異 V804M を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105 (アゲラフェニブ)、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、および NMS-E668 からなる群から選択される、第 2 の RET 阻害剤を投与すること、あるいは (e) 対象が RET 阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ (b) の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。

【0668】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、腫瘍における１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異の存在は、腫瘍を第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対してより耐性にさせる。ＲＥＴ阻害剤耐性変異が腫瘍を第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対してより耐性にさせるときに有用な方法が以下に記載される。例えば、癌を有する対象を治療する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。

【０６６９】

例えば、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の第１のＲＥＴ阻害剤であって、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリルからなる群から選択される、第１のＲＥＴ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を

10

20

30

40

50

有するかどうかを判定すること、(d) 対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e) 対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のRET阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0670】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療する方法であって、(a) 対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b) 対象に、治療有効量の第1のRET阻害剤であって、((S)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル2,2,2-トリフルオロ酢酸塩、4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシ-3-メチルブチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、4-(6-(4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルビス(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)、4-(6-(4-(2,6-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される、第1のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c) 対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i) 実施例1~20、ii) 実施例21~40、iii) 実施例41~49、iv) 実施例50~70、v) 実施例71~90、vi) 実施例91~110、vii) 実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e) 対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のRET阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0671】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a) 対象からの試料中の、表1の1つ以上の融合タンパク質ならびに／または表2および2aの1つ以上のRETキナーゼタンパク質の点変異／挿

10

20

30

40

50

入／欠失を検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のRET阻害剤であって、
 ((S)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル2,2,2-トリフルオロ酢酸塩、4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシ-3-メチルブチル)ピペラジン-4-カルボキサミド、4-(6-(4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルビス(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)、4-(6-(4-(2,6-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される、第1のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が、表3もしくは4の少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のRET阻害剤を対象に投与することと、をさらに含む。

【0672】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の、融合タンパク質KIF5B-RETを検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のRET阻害剤であって、((S)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル2,2,2-トリフルオロ酢酸塩、4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ

ジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N, N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシ-3-メチルブチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、4-(6-(4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される、第1のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、(b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞がRET阻害剤耐性変異V804Mを有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のRET阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0673】

別の例として、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、(b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、(S)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩、4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N, N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシ-3-メチルブチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、4-(6-(

4- (2- (5-フルオロピリジン-2-イル) アセチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)、4- (6- (4- (2, 6-ジフルオロベンジル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4- (6- (4- (2-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (6- (4- (ピリジン-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4- (6- (4- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a]] ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される第2のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の、i) 実施例1~20、ii) 実施例21~40、iii) 実施例41~49、iv) 実施例50~70、v) 実施例71~90、vi) 実施例91~110、vii) 実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、((S)-4- (6- (4- (2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (6- (4- (2- (ピリジン-2-イル) アセチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4- (6- (4- (2, 6-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩、4- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -N, N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -N- (2-メトキシ-3-メチルブチル) ピペラジン-4-カルボキサミド、4- (6- (4- (2- (5-フルオロピリジン-2-イル) アセチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)、4- (6- (4- (2, 6-ジフルオロベンジル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4- (6- (4- (2-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (6- (4- (ピリジン-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4- (6- (4- ((6-メトキシピリジン-

3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される第2のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の、表1の1つ以上の融合タンパク質ならびに/または表2および2aの1つ以上のRETキナーゼタンパク質点変異/挿入/欠失を検出することと、(b)対象に、治療有効量の、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が、表3または4の少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、((S)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩、4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N, N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシ-3-メチルブチル)ピペラジン-4-カルボキサミド、4-(6-(4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される第2のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の融合タンパク質KIF5B-RETを検出することと、(b)対象に、治療有効量の、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)

実施例 91～110、vii) 実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、(b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が R E T 阻害剤耐性変異 V 8 0 4 M を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、((S)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)

10

20

-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩、4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N, N-ジエチルピペラジン-1-カルボキサミド、1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシ-3-メチルブチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、4-(6-(4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)、4-(6-(4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される第 2 の R E T 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象が R E T 阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。

30

40

【0674】

いくつかの実施形態では、腫瘍における 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異の存在は、

50

腫瘍が第1のRET阻害剤による治療に対してより耐性となるようにする。RET阻害剤耐性変異が腫瘍を第1のRET阻害剤による治療に対してより耐性にさせるときに有用な方法が以下に記載される。例えば、癌を有する対象を治療する方法であって、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第1のRET阻害剤と組み合わせて投与される。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第1のRET阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。

10

【0675】

例えば、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療する方法であって、(a)対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のRET阻害剤であって、4-(6-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、(R)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-メトキシエトキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシニコチノイル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、および6-エトキシ-4-(5-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピラジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される、第1のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が

20

30

40

50

少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のR E T阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0676】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療する方法であって、(a)対象からの試料中のR E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のR E T阻害剤であって、4-(6-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、(R)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-メトキシエトキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシニコチノイル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、および6-エトキシ-4-(5-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピラジン-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される、第1のR E T阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のR E T阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0677】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治

10

20

30

40

50

療するための方法であって、(a)対象からの試料中の、表1の1つ以上の融合タンパク質ならびに／または表2および2aの1つ以上のRETキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のRET阻害剤であって、4-(6-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、(R)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-メトキシエトキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシニコチノイル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、および6-エトキシ-4-(5-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピラジン-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルからなる群から選択される、第1のRET阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が、表3もしくは4の少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)の第1のRET阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0678】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の、融合タンパク質KIF5B-RETを検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のRET阻害剤であって、4-(6-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、(R)-6-(2-ヒドロキシプロ

ポキシ) - 4 - (6 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (6 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (6 - (6 - メトキシニコチノイル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - モルホリノエトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、および 6 - エトキシ - 4 - (5 - (6 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルからなる群から選択される、第 1 の R E T 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が R E T 阻害剤耐性変異 V 8 0 4 M を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i) 実施例 1 ~ 2 0、i i) 実施例 2 1 ~ 4 0、i i i) 実施例 4 1 ~ 4 9、i v) 実施例 5 0 ~ 7 0、v) 実施例 7 1 ~ 9 0、v i) 実施例 9 1 ~ 1 1 0、v i i) 実施例 1 1 1 ~ 1 2 1 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは (e) 対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ (b) の第 1 の R E T 阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0679】

別の例として、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、(a) 対象からの試料中の R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b) 対象に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、4 - (6 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - モルホリノエトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、(R) - 6 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - (6 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン

ー 3-カルボニトリル、6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2-メトキシエトキシ) -4- (6- (4- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (6- (6- (6-メトキシニコチノイル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) -4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-モルホリノエトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、および6-エトキシ-4- (5- (6- (5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピラジン-2-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第2のRET阻害剤を投与すること、あるいは (e) 対象がRET阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ (b) の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、 (a) 対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、 (b) 対象に、治療有効量の、 i) 実施例 1~20、 ii) 実施例 21~40、 iii) 実施例 41~49、 iv) 実施例 50~70、 v) 実施例 71~90、 vi) 実施例 91~110、 vii) 実施例 111~121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、 (b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、 (d) 対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、4- (6- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-モルホリノエトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2-ヒドロキシエトキシ) -4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、 (R) -6- (2-ヒドロキシプロポキシ) -4- (6- (4- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2-メトキシエトキシ) -4- (6- (4- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (6- (6- (6-メトキシニコチノイル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) -4- (6

ー（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、あるいは（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の、表１の１つ以上の融合タンパク質ならびに／または表２および２ａの１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の、
 ｉ）実施例１～２０、
 ｉｉ）実施例２１～４０、
 ｉiii）実施例４１～４９、
 ｉv）実施例５０～７０、
 v）実施例７１～９０、
 vi）実施例９１～１１０、
 vii）実施例１１１～１２１から選択される式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が、表３または４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、
 ４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 ６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 （Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 ６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 ６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 ６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 ６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 ４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、
 ４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ

シ-4-(5-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピラジン-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第2のRET阻害剤を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の融合タンパク質KIF5B-RETを検出することと、(b)対象に、治療有効量の、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、

10

20

方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞がRET阻害剤耐性変異V804Mを有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、4-(6-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、(R)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-メトキシエトキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシニコチノイル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリノエトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、4-(6

30

40

50

ー（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、あるいは（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（ｂ）の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。

10

【０６８０】

いくつかの実施形態では、腫瘍における１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異の存在は、腫瘍が第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対してより耐性となるようにする。ＲＥＴ阻害剤耐性変異が腫瘍を第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対してより耐性にさせるときに有用な方法が以下に記載される。例えば、癌を有する対象を治療する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅを含み得る。

20

【０６８１】

例えば、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出すること、（ｂ）対象に、治療有効量の第１のＲＥＴ阻害剤であって、 $N-(1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド$ 、 $6-エトキシ-4-(6-(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル$ 、 $6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル$ 、 $6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル$ 、 $(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル$ 、 $N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド$ 、 $3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド$ 、 $N-(3S,4S)-1-(5$

30

40

50

ー（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミドからなる群から選択される、第１のＲＥＴ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

10

【０６８２】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の第１のＲＥＴ阻害剤であって、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミドからなる群から選択される、第１のＲＥＴ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法として

20

30

40

50

または別の抗癌剤と組み合わせて、i) 実施例 1～20、ii) 実施例 21～40、iii) 実施例 41～49、iv) 実施例 50～70、v) 実施例 71～90、vi) 実施例 91～110、vii) 実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは (e) 対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ (b) の第 1 の R E T 阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0683】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、(a) 対象からの試料中の、表 1 の 1 つ以上の融合タンパク質ならびに／または表 2 および 2 a の 1 つ以上の R E T キナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を検出することと、(b) 対象に、治療有効量の第 1 の R E T 阻害剤であって、
 N－(1－(5－(3－シアノ－6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル)ピリジン－2－イル)－4－メチルピペリジン－4－イル)ベンズアミド、6－エトキシ－4－(6－(4－ヒドロキシ－4－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)－4－(6－(3－(ピリジン－2－イルオキシ)アゼチジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)－4－(6－(4－(6－メトキシピリダジン－3－イル)オキシ)ピペリジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、(S)－6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)－4－(6－(3－(ピリジン－2－イルオキシ)ピロリジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、N－(1－(5－(3－シアノ－6－(3－フルオロ－1－メチルアゼチジン－3－イル)メトキシ)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル)ピリジン－2－イル)－4－メチルピペリジン－4－イル)－5－フルオロ－2－メチルベンズアミド、3－クロロ－N－(1－(5－(3－シアノ－6－(3－フルオロ－1－メチルアゼチジン－3－イル)メトキシ)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル)ピリジン－2－イル)－4－メチルピペリジン－4－イル)ピコリンアミド、N－((3S, 4S)－1－(5－(3－シアノ－6－エトキシピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル)ピリジン－2－イル)－3－ヒドロキシピペリジン－4－イル)－3－メチルブタンアミド、6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)－4－(6－(4－ヒドロキシ－4－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、および 3－クロロ－N－((3S, 4S)－1－(5－(3－シアノ－6－エトキシピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル)ピラジン－2－イル)－3－ヒドロキシピペリジン－4－イル)ピコリンアミドからなる群から選択される、第 1 の R E T 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が、表 3 もしくは 4 の少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i) 実施例 1～20、ii) 実施例 21～40、iii) 実施例 41～49、iv) 実施例 50～70、v) 実施例 71～90、vi) 実施例 91～110、vii) 実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは (e) 対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ (b) の第 1 の R E T 阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0684】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、(a) 対象からの試料中の、融合タンパク質 K I F 5 B－R

10

20

30

40

50

E Tを検出することと、(b)対象に、治療有効量の第1のRET阻害剤であって、N-
 (1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[
 1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-
 イル)ベンズアミド、6-エトキシ-4-(6-(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-
 イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピ
 リジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(
 6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)
 ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メ
 チルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)
 ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カル
 ボニトリル、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(
 3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾ
 ロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、N-(1-(5-(3-シアノ-6-
 ((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1, 5-a
]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-
 フルオロ-2-メチルベンズアミド、3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-
 ((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1, 5-a
]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピ
 コリンアミド、N-((3S, 4S)-1-(5-(3-シアノ-6-エトキシピラゾロ
 [1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピペリジン
 -4-イル)-3-メチルブタンアミド、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ
)-4-(6-(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-
 イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル、お
 よび3-クロロ-N-((3S, 4S)-1-(5-(3-シアノ-6-エトキシピラゾ
 ロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)-3-ヒドロキシピペリジ
 ン-4-イル)ピコリンアミドからなる群から選択される、第1のRET阻害剤、または
 その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細
 書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得ら
 れた試料中の癌細胞がRET阻害剤耐性変異V804Mを有するかどうかを判定すること
 と、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対
 象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1~20、ii)実
 施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71
 ~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式I
 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式
 Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは
 (e)対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステ
 ップ(b)の第1のRET阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0685】

別の例として、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するた
 めの方法であって、(a)対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれ
 らのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対
 象に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投
 与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法
 は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻
 害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻
 害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と
 組み合わせて、N-(1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロ
 ポキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチ
 ルピペリジン-4-イル)ベンズアミド、6-エトキシ-4-(6-(4-ヒドロキシ-
 4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾ

ロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド、3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド、N-(3S, 4S)-1-(5-(3-シアノ-6-エトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-3-メチルブタンアミド、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、および3-クロロ-N-(3S, 4S)-1-(5-(3-シアノ-6-エトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ピコリンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第2のRET阻害剤を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、(b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、N-(1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド、6-エトキシ-4-(6-(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル、N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド、3-クロロ-N-(1-(5-(3-シア

ノー 6 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピコリンアミド、N - ((3 S , 4 S) - 1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - エトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、および 3 - クロロ - N - ((3 S , 4 S) - 1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - エトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) ピコリンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第 2 の R E T 阻害剤を投与すること、あるいは (e) 対象が R E T 阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ (b) の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、(a) 対象からの試料中の、表 1 の 1 つ以上の融合タンパク質ならびに / または表 2 および 2 a の 1 つ以上の R E T キナーゼタンパク質点変異 / 挿入 / 欠失を検出することと、(b) 対象に、治療有効量の、i) 実施例 1 ~ 20、i i) 実施例 21 ~ 40、i i i) 実施例 41 ~ 49、i v) 実施例 50 ~ 70、v) 実施例 71 ~ 90、v i) 実施例 91 ~ 110、v i i) 実施例 111 ~ 121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b) の後) (c) 対象から得られた試料中の癌細胞が、表 3 または 4 の少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d) 対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、N - (1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド、6 - エトキシ - 4 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (4 - ((6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、N - (1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンズアミド、3 - クロロ - N - (1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピコリンアミド、N - ((3 S , 4 S) - 1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - エトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル、および 3 - クロロ - N - ((3 S , 4 S) - 1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - エトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) ピコリンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第 2 の R E T 阻害剤を投与す

10

20

30

40

50

ること、あるいは（e）対象がR E T阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（b）の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の融合タンパク質K I F 5 B－R E Tを検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例1～20、i i）実施例21～40、i i i）実施例41～49、i v）実施例50～70、v）実施例71～90、v i）実施例91～110、v i i）実施例111～121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（d）対象がR E T阻害剤耐性変異V 8 0 4 Mを有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、N－（1－（5－（3－シアノ－6－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル）ピリジン－2－イル）－4－メチルピペリジン－4－イル）ベンズアミド、6－エトキシ－4－（6－（4－ヒドロキシ－4－（ピリジン－2－イルメチル）ピペリジン－1－イル）ピリジン－3

10

20

イル）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、6－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ）－4－（6－（3－（ピリジン－2－イルオキシ）アゼチジン－1－イル）ピリジン－3－イル）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、6－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ）－4－（6－（4－（（6－メトキシピリダジン－3－イル）オキシ）ピペリジン－1－イル）ピリジン－3－イル）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、（S）－6－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ）－4－（6－（3－（ピリジン－2－イルオキシ）ピロリジン－1－イル）ピリジン－3－イル）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、N－（1－（5－（3－シアノ－6－（（3－フルオロ－1－メチルアゼチジン－3－イル）メトキシ）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル）ピリジン－2－イル）－4－メチルピペリジン－4－イル）－5－フルオロ－2－メチルベンズアミド、3－クロロ－N－（1－（5－（3－シアノ－6－（（3－フルオロ－1－メチルアゼチジン－3－イル）メトキシ）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル）ピリジン－2－イル）－4－メチルピペリジン－4－イル）ピコリンアミド、N－（（3 S, 4 S）－1－（5－（3－シアノ－6－エトキシピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル）ピリジン－2－イル）－3－ヒドロキシピペリジン－4－イル）－3－メチルブタンアミド、6－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ）－4－（6－（4－ヒドロキシ－4－（ピリジン－2－イルメチル）ピペリジン－1－イル）ピリジン－3－イル）ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－3－カルボニトリル、および3－クロロ－N－（（3 S, 4 S）－1－（5－（3－シアノ－6－エトキシピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－4－イル）ピラジン－2－イル）－3－ヒドロキシピペリジン－4－イル）ピコリンアミド、またはその薬学的に許

30

40

50

容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、第2のRET阻害剤を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。

【0686】

いくつかの実施形態では、腫瘍における1つ以上のRET阻害剤耐性変異の存在は、腫瘍をマルチキナーゼ阻害剤による治療に対してより耐性にさせる。RET阻害剤耐性変異が腫瘍をマルチキナーゼ阻害剤による治療に対してより耐性にさせるときに有用な方法が以下に記載される。例えば、癌を有する対象を治療する方法であって、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、マルチキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、マルチキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、マルチキナーゼ阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸804位での置換、例えば、V804M、V804L、またはV804Eを含み得る。

【0687】

例えば、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の、バンデタニブもしくはカボザンチニブから選択されるマルチキナーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)のマルチキナーゼ阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

【0688】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の、バンデタニブもしくはカボザンチニブからなる群から選択される第1のマルチキナーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1~20、ii)実施例21~40、iii)実施例41~49、iv)実施例50~70、v)実施例71~90、vi)実施例91~110、vii)実施例111~121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)のマルチキナーゼ阻害剤を

対象に投与すること、をさらに含む。

【0689】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の、表1の1つ以上の融合タンパク質ならびに／または表2および2aの1つ以上のR E Tキナーゼタンパク質の点変異／挿入／欠失を検出することと、(b)対象に、治療有効量のマルチキナーゼ阻害剤であって、バンデタニブもしくはカボザンチニブからなる群から選択される、マルチキナーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が、表3もしくは4の少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1～20、ii)実施例21～40、iii)実施例41～49、iv)実施例50～70、v)実施例71～90、vi)実施例91～110、vii)実施例111～121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)のマルチキナーゼ阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

10

【0690】

いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中の融合タンパク質K I F 5 B－R E Tを検出することと、(b)対象に、治療有効量のマルチキナーゼ阻害剤であって、バンデタニブもしくはカボザンチニブからなる群から選択される、マルチキナーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞がR E T阻害剤耐性変異V 8 0 4 Mを有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、i)実施例1～20、ii)実施例21～40、iii)実施例41～49、iv)実施例50～70、v)実施例71～90、vi)実施例91～110、vii)実施例111～121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(e)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(b)のマルチキナーゼ阻害剤を対象に投与すること、をさらに含む。

20

30

【0691】

別の例として、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中のR E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、((b)の後)(c)対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(d)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブ)を投与すること、あるいは(e)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ(b)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてR E T関連癌を治療するための方法であって、(a)対象からの試料中のR E T遺伝子、R E Tキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、(b)対象に、治療有効量の、i

40

50

）実施例 1～20、i i）実施例 21～40、i i i）実施例 41～49、i v）実施例 50～70、v）実施例 71～90、v i）実施例 91～110、v i i）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブ）を投与すること、あるいは（e）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の、表 1 の 1 つ以上の融合タンパク質ならびに／または表 2 および 2 a の 1 つ以上の R E T キナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例 1～20、i i）実施例 21～40、i i i）実施例 41～49、i v）実施例 50～70、v）実施例 71～90、v i）実施例 91～110、v i i）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が、表 3 または 4 の少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブ）を投与すること、あるいは（e）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の融合タンパク質 K I F 5 B－R E T を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例 1～20、i i）実施例 21～40、i i i）実施例 41～49、i v）実施例 50～70、v）実施例 71～90、v i）実施例 91～110、v i i）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が R E T 阻害剤耐性変異 V 8 0 4 M を有するかどうかを判定すること、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブ）を投与すること、あるいは（e）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与すること、をさらに含む。

【0692】

また、そのような治療を必要とする対象における R E T 関連癌を治療する方法であって、（a）対象からの試料における R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後に）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第 2 の R E T 阻害剤、式 I の第 2 の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量

の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の R E T 遺伝子、R E T キナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例 1～20、i i）実施例 21～40、i i i）実施例 41～49、i v）実施例 50～70、v）実施例 71～90、v i）実施例 91～110、v i i）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後に）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第 2 の R E T 阻害剤、式 I の第 2 の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の、表 1 の 1 つ以上の融合タンパク質ならびに／または表 2 および 2 a の 1 つ以上の R E T キナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例 1～20、i i）実施例 21～40、i i i）実施例 41～49、i v）実施例 50～70、v）実施例 71～90、v i）実施例 91～110、v i i）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後に）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が表 3 または 4 の少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第 2 の R E T 阻害剤、式 I の第 2 の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ボナチニブ、レゴラニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、R X D X - 1 0 5（アゲラフェニブ）、L O X O - 2 9 2、B L U - 6 6 7、B L U 6 8 6 4、D S - 5 0 1 0、G S K 3 1 7 9 1 0 6、G S K 3 3 5 2 5 8 9、および N M S - E 6 6 8 からなる群から選択される第 2 の R E T 阻害剤は、ステップ（d）で投与される。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象において R E T 関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の融合タンパク質 K I F 5 B - R E T を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例 1～20、i i）実施例 21～40、i i i）実施例 41～49、i v）実施例 50～70、v）実施例 71～90、v i）実施例 91～110、v i i）実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後に）（c）対象から得られた試料中の癌細胞が R E T 阻害剤耐性変異 V 8 0 4 M を有するかどうかを判定することと、（d）対象が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第 2 の R E T 阻害剤、式 I の第 2 の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（b）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ボナチニブ、レゴラニブ、ソラフェ

10

20

30

40

50

ニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105（アゲラフェニブ）、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、およびNMS-E668からなる群から選択される第2のRET阻害剤は、ステップ（d）で投与される。

【0693】

また、そのような治療を必要とする対象におけるRET関連癌を治療する方法であって、（a）対象からの試料におけるRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後に）（c）対象から得られた試料中の癌細胞において少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を検出することと、（d）単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第2のRET阻害剤、式Iの第2の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（b）の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中のRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例1～20、ii）実施例21～40、iii）実施例41～49、iv）実施例50～70、v）実施例71～90、vi）実施例91～110、vii）実施例111～121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後に）（c）対象から得られた試料中の癌細胞において少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を検出することと、（d）単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第2のRET阻害剤、式Iの第2の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（b）の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の、表1の1つ以上の融合タンパク質ならびに／または表2および2aの1つ以上のRETキナーゼタンパク質点変異／挿入／欠失を検出することと、（b）対象に、治療有効量の、i）実施例1～20、ii）実施例21～40、iii）実施例41～49、iv）実施例50～70、v）実施例71～90、vi）実施例91～110、vii）実施例111～121から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、（（b）の後に）（c）対象から得られた試料中の癌細胞において表3または4の少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を検出することと、（d）単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第2のRET阻害剤、式Iの第2の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ（b）の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニネタニブ、ボナチニブ、レゴラニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105（アゲラフェニブ）、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、およびNMS-E668からなる群から選択される第2のRET阻害剤は、ステップ（d）で投与される。いくつかの実施形態では、そのような治療を必要とする対象においてRET関連癌を治療するための方法であって、（a）対象からの試料中の融合タンパク質KIF5B-RETを検出することと、（b）対象に、治療有効量の、

10

20

30

40

50

i) 実施例 1～20、ii) 実施例 21～40、iii) 実施例 41～49、iv) 実施例 50～70、v) 実施例 71～90、vi) 実施例 91～110、vii) 実施例 111～121 から選択される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は、(b) の後に (c) 対象から得られた試料中の癌細胞において RET 阻害剤耐性変異 V804M を検出することと、(d) 単独療法として、または別の抗癌剤（例えば、第 2 の RET 阻害剤、式 I の第 2 の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または免疫療法剤）もしくは抗癌療法（例えば、手術または放射線）と組み合わせて、さらなる用量の、ステップ (b) の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、をさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンパチニブ、ニネタニブ、ボナチニブ、レゴラニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、RXDX-105（アゲラフェニブ）、LOXO-292、BLU-667、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589、および NMS-E668 からなる群から選択される第 2 の RET 阻害剤は、ステップ (d) で投与される。

10

【0694】

癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することと、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上の RET 阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第 1 の RET 阻害剤による治療に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第 1 の RET 阻害剤と組み合わせて投与される。1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定される対象に対する式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することを含む、癌を有する対象に対する治療を選択する方法もまた、提供される。1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む治療のための同定された対象を選択することと、を含む、単剤療法として第 1 の RET 阻害剤を含まない治療のために癌を有する対象を選択する方法もまた、提供される。式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のための 1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を選択することを含む、単剤療法として第 1 の RET 阻害剤を含まない治療のために癌を有する対象を選択する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上の RET 阻害剤耐性変異は、表 3 および 4 に列挙される 1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の RET 阻害剤耐性変異は、アミノ酸 804 位での置換、例えば、V804M、V804L、または V804E を含み得る。

20

30

【0695】

癌（例えば、RET 関連癌）を有する対象が、単独療法としての第 1 の RET 阻害剤による治療に対して陽性の応答を有する可能性を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が 1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、単独療法としての第 1 の RET 阻害剤による治療に対して陽性の反応を有する可能性が低い（すなわち、陰性の応答を有する可能性が高い）ことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌（例えば、RET 関連癌）を有する対象が、単剤療法としての第 1 の RET 阻害剤による治療に対して陽性の応答を有する可能性を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が 1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象と比較して、1つ以上の RET 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有しない対象が、単剤療法としての第 1 の RET 阻害剤による治療に対して陽性の応答を有する可能性が高いことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法としての第 1 の RET 阻害剤

40

50

による治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、単剤療法としての第1のR E T阻害剤による治療が、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法としての第1のR E T阻害剤による治療の有効性を予測する方法であって、単剤療法としての第1のR E T阻害剤による治療が、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを判定することを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、第1のR E T阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。

10

【0696】

癌を有する対象を治療する方法であって、(a)一定期間にわたって対象に、1回以上の用量の第1のR E T阻害剤を投与すること、(b)(a)の後に、対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(c)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、単独療法としてもしくは別の抗癌剤と組み合わせて、対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(d)対象がR E T阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合に、対象に、さらなる用量の、ステップ(a)の第1のR E T阻害剤を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、対象が、さらなる用量の、ステップ(a)の第1のR E T阻害剤を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤(例えば、第2のR E T阻害剤または式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法)を投与され得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のR E T阻害剤(例えば、第2のR E T阻害剤)である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ(c)のいくつかの実施形態では、別のR E T阻害剤は、ステップ(a)において投与された第1のR E T阻害剤であり得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、第1のR E T阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。

20

30

【0697】

癌を有する対象を治療する方法であって、(a)対象に、1回以上の用量の第1のR E T阻害剤を一定期間投与すること、(b)(a)の後、対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(c)対象が少なくとも1つのR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のR E T阻害剤を投与すること、あるいは(d)対象がR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量のステップ(a)の第1のR E T阻害剤を対象に投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、対象が、さらなる用量のステップ(a)の第1のR E T阻害剤を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤を投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、第1のR E T阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M

40

50

、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のRET阻害剤（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。

【0698】

癌（例えば、RET関連癌）を有する対象を治療する方法であって、（a）癌を有し、かつ第1のRET阻害剤の1回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（b）対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、単独療法としてもしくは別の抗癌剤と組み合わせて、対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは（c）対象がRET阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合に、対象に、さらなる用量の以前に投与された第1のRET阻害剤を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、対象が、さらなる用量の、対象に以前に投与された第1のRET阻害剤を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）も投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のRET阻害剤（例えば、第2のRET阻害剤）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ（b）のいくつかの実施形態では、別の抗癌剤は、ステップ（a）において投与された第1のRET阻害剤であり得る。

【0699】

癌を有する対象を治療する方法であって、（a）癌を有し、かつ1回以上の用量の第1のRET阻害剤を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（b）対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のRET阻害剤を投与すること、あるいは（c）対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、対象に以前に投与された第1のRET阻害剤を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、対象が、さらなる用量の、対象に以前に投与された第1のRET阻害剤を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤を投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のRET阻害剤（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。（b）のいくつかの実施形態では、別の抗癌剤は、ステップ（a）において投与された第1のRET阻害剤であり得る。

【0700】

マルチキナーゼ阻害剤（MKI）または標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、BRAFR阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROS1阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、RAF阻害剤、またはRAS阻害剤）による、癌を有する患者の治療は、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活

性もしくはレベルの調節異常、および／またはRETに阻害剤に対する耐性をもたらし得る。例えば、Bhing et al., Oncotarget 8:27155-27165, 2017、Chang et al., Yonsei Med. J. 58:9-18, 2017、およびLopez-Delisle et al., doi:10.1038/s41388-017-0039-5, Oncogene 2018を参照されたい。

【0701】

マルチキナーゼ阻害剤(MKI)または標的特異的キナーゼ阻害剤(例えば、BRAFR阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROSL阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、RAF阻害剤、またはRAS阻害剤)と組み合わせたRET阻害剤による、癌を有する患者の治療は、単剤療法としてのRET阻害剤、または単剤療法としてのマルチキナーゼ阻害剤もしくは標的特異的キナーゼ阻害剤による、同じ患者または類似の患者の治療と比較して、増加された治療効果を有し得る。例えば、Tang et al., doi:10.1038/modpathol.2017.109, Mod. Pathol. 2017、Andreucci et al., Oncotarget 7:80543-80553, 2017、Nelson-Taylor et al., Mol. Cancer Ther. 16:1623-1633, 2017、およびKato et al., Clin. Cancer Res. 23:1988-1997, 2017を参照されたい。

【0702】

癌(例えば、本明細書に記載の癌のいずれか)を有し、かつマルチキナーゼ阻害剤(MKI)または標的特異的キナーゼ阻害剤(例えば、BRAFR阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROSL阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、RAF阻害剤、またはRAS阻害剤)(例えば、単剤療法として)を以前に投与された患者を治療する方法であって、(i)単剤療法としての、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは(ii)治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効量の以前に投与されたMKIまたは以前に投与された標的特異的キナーゼ阻害剤を、患者に投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

【0703】

癌(例えば、本明細書に記載の癌のいずれか)を有し、MKIまたは標的特異的キナーゼ阻害剤(例えば、BRAFR阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROSL阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、またはRAS阻害剤)(例えば、単剤療法として)を以前に投与された患者を治療する方法であって、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、(i)単剤療法としての、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは(ii)治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効量の以前に投与されたMKIまたは以前に投与された標的特異的キナーゼ阻害剤を、患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

【0704】

癌(例えば、本明細書に記載の癌のいずれか)を有する患者を治療する方法であって、第1の一定期間の間、治療有効量のMKIまたは標的特異的キナーゼ阻害剤(例えば、BRAFR阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROSL阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、またはRAS阻害剤)(例えば、単剤療法として)を患者に投与することと、一定期間後に、RET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、(i)単剤療法としての、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは(ii)治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および治療有効量の以前に投与されたMKIま

たは以前に投与された標的特異的キナーゼ阻害剤を、患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

【0705】

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

【0706】

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

【0707】

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

【0708】

癌（例えば、本明細書に記載の癌のいずれか）を有する患者を治療する方法であって、E G F R 遺伝子、E G F R タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、（i）治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（i i）治療有効量の E G F R 阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の E G F R 阻害剤のいずれか）とを同定された患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

【0709】

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

【0710】

癌（例えば、本明細書に記載の癌のいずれか）を有する患者を治療する方法であって、M E K 遺伝子、M E K タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、（i）治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（i i）治療有効量の M E K 阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の M E K 阻害剤のいずれか）とを同定された患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

【0711】

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

10

20

30

40

50

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

【0712】

癌 (例えば、本明細書に記載の癌のいずれか) を有する患者を治療する方法であって、A L K 遺伝子、A L K タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、(i) 治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、(i i) 治療有効量の A L K 阻害剤 (例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の A L K 阻害剤のいずれか) とを同定された患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

10

【0713】

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

【0714】

癌 (例えば、本明細書に記載の癌のいずれか) を有する患者を治療する方法であって、R O S 遺伝子、R O S タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、(i) 治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、(i i) 治療有効量の R O S 阻害剤 (例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の R O S 阻害剤のいずれか) とを同定された患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

20

【0715】

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

30

【0716】

癌 (例えば、本明細書に記載の癌のいずれか) を有する患者を治療する方法であって、M E T 遺伝子、M E T タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、(i) 治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、(i i) 治療有効量の M E T 阻害剤 (例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の M E T 阻害剤のいずれか) とを同定された患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

40

【0717】

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

【0718】

50

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

【0719】

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

10

【0720】

癌（例えば、本明細書に記載の癌のいずれか）を有する患者を治療する方法であって、R A F 遺伝子、R A F タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、（i）治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（i i）治療有効量の R A F 阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の R A F 阻害剤のいずれか）とを同定された患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

20

【0721】

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

【0722】

癌（例えば、本明細書に記載の癌のいずれか）を有する患者を治療する方法であって、R A S 遺伝子、R A S タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌細胞を有する患者を同定することと、（i）治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（i i）治療有効量の R A S 阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知の R A S 阻害剤のいずれか）とを同定された患者に投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。

30

【0723】

「B R A F 遺伝子、B R A F タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、B R A F キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型 B R A F タンパク質と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を含む B R A F タンパク質の発現をもたらす B R A F 遺伝子における変異、野生型 B R A F タンパク質と比較して 1 つ以上の点変異を有する B R A F タンパク質の発現をもたらす B R A F 遺伝子における変異、野生型 B R A F タンパク質と比較して少なくとも 1 つの挿入アミノ酸を有する B R A F タンパク質の発現をもたらす B R A F 遺伝子における変異、細胞内の B R A F タンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内の B R A F タンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型 B R A F タンパク質と比較して B R A F タンパク質中で少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を有する B R A F タンパク質をもたらす B R A F m R N A の代替スプライスバ

40

50

ージョン)、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達(例えば、対照非癌性細胞と比較して)に起因する、哺乳動物細胞における野生型BRAFタンパク質の発現の増加(例えば、増加されたレベル)を指す。別の例として、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まないBRAF遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するBRAFタンパク質をコードするBRAF遺伝子における変異であり得る。例えば、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含むBRAFタンパク質の第1の部分およびパートナータンパク質(すなわち、BRAFではない)の第2の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、あるBRAF遺伝子と別の非BRAF遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

10

【0724】

BRAF阻害剤の非限定的な例としては、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ(RG7204またはPLX4032とも呼ばれる)、ソラフェニブトシレート、PLX-4720、GDC-0879、BMS-908662(Bristol-Meyers Squibb)、LGX818(Novartis)、PLX3603(Hofmann-Laroche)、RAF265(Novartis)、RO5185426(Hofmann-Laroche)、およびGSK2118436(GlaxoSmithKline)が挙げられる。BRAF阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

20

【0725】

「EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異(例えば、EGFRキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型EGFRタンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むEGFRタンパク質の発現をもたらすEGFR遺伝子における変異、野生型EGFRタンパク質と比較して1つ以上の点変異を有するEGFRタンパク質の発現をもたらすEGFR遺伝子における変異、野生型EGFRタンパク質と比較して少なくとも1つの挿入アミノ酸を有するEGFRタンパク質の発現をもたらすEGFR遺伝子における変異、細胞内のEGFRタンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内のEGFRタンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列(例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー)における変異)、野生型EGFRタンパク質と比較してEGFRタンパク質中で少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有するEGFRタンパク質をもたらすEGFR mRNAの代替スプライスバージョン)、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達(例えば、対照非癌性細胞と比較して)に起因する、哺乳動物細胞における野生型EGFRタンパク質の発現の増加(例えば、増加されたレベル)を指す。別の例として、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まないEGFR遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するEGFRタンパク質をコードするEGFR遺伝子における変異であり得る。例えば、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含むEGFRタンパク質の第1の部分およびパートナータンパク質(すなわち、EGFRではない)の第2の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、あるEGFR遺伝子と別の非EGFR遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

30

40

【0726】

50

E G F R 阻害剤の非限定的な例としては、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ブリガチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、イコチニブ、アフアチニブ、ダコミチニブ、ポゾチニブ、パシタニブ、アフアチニブ、A Z D 9 2 9 1、C O - 1 6 8 6、H M 6 1 7 1 3、A P 2 6 1 1 3、C I - 1 0 3 3、P K I - 1 6 6、G W - 2 0 1 6、E K B - 5 6 9、P D I - 1 6 8 3 9 3、A G - 1 4 7 8、C G P - 5 9 3 2 6 A が挙げられる。E G F R 阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

【0727】

「MEK 遺伝子、MEK タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、MEK キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型 MEK タンパク質と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を含む MEK タンパク質の発現をもたらす MEK 遺伝子における変異、野生型 MEK タンパク質と比較して 1 つ以上の点変異を有する MEK タンパク質の発現をもたらす MEK 遺伝子における変異、野生型 MEK タンパク質と比較して少なくとも 1 つの挿入アミノ酸を有する MEK タンパク質の発現をもたらす MEK 遺伝子における変異、細胞内の MEK タンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内の MEK タンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型 MEK タンパク質と比較して MEK タンパク質中で少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を有する MEK タンパク質をもたらす MEK mRNA の代替スプライスバージョン）、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達（例えば、対照非癌性細胞と比較して）に起因する、哺乳動物細胞における野生型 MEK タンパク質の発現の増加（例えば、増加されたレベル）を指す。別の例として、MEK 遺伝子、MEK タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まない MEK 遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有する MEK タンパク質をコードする MEK 遺伝子における変異であり得る。例えば、MEK 遺伝子、MEK タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含む MEK タンパク質の第 1 の部分およびパートナータンパク質（すなわち、MEK ではない）の第 2 の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、MEK 遺伝子、MEK タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ある MEK 遺伝子と別の非 MEK 遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【0728】

MEK 阻害剤の非限定的な例としては、メキニスト、トラメチニブ（G S K 1 1 2 0 2 1 2）、コビメチニブ（X L 5 1 8）、ビニメチニブ（M E K 1 6 2）、P D - 3 2 5 9 0 1、C I - 1 0 4 0、P D 0 3 5 9 0 1、T A K - 7 3 3、P D 0 9 8 0 5 9、U 0 1 2 6、A S 7 0 3 0 2 6 / M S C 1 9 3 5 3 6 9、X L - 5 1 8 / G D C - 0 9 7 3、B A Y 8 6 9 7 6 6 / R D E A 1 1 9、および G S K 1 1 2 0 2 1 2 が挙げられる。MEK 阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

【0729】

「ALK 遺伝子、ALK タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、ALK キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型 ALK タンパク質と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を含む ALK タンパク質の発現をもたらす ALK 遺伝子における変異、野生型 ALK タンパク質と比較して 1 つ以上の点変異を有する ALK タンパク質の発現をもたらす ALK 遺伝子における変異、野生型 ALK タンパク質と比較して少なくとも 1 つの挿入アミノ酸を有する ALK タンパク質の発現をもたらす ALK 遺伝子における変異、細胞内の ALK タンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内の ALK タンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型 ALK タンパク質と比

較してA L Kタンパク質中で少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有するA L Kタンパク質をもたらすA L K mRNAの代替スプライスバージョン)、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達(例えば、対照非癌性細胞と比較して)に起因する、哺乳動物細胞における野生型A L Kタンパク質の発現の増加(例えば、増加されたレベル)を指す。別の例として、A L K遺伝子、A L Kタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まないA L K遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するA L Kタンパク質をコードするA L K遺伝子における変異であり得る。例えば、A L K遺伝子、A L Kタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含むA L Kタンパク質の第1の部分およびパートナータンパク質(すなわち、A L Kではない)の第2の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、A L K遺伝子、A L Kタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、あるA L K遺伝子と別の非A L K遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

10

【0730】

A L K阻害剤の非限定的な例としては、クリゾチニブ(X a l k o r i)、セリチニブ(Z y k a d i a)、アレクチニブ(A l e c e n s a)、ダランタセプト、A C E - 0 4 1 (ブリガチニブ)(A P 2 6 1 1 3)、エントレチニブ(N M S - E 6 2 8)、P F - 0 6 4 6 3 9 2 2 (P f i z e r)、T S R - 0 1 1 (T e s a r o)、C E P - 3 7 4 4 0 (T e v a)、C E P - 3 7 4 4 0 (T e v a)、X - 3 9 6 (X c o v e r y)、およびA S P - 3 0 2 6 (A s t e l l a s)が挙げられる。A L K阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

20

【0731】

「R O S 1遺伝子、R O S 1タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異(例えば、R O S 1キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型R O S 1タンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むR O S 1タンパク質の発現をもたらすR O S 1遺伝子における変異、野生型R O S 1タンパク質と比較して1つ以上の点変異を有するR O S 1タンパク質の発現をもたらすR O S 1遺伝子における変異、野生型R O S 1タンパク質と比較して少なくとも1つの挿入アミノ酸を有するR O S 1タンパク質の発現をもたらすR O S 1遺伝子における変異、細胞内のR O S 1タンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内のR O S 1タンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列(例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー)における変異)、野生型R O S 1タンパク質と比較してR O S 1タンパク質中で少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有するR O S 1タンパク質をもたらすR O S 1 mRNAの代替スプライスバージョン)、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達(例えば、対照非癌性細胞と比較して)に起因する、哺乳動物細胞における野生型R O S 1タンパク質の発現の増加(例えば、増加されたレベル)を指す。別の例として、R O S 1遺伝子、R O S 1タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まないR O S 1遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するR O S 1タンパク質をコードするR O S 1遺伝子における変異であり得る。例えば、R O S 1遺伝子、R O S 1タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含むR O S 1の第1の部分およびパートナータンパク質(すなわち、R O S 1ではない)の第2の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、R O S 1遺伝子、R O S 1タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、あるR O S 1遺伝子と別の非R O S 1遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

30

40

50

【0732】

R O S 1 阻害剤の非限定的な例としては、クリゾチニブ、エントレクチニブ（R X D X - 1 0 1）、ロラチニブ（P F - 0 6 4 6 3 9 2 2）、セリチニブ、T P X - 0 0 0 5、D S - 6 0 5、およびカボザンチニブが挙げられる。R O S 1 阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

【0733】

「M E T 遺伝子、M E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、M E T キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型 M E T タンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含む M E T タンパク質の発現をもたらす M E T 遺伝子における変異、野生型 M E T タンパク質と比較して1つ以上の点変異を有する M E T タンパク質の発現をもたらす M E T 遺伝子における変異、野生型 M E T タンパク質と比較して少なくとも1つの挿入アミノ酸を有する M E T タンパク質の発現をもたらす M E T 遺伝子における変異、細胞内の M E T タンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内の M E T タンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型 M E T タンパク質と比較して M E T タンパク質中で少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有する M E T タンパク質をもたらす M E T m R N A の代替スプライスバージョン）、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達（例えば、対照非癌性細胞と比較して）に起因する、哺乳動物細胞における野生型 M E T タンパク質の発現の増加（例えば、増加されたレベル）を指す。別の例として、M E T 遺伝子、M E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まない M E T 遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有する M E T タンパク質をコードする M E T 遺伝子における変異であり得る。例えば、M E T 遺伝子、M E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含む M E T の第1の部分およびパートナータンパク質（すなわち、M E T ではない）の第2の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、M E T 遺伝子、M E T タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ある M E T 遺伝子と別の非 M E T 遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【0734】

M E T 阻害剤の非限定的な例としては、クリゾチニブ、カボザンチニブ、J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5、P F - 0 4 2 1 7 9 0 3（P f i z e r）、M K - 2 4 6 1、G S K 1 3 6 3 0 8 9、A M G 4 5 8（A m g e n）、チバンチニブ、I N C B 2 8 0 6 0（I n c y t e）、P F - 0 2 3 4 1 0 6 6（P f i z e r）、E 7 0 5 0（エーザイ）、B M S - 7 7 7 6 0 7（B r i s t o l - M e y e r s S q u i b b）、J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5（J o h n s o n & J o h n s o n）、A R Q 1 9 7（A r Q u l e）、G S K / 1 3 6 3 0 8 9 / X L 8 8 0（G S K / E x e i l i x i s）、および X L 1 7 4（B M S / E x e l i x i s）が挙げられる。M E T 阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

【0735】

「アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、野生型アロマターゼタンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子における変異、野生型アロマターゼタンパク質と比較して1つ以上の点変異を有するアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子における変異、野生型アロマターゼタンパク質と比較して少なくとも1つの挿入アミノ酸を有するアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子における変異、細胞内のアロマターゼタンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞

内のアロマターゼタンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型アロマターゼタンパク質と比較してアロマターゼタンパク質中で少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有するアロマターゼタンパク質をもたらすアロマターゼmRNAの代替スプライスバージョン）、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達（例えば、対照非癌性細胞と比較して）に起因する、哺乳動物細胞における野生型アロマターゼの発現の増加（例えば、増加されたレベル）を指す。別の例として、アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まないアロマターゼ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するアロマターゼタンパク質をコードするアロマターゼ遺伝子における変異であり得る。

10

【0736】

アロマターゼ阻害剤の非限定的な例としては、アリミデックス（アナストロゾール）、アロマシン（エキセメスタン）、フェマラ（レトロゾール）、テスラック（テストラクトン）、およびフォルメスタンが挙げられる。アロマターゼ阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

【0737】

「RAF遺伝子、RAFタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、RAFキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型RAFタンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むRAFタンパク質の発現をもたらすRAF遺伝子における変異、野生型RAFタンパク質と比較して1つ以上の点変異を有するRAFタンパク質の発現をもたらすRAF遺伝子における変異、野生型RAFタンパク質と比較して少なくとも1つの挿入アミノ酸を有するRAFタンパク質の発現をもたらすRAF遺伝子における変異、細胞内のRAFタンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内のRAFタンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型RAFタンパク質と比較してRAFタンパク質中で少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有するRAFタンパク質をもたらすRAF mRNAの代替スプライスバージョン）、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達（例えば、対照非癌性細胞と比較して）に起因する、哺乳動物細胞における野生型RAFタンパク質の発現の増加（例えば、増加されたレベル）を指す。別の例として、RAF遺伝子、RAFタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まないRAF遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するRAFタンパク質をコードするRAF遺伝子における変異であり得る。例えば、RAF遺伝子、RAFタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含むRAFタンパク質の第1の部分およびパートナータンパク質（すなわち、RAFではない）の第2の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、RAF遺伝子、RAFタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、あるRAF遺伝子と別の非RAF遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

20

30

40

【0738】

RAF阻害剤の非限定的な例としては、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、BMS-908662/XL281、GSK2118436、RAF265、RO5126766、およびRO4987655が挙げられる。RAF阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

【0739】

「RAS遺伝子、RASタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という句は、遺伝子変異（例えば、RASキナーゼドメインおよ

50

び融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型 R A S タンパク質と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を含む R A S タンパク質の発現をもたらす R A S 遺伝子における変異、野生型 R A S タンパク質と比較して 1 つ以上の点変異を有する R A S タンパク質の発現をもたらす R A S 遺伝子における変異、野生型 R A S タンパク質と比較して少なくとも 1 つの挿入アミノ酸を有する R A S タンパク質の発現をもたらす R A S 遺伝子における変異、細胞内の R A S タンパク質レベルの上昇をもたらす遺伝子複製、または細胞内の R A S タンパク質レベルの上昇をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）における変異）、野生型 R A S タンパク質と比較して R A S タンパク質中で少なくとも 1 つのアミノ酸の欠失を有する R A S タンパク質をもたらす R A S mRNA の代替スプライスバージョン）、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節異常のオートクリン／パラクリンシグナル伝達（例えば、対照非癌性細胞と比較して）に起因する、哺乳動物細胞における野生型 R A S タンパク質の発現の増加（例えば、増加されたレベル）を指す。別の例として、R A S 遺伝子、R A S タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まない R A S 遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有する R A S タンパク質をコードする R A S 遺伝子における変異であり得る。例えば、R A S 遺伝子、R A S タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含む R A S タンパク質の第 1 の部分およびパートナータンパク質（すなわち、R A S ではない）の第 2 の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、R A S 遺伝子、R A S タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ある R A S 遺伝子と別の非 R A S 遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【0740】

R A S 阻害剤の非限定的な例としては、K o b e 0 0 6 5 および K o b e 2 6 0 2 が挙げられる。R A S 阻害剤のさらなる例は、当該技術分野において既知である。

【0741】

マルチキナーゼ阻害剤（M K I）の非限定的な例としては、ダサチニブおよびスニチニブが挙げられる。

【0742】

癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、（a）一定期間にわたって対象に、1 回以上の用量の第 1 の R E T 阻害剤を投与すること、（b）（a）の後に、対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも 1 つの R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（c）対象が少なくとも 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、対象に対して、単独療法としてもしくは別の抗癌剤と組み合わせて、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択すること、あるいは（d）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合に、対象に対して、さらなる用量の、ステップ（a）の第 1 の R E T 阻害剤を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、さらなる用量の、ステップ（a）の第 1 の R E T 阻害剤が対象に対して選択されるとき、方法は、対象に対する別の抗癌剤の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異は、第 1 の R E T 阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異は、表 3 および 4 に列挙される 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を含む。例えば、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置 8 0 4、例えば、V 8 0 4 M、V 8 0 4 L、または V 8 0 4 E での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別の R E T 阻害剤（例えば、第 2 の R E T 阻害剤）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ（c）のいくつかの実施形態では、別の R E T 阻害剤は、ステップ（a）において投与された第 1 の R E T 阻害剤であり得る。

10

20

30

40

50

【0743】

癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、（a）一定期間にわたって対象に、1回以上の用量のRET阻害剤を投与すること、（b）（a）の後に、対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（c）対象が少なくとも1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、単独療法としてもしくは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のRET阻害剤を選択すること、あるいは（d）対象がRET阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合に、対象に対して、さらなる用量の、ステップ（a）の第1のRET阻害剤を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、さらなる用量の、ステップ（a）の第1のRET阻害剤が対象に対して選択されるとき、方法は、対象に対する別の抗癌剤の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のRET阻害剤（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のRETは、ステップ（a）において投与された第1のRET阻害剤であり得る。

10

20

【0744】

癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、（a）癌を有し、かつ1回以上の用量の第1のRET阻害剤を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（b）対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に対して、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択すること、あるいは（c）対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、対象に以前に投与された第1のRET阻害剤を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、さらなる用量の、対象に以前に投与された第1のRET阻害剤が対象に対して選択される場合、方法は、対象に対して、別の抗癌剤（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。または免疫療法）の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のRET阻害剤（例えば、第2のRET阻害剤）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ（c）のいくつかの実施形態では、別のRET阻害剤は、ステップ（a）において投与された第1のRET阻害剤であり得る。

30

40

【0745】

癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、（a）癌を有し、かつ1回以上の用量の第1のRET阻害剤を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、1つのRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（b）対象が少なくとも1つのRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に対して、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のRET阻害剤を選択すること、あるいは（c）対象がRET阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、対象に以

50

前に投与された第1のRET阻害剤を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、さらなる用量の、対象に以前に投与された第1のRET阻害剤が対象に対して選択される場合、方法は、対象に対して、別の抗癌剤（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のRET阻害剤（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のRETは、ステップ(a)において投与された第1のRET阻害剤であり得る。

10

【0746】

第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する対象のリスクを判定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を、第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高いものとして同定することと、を含む、方法もまた、提供される。第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する対象のリスクを判定する方法であって、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を、第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高いものとして同定することを含む、方法もまた、提供される。第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌の存在を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌を有することを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。対象における第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌の存在を判定する方法であって、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、第1のRET阻害剤に対するいくつかの耐性を有する癌を有することを判定することを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、第1のRET阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、表3および4に列挙される1つ以上のRET阻害剤耐性変異を含む。例えば、1つ以上のRET阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換を含み得る。

20

30

【0747】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、癌細胞または腫瘍に対して、第1のRET阻害剤による治療に対する耐性の増加を与えるRET阻害剤耐性変異は、表3または4に列挙されるRET阻害剤耐性変異のいずれか（例えば、アミノ酸位置804、例えば、V804M、V804L、またはV804Eでの置換）であり得る。

40

【0748】

いくつかの実施形態では、腫瘍における1つ以上のRET阻害剤耐性変異の存在は、腫瘍を、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対してより耐性にさせる。RET阻害剤耐性変異が、腫瘍を、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対してより耐性にさせる場合に有用な方法が以下に記載される。例えば、癌を有する対象を治療する方法であって、1つ以上のRET阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、単独療法（例えば、第2のRETキナーゼ阻害剤）としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療を施すことと、を含む、方法が、本明細

50

書に提供される。1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法であって、対象に、単剤療法（例えば、第2のR E Tキナーゼ阻害剤）としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療を施すことを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。

【0749】

癌細胞を有する対象に対する治療を選択する方法であって、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に対して、単剤療法（例えば、第2のR E Tキナーゼ阻害剤）としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療を選択することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象に対して、単剤療法（例えば、第2のR E Tキナーゼ阻害剤）としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のために、癌を有する対象を選択する方法であって、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、単剤療法（例えば、第2のR E Tキナーゼ阻害剤）としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のための同定された対象を選択することと、を含む、方法もまた、提供される。単剤療法（例えば、第2のR E Tキナーゼ阻害剤）としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のために、癌を有する対象を選択する方法であって、単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のための1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定される対象を選択することとを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。

【0750】

癌を有する対象が、単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性の応答を有する可能性を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性の反応を有する可能性が低いことを判定することと、を含む、方法もまた提供される。癌を有する対象が、単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性応答を有するであろう可能性を判定する方法であって、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性応答を有する可能性が低いことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療が、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療の有効性を予測する方法であって、単剤療法としての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療が、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対

10

20

30

40

50

象において有効である可能性が低いことを判定することを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。

【0751】

癌を有する対象を治療する方法であって、(a)一定時間にわたって、1回以上の用量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、(b)(a)の後に、対象から得られた試料中の癌細胞が1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(c)1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象に、単独療法としてもしくは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のR E T阻害剤、もしくは式Iの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(d)R E T阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する対象に、さらなる用量の、ステップ(a)の式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、対象が、さらなる用量の、ステップ(a)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤または式Iの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のR E T阻害剤(例えば、第2のR E T阻害剤)である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のR E Tは、ステップ(a)で投与された式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【0752】

癌を有する対象を治療する方法であって、(a)癌を有し、かつ1回以上の用量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(b)1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のR E T阻害剤または式Iの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは(c)R E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する対象に、さらなる用量の、以前に投与された式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、対象が、さらなる用量の、ステップ(a)の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤を投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のR E T阻害剤(例えば、第2のR E T阻害剤)である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のR E Tは、ステップ(a)で投与された式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【0753】

癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、(a)一定期間にわたって対象に、1回以上の用量の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、(b)(a)の後、対象から得られた試料中の癌細胞が1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、(c)対象がR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象のために、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第2のR E T阻害剤または式Iの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩

もしくは溶媒和物を選択すること、あるいは（d）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象のために、さらなる用量の、ステップ（a）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、さらなる用量の、ステップ（a）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が対象に対して選択される場合、方法はまた、別の抗癌剤をさらに選択することを含み得る。いくつかの実施形態では、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別の R E T 阻害剤（例えば、第 2 の R E T 阻害剤）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別の R E T は、ステップ（a）で投与された式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【0754】

癌を有する対象に対する治療を選択する方法であって、（a）癌を有し、かつ 1 回以上の用量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与された対象から得られた試料中の癌細胞が、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（b）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合に、対象に対して、単独療法としてもしくは別の抗癌剤と組み合わせた、第 2 の R E T 阻害剤または式 I の第 2 の阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択すること、あるいは（c）対象が R E T 阻害剤耐性変異を有さない癌細胞を有する場合に、さらなる用量の、対象に以前に投与された式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、さらなる用量の、ステップ（a）の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が対象に対して選択される場合、方法はまた、別の抗癌剤をさらに選択することを含み得る。いくつかの実施形態では、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、当該技術分野において既知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別の R E T 阻害剤（例えば、第 2 の R E T 阻害剤）である。いくつかの実施形態では、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別の R E T は、ステップ（a）で投与された式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【0755】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する対象のリスクを判定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、対象が 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する細胞を有する場合に、対象を、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高いものとして同定することと、を含む、方法もまた、提供される。式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する対象のリスクを判定する方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高い 1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を同定することと、を含む、方法もまた、提供される。式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌の存在を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、1 つ以上の R E T 阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌を有することを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。対象における式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌の

存在を判定する方法であって、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対するいくつかの耐性を有する癌を有することを判定することを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態では、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加を与える。

【0756】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、癌細胞または腫瘍に対して、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対する増加した耐性を与えるR E T阻害剤耐性変異は、表3または4に列挙されるR E T阻害剤阻害剤耐性変異のいずれかであり得る。

【0757】

R E T阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のR E T阻害剤のいずれか）に対する癌細胞または腫瘍の耐性のレベルを判定する方法は、当該技術分野において既知の方法を使用して決定され得る。例えば、R E T阻害剤に対する癌細胞の耐性のレベルは、癌細胞の生存率に対するR E T阻害剤（例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野において既知のR E T阻害剤のいずれか）のI C₅₀を判定することによって評価され得る。他の例では、R E T阻害剤に対する癌細胞の耐性のレベルは、R E T阻害剤（例えば、本明細書に記載のR E T阻害剤のいずれか）の存在下での癌細胞の増殖速度を判定することによって評価され得る。他の例では、R E T阻害剤に対する腫瘍の耐性のレベルは、R E T阻害剤（例えば、本明細書に記載のR E T阻害剤のいずれか）による治療中に経時的に対象における1つ以上の腫瘍の質量または大きさを判定することによって評価され得る他の例では、R E T阻害剤に対する癌細胞または腫瘍の耐性のレベルは、R E T阻害剤耐性変異のうちの1つ以上を含むR E Tキナーゼ（すなわち、対象における癌細胞または腫瘍に発現される同じR E Tキナーゼ）の活性を判定することによって間接的に評価され得る。R E T阻害剤に対する1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞または腫瘍の耐性のレベルは、R E T阻害剤耐性変異を有さない癌細胞または腫瘍（例えば、同じR E T阻害剤耐性変異を有さない癌細胞もしくは腫瘍、いかなるR E T阻害剤耐性変異も有さない癌細胞もしくは腫瘍、または野生型R E Tタンパク質を発現する癌細胞もしくは腫瘍）における耐性のレベルと関連する。例えば、1つ以上のR E T阻害剤耐性変異を有する癌細胞または腫瘍の耐性の判定されたレベルは、R E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞または腫瘍（例えば、同じR E T阻害剤耐性変異を有しない癌細胞もしくは腫瘍、いかなるR E T阻害剤耐性変異も有しない癌細胞もしくは腫瘍、または野生型R E Tタンパク質を発現する癌細胞もしくは腫瘍）における耐性のレベルの約1%超、約2%超、約3%超、約4%超、約5%超、約6%超、約7%超、約8%超、約9%超、約10%超、約11%超、約12%超、約13%超、約14%超、約15%超、約20%超、約25%超、約30%超、約35%超、約40%超、約45%超、約50%超、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、約100%超、約110%超、約120%超、約130%超、約140%超、約150%超、約160%超、約170%超、約180%超、約190%超、約200%超、約210%超、約220%超、約230%超、約240%超、約250%超、約260%超、約270%超、約280%超、約290%超、または約300%超であり得る。

【0758】

R E Tは、皮膚および腸における求心性侵害受容器の発達および生存において重要な役割を果たすと考えられている。R E Tキナーゼノックアウトマウスは、腸ニューロンを欠損しており、機能的R E Tキナーゼタンパク質産物が発達中に必要であることを示す他の神経系異常を有する（Taraviras, S. et al., Development, 1999, 126: 2785-2797）。さらに、正常な結腸神経支配の欠損による結腸閉塞を特徴とするヒルシュスプルング病患者の集団研究は、機能的R E T変異の家族性および散発性の両方の喪失の割合が高い（Butler Tjaden N., et

al., Transl. Res., 2013, 162:1-15)。過敏性腸症候群 (IBS) は、先進国において個体の10~20%が罹患する一般的な病気であり、異常な排便習慣、膨満、および内臓知覚過敏改を特徴とする (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367:1626-1635)。IBSの病因は未知であるが、それは、脳と胃腸管との間の障害、腸内微生物叢の乱れ、または炎症の増加のいずれかから生じると考えられている。得られた胃腸の変化は、正常な腸管通過に影響を及ぼし、下痢または便秘のいずれかをもたらす。さらに、多くのIBS患者において、末端神経系の増感、内臓知覚過敏またはアロディニアをもたらす (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16:1444-1454)。例えば、米国公開第2015/0099762号を参照されたい。

10

【0759】

したがって、下痢型、便秘型、または交互の便パターンを含む過敏性腸症候群 (IBS)、機能性膨満、機能性便秘、機能性下痢、不特定腸機能障害、機能性腹痛症候群、慢性特発性便秘、機能性食道障害、機能性胃十二指腸障害、機能性肛門直腸痛、および炎症性腸疾患と診断された (またはそれを有すると同定された) 患者を治療するための方法であって、患者に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

【0760】

RET関連過敏性腸症候群 (IBS) を有すると同定または診断された患者 (例えば、患者または患者から得られた生検試料におけるRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための規制当局承認済みの、例えばFDA承認済みのキットの使用によって、RET関連過敏性腸症候群 (IBS) を有すると同定または診断された患者) を治療するための方法であって、患者に治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

20

【0761】

IBSに関連する疼痛を治療するための方法であって、患者に治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法もまた本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、IBSの1つ以上の症状を治療するのに有用な別の治療薬と組み合わせて投与される。

30

【0762】

治療を必要とする患者において過敏性腸症候群 (IBS) を治療するための方法であって、(a) 患者の過敏性腸症候群 (IBS) がRET関連IBSであるかどうかを判定することと (例えば、患者または患者からの試料におけるRET遺伝子、RETキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための規制当局承認済みの、例えばFDA承認済みのキットを使用して、または本明細書に記載されるアッセイの非限定的な例のいずれかを行うことによって)、(b) IBSがRET関連IBSであると判定された場合、患者に治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法もまた、提供される。

40

【0763】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、同じまたは異なる作用機序では働く、過敏性腸症候群の治療に有効な1つ以上のさらなる治療薬または療法と組み合わせて、過敏性腸症候群 (IBS) を治療するために有用である。少なくとも1つのさらなる治療薬は、同じかもしくは別々の剤形の一部として、同じかもしくは異なる投与経路を介して、かつ当業者に既知である標準業務に従う同じかもしくは異なる投与スケジュールで、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と共に投与され得る。

【0764】

過敏性腸症候群 (IBS) の治療のためのさらなる治療薬の非限定的な例としては、プロバイオティクス、繊維補助剤 (例えば、サイリウム、メチルセルロース)、下痢止め薬

50

(例えば、ロペラミド)、胆汁酸吸着薬(例えば、コレスチラミン、コレスチポール、コレセベラム)、抗コリン薬および鎮痙薬(例えば、ヒヨスチアミン、ジサイクロミン)、抗うつ剤(例えば、イミプラミンもしくはノトリプチリン(*notriptyline*))などの三環系抗うつ剤、またはフルオキセチンもしくはパロキセチンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害薬(*SSRI*)、抗生物質(例えば、リファキシミン)、アロセトロン、ならびにルビプロストンが挙げられる。

【0765】

したがって、過敏性腸症候群(*IBS*)を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、(a)式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、(b)さらなる治療薬と、(c)任意選択に、*IBS*の治療のための同時、別々、または連続した使用のための少なくとも1つの薬学的に許容される担体と、を含む、*IBS*の治療のための薬学的組み合わせを投与することを含む、方法もまた本明細書に提供され、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は合わせて、*IBS*の治療に有効である。一実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、別々の投与量として同時に投与される。一実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、別々の投与量として逐次的に、任意の順序で、合わせて治療有効量で、例えば、毎日または断続的な投与量で投与される。一実施形態において、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびさらなる治療薬は、組み合わせの投与量として同時に投与される。

【0766】

(i)(a)式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、(b)少なくとも1つのさらなる治療薬(例えば、過敏性腸症候群の治療のために本明細書に記載されるかまたは当該技術分野で既知である例示的なさらなる治療薬のいずれか)と、(c)任意選択に、過敏性腸症候群の治療のための同時、別々、または連続した使用のための少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含み、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量が合わせて、過敏性腸症候群の治療に有効である、治療を必要とする患者において過敏性腸症候群を治療するための薬学的組み合わせ、(ii)そのような組み合わせを含む医薬組成物、(iii)過敏性腸症候群の治療のための薬剤の調製のためのそのような組み合わせの使用、ならびに(iv)同時、別々、または連続した使用のための組み合わせた調製物としてそのような組み合わせを含む市販のパッケージまたは製品、ならびに治療を必要とする患者における過敏性腸症候群の治療方法もまた、本明細書に提供される。一実施形態では、患者は、ヒトである。

【0767】

本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、1つ以上の活性成分を混合するかまたは組み合わせることによって得られる薬学療法を指し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されない組み合わせの両方を含む。「固定された組み合わせ」という用語は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つのさらなる治療薬(例えば、過敏性腸症候群を治療するのに有効な薬剤)が共に、単一の組成物または投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非固定組み合わせ」という用語は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つのさらなる治療薬(例えば、過敏性腸症候群の治療に有効な薬剤)が、別々の組成物または投与量として製剤化され、それにより、それらが、それらを必要とする患者に、同時に(*simultaneously*)、同時に(*concurrently*)、または可変の介在時間制限を伴って逐次的に投与され得、そのような投与が、患者の体内における2つ以上の化合物の有効なレベルを提供することを意味する。一実施形態では、式Iの化合物およびさらなる治療薬は、別々の単位剤形として製剤化され、別々の剤形は、連続投与または同時投与のいずれかに好適である。これらはまた、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0768】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、癌治療を受けている患者に対する支持療法のための薬剤として使用することができる。例えば、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、下痢もしくは便秘合併症および／または腹痛などの 1 つ以上の癌療法による治療に関連する 1 つ以上の症状を軽減するのに有用であり得る。例えば、米国公開第 2015/0099762 号、および Hoffman, J. M. et al. Gastroenterology (2012) 142:844-854 を参照されたい。したがって、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または組成物は、癌治療に関連する 1 つ以上の合併症（例えば、下痢、便秘、または腹痛などの胃腸合併症）に対処するために患者に投与され得る。

10

【0769】

いくつかの実施形態では、治療有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、癌治療を受けている患者（例えば、免疫関連の有害事象などの癌治療に関連する有害事象、または下痢、便秘、および腹痛を含む胃腸合併症を経験する患者）に投与され得る。例えば、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、チェックポイント阻害剤の投与に関連する大腸炎または IBS の治療に使用することができ、例えば、Postow, M. A. et al. Journal of Clinical Oncology (2015) 33:1974-1982 を参照されたい。いくつかのそのような実施形態では、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、低い生物学的利用能を呈するように製剤化され、かつ／または胃腸管での送達を標的化され得る。例えば、米国特許第 6,531,152 号を参照されたい。

20

【0770】

細胞における RET キナーゼ活性を阻害するための方法であって、細胞を式 I の化合物と接触させることを含む、方法もまた提供される。一実施形態では、この接触は、インビトロである。一実施形態では、この接触は、インビボである。一実施形態では、接触は、インビボであり、方法は、RET キナーゼ活性を有する細胞を有する対象に、有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、癌細胞である。一実施形態では、癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、RET 関連癌細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、胃腸細胞である。

30

【0771】

哺乳動物細胞における RET キナーゼ活性を阻害するための方法であって、細胞を式 I の化合物と接触させることを含む、方法もまた提供される。一実施形態では、この接触は、インビトロである。一実施形態では、この接触は、インビボである。一実施形態では、接触は、インビボであり、方法は、RET キナーゼ活性を有する細胞を有する哺乳動物に、有効量の、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物細胞は、哺乳動物癌細胞である。一実施形態では、哺乳動物癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。いくつかの実施形態では、哺乳動物癌細胞は、RET 関連癌細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳動物細胞は、胃腸細胞である。

40

【0772】

本明細書で使用される、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を一緒にすることを指す。例えば、RET 化合物を本明細書に提供される化合物と「接触させる」ことは、本明細書に提供される化合物を、RET キナーゼを有するヒトなどの個体または患者に投与すること、ならびに、例えば、本明細書に提供される化合物を、RET キナーゼを含む細胞調製物または精製された調製物を含む試料に導入することを含む。

【0773】

インビトロまたはインビボで、細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書に定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、

50

またはその医薬組成物と接触させることを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【0774】

「有効量」という句は、そのような治療を必要とする患者に投与されたときに、(i) R E T キナーゼ関連疾患もしくは障害を治療するか、(i i) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状を減弱、改善、もしくは除去するか、または(i i i) 本明細書に記載される特定の疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状の発症を遅延させるのに十分な化合物の量を意味する。そのような量に対応する式 I の化合物の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、治療を必要とする患者の独自性(例えば、体重)などの要因に応じて変動するが、それでもなお当業者によって慣習的に判定され得る。

【0775】

医薬品として用いられる場合、式 I の化合物は、医薬組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬学的分野において周知の方法で調製することができ、局所的または全身的治療が望まれるかどうかおよび治療されるべき領域に応じて、様々な経路によって投与され得る。投与は、局所的(経皮、表皮、眼、ならびに経鼻、腔内、および直腸送達を含む粘膜を含む)、肺(例えば、噴霧器を含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送、気管内または鼻腔内)、経口、または非経口であり得る。経口投与は、1日1回または1日2回(B I D)投与用に製剤化された剤形を含み得る。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内筋肉内、または注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内投与もしくは脳室内の投与を含む。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であり得るか、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与用の医薬組成物および製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、滴剤、坐剤、スプレー、液体、および粉末を含み得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤などが、必要または望ましい場合がある。

【0776】

1つ以上の薬学的に許容される担体(賦形剤)と組み合わせて、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を活性成分として含有する医薬組成物もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本明細書で提供される組成物を作製する際に、活性成分は、典型的には賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、例えば、カプセル、サシェ、紙、または他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として役立つとき、賦形剤は有効成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体の材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(固体としてまたは液体媒体中)、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、ソフトおよびハードゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。一実施形態では、組成物は、経口投与用に製剤化される。一実施形態では、組成物は、錠剤またはカプセルとして製剤化される。

【0777】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物は、単位剤形に製剤化され得、各々の投与量は、約5~約1,000mg(1g)、より一般的には約100mg~約500mgの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の患者のための単位投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と共に、所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性材料(すなわち、本明細書に提供される式 I の化合物)を含む。

【0778】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約5mg~約50mgの活性成分を含有する。当業者は、これが、約5mg~約10mg、約10mg~約15mg、約15mg~約20mg、約20mg~約25mg、約25mg~約30mg、約30mg~約35mg、約35mg~約40mg、約40mg~約45mg、または約45mg~約50mgの活性成分を含有する化合物または組成物を例示することを理解するであ

ろう。

【0779】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約50mg～約500mgの活性成分を含有する。当業者は、これが、約50mg～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約250mg、約250mg～約300mg、約350mg～約400mg、または約450mg～約500mgの活性成分を含有する化合物または組成物を例示することを理解するであろう。

【0780】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約500mg～約1,000mgの活性成分を含有する。当業者は、これが、約500mg～約550mg、約550mg～約600mg、約600mg～約650mg、約650mg～約700mg、約700mg～約750mg、約750mg～約800mg、約800mg～約850mg、約850mg～約900mg、約900mg～約950mg、または約950mg～約1,000mgの活性成分を含有する化合物または組成物を例示することを理解するであろう。

10

【0781】

活性化合物は、幅広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に、薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に従って、医師によって判定されることが理解されよう。

20

【0782】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約1mg/kg～約100mg/kgの範囲の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約1mg/kg～約20mg/kg、約5mg/kg～約50mg/kg、約10mg/kg～約40mg/kg、約15mg/kg～約45mg/kg、約20mg/kg～約60mg/kg、または約40mg/kg～約70mg/kgの量で投与され得る。例えば、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、または約100mg/kg。いくつかの実施形態では、そのような投与は、1日に1回または1日に2回（BID）の投与であり得る。

30

【0783】

例えば、治療有効量の本明細書に提供される化合物を含む医薬組成物を含有する1つ以上の容器を含む、RET関連疾患または障害、例えば癌または過敏性腸症候群（IBS）の治療において有用な薬学的キットが本明細書に提供される。当業者には容易に理解されるように、そのようなキットは、望ましい場合、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、さらなる容器など、様々な従来の薬学的キット構成要素のうちの1つ以上をさらに含み得る。投与される構成成分の量、投与のためのガイドライン、および/または成分を混合するためのガイドラインを示す説明書は、挿入物またはラベルのいずれかとして、キットに含めることもできる。

40

【0784】

当業者は、好適な既知の一般に許容される細胞および/または動物モデルを使用したインビボおよびインビトロ試験の両方は、所与の障害を治療または予防する試験化合物の能力について予測的であることを認識するであろう。

【0785】

当業者は、健常な患者および/または所与の障害に罹患している患者における、ヒト初回投与試験、用量範囲試験、および有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床および医療分野において既知である方法に従って完了され得ることを理解するであろう。

50

【実施例】

【0786】

以下の実施例は本発明を例示する。

生物学の実施例

実施例 A

RET 酵素アッセイ

【0787】

C i s B i o の H T R F (登録商標) K i n E A S E (商標) - T K アッセイ技術を用いて、式 I の化合物を野生型および V 8 0 4 M 変異型 R E T キナーゼを阻害するそれらの能力についてスクリーニングした。簡単に説明すると、E u r o f i n s からの N 末端 G S T タグ付き組換えヒト R E T 細胞質ドメイン (アミノ酸 6 5 8 - 末端) (0. 2 5 n M R E T ; カタログ番号 1 4 - 5 7 0 M) または M i l l i p o r e からの N 末端 G S T タグ付き組換えヒト V 8 0 4 M 変異型 R E T 細胞質ドメイン (アミノ酸 6 5 8 - 末端) (0. 2 5 n M 酵素 ; カタログ番号 1 4 - 7 6 0) を、2 5 m M の H E P E S (8 μ L の体積中、p H 7. 4、1 0 m M の M g C l ₂、0. 1 % のトリトン X - 1 0 0、および 2 % の D M S O) からなる緩衝液中で試験化合物と共に、2 5 0 n M の T K 基質ピオチン (C i s B i o、カタログ番号 6 2 T K 0 P E C の一部) および 1 m M の A T P と共にインキュベートした。化合物を、典型的には、D M S O 中の 3 倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。2 2 $^{\circ}$ C で 3 0 分間インキュベートした後、H T R F 検出緩衝液中 3 1. 2 5 n M の S a - X L 6 6 5 および 1 倍の T K - a b クリプテートを含む 8 μ L のクエンチ溶液 (全て C i s B i o から、カタログ番号 6 2 T K 0 P E C の一部) を添加することによって反応物をクエンチした。2 2 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベーションした後、H T R F 二重波長検出による P e r k i n E l m e r E n V i s i o n マルチモードプレートリーダーを用いて反応の程度を測定し、比率発光係数を用いて対照に対するパーセント (P O C) を計算した。試験化合物を使用せずに 1 0 0 P O C を測定し、予備クエンチ対照反応を用いて 0 P O C を測定した。P O C 値は、4 パラメータロジスティック曲線に適合し、I C ₅₀ は、P O C が適合曲線の 5 0 に等しい阻害剤の濃度として定義される。このアッセイで試験した化合物についての I C ₅₀ 値を表 5 に提供する。

【0788】

実施例 B

【0789】

RET 細胞アッセイ

【0790】

R E T キナーゼを阻害する化合物の細胞効力を、K i f 5 b - R E T 融合タンパク質を発現する H E K - 2 9 3 細胞において測定した。簡単に説明すると、K i f 5 b - R E T 融合タンパク質を発現する H E K - 2 9 3 細胞を、アッセイの前日に 9 6 ウェルポリーリジン被覆プレートに 5 0 K 細胞 / ウェルで播種した。細胞を、0. 5 % の最終 D M S O 濃度で D M E M (ダルベッコ改変イーグル培地) 中の試験化合物と共に 1 時間インキュベートした。化合物を、典型的には、D M S O 中の 3 倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。1 時間後、培地を除去し、細胞を 3. 8 % のホルムアルデヒドで 2 0 分間固定し、P B S で洗浄し、1 0 0 % のメタノールで 1 0 分間透過処理した。次いで、プレートを P B S - 0. 0 5 % T w e e n 2 0 で洗浄し、L I - C O R ブロッキング溶液 (L I - C O R カタログ番号 9 2 7 - 4 0 0 0 0) で 1 時間ブロッキングした。プレートを P B S - 0. 0 5 % T w e e n 2 0 で洗浄し、次いで、抗ホスホ R E T (T y r 1 0 6 2) (S a n t a C r u z カタロ番号 s c - 2 0 2 5 2 - R) 抗体および抗 G A P D H (M i l l i p o r e カタログ番号 M A B 3 7 4) 抗体と共に 2 時間インキュベートした。プレートを P B S - 0. 0 5 % T w e e n 2 0 で洗浄し、抗ウサギ 6 8 0 (M o l e c u l a r P r o b e s カタログ番号 A 2 1 1 0 9) および抗マウス 8 0 0 (L I - C O R カタログ番号 9 2 6 - 3 2 2 1 0) 二次抗体と共に 1 時間インキュベートした。全ての抗体を、0. 0 5 % T w e e n を含む L I - C O R B l o c k で希釈した。

プレート、PBS-0.05% Tween 20で洗浄し、100 μ LのPBSを各ウェルに添加し、プレートをLI-COR Aerius 蛍光プレートリーダーで読み取った。ホスホRETシグナルをGAPDHシグナルに対して正常化した。試験化合物を使用せずに100 POC（対照に対するパーセント）を測定し、1 μ Mの対照阻害剤を用いて0 POCを測定した。POC値は4パラメータロジスティック曲線に適合した。IC₅₀値は、曲線が50 POCを横切る点である。このアッセイで試験した化合物についてのIC₅₀値を表5に提供する。

【0791】

【表 6 - 1】

表 5 実施例 A および B のアッセイで試験した化合物の IC_{50} 値

実施 例番 号	RET 酵素 (野生型) IC_{50} (nM)	RET 酵素 (V804M) IC_{50} (nM)	KIF5B-RET pTYR1062 細胞 IC_{50} (nM)
1	368.8	該当なし	該当なし
2	36.4	該当なし	62.7
3	52.2	該当なし	153.1
4	64.5	39.4	209.9
5	23.7	56.4	35.4
6	42.7	100.6	72.6
7	141.3	1095.6	該当なし
8	144.2	1006.7	該当なし
9	10.1	該当なし	27.8
10	35.0	該当なし	70.7
11	18.6	79.9	20.7
12	5.2	17.1	7.0
13	14.1	該当なし	30.0
14	11.2	37.6	8.9
15	24.9	88.3	24.3
16	70.0	309.5	84.2
17	30.4	91.7	25.8
18	10.7	56.7	7.3
19	12.3	117.0	28.5
20	30.2	159.7	27.6
21	54.6	308.8	74.2
22	73.1	343.8	84.1
23	5.5	16.6	5.3
24	20.9	67.6	11.0
25	16.4	83.8	12.9
26	168.0	924.0	該当なし
27	7.1	14.0	7.0
28	13.2	18.5	6.5
29	16.6	41.3	10.7
30	16.8	164.0	32.0
31	162.0	927.5	該当なし
32	21.6	75.6	7.0
33	77.2	352.1	52.2
34	138.6	624.2	該当なし
35	25.7	112.8	16.7
36	39.3	179.3	31.0
37	52.4	435.5	88.2
38	9.0	29.6	7.7
39	17.0	91.0	14.4
40	4.5	31.8	2.7
41	142.1	875.2	該当なし
42	8.3	16.6	5.2
43	39.3	208.7	102.1
44	4195.9	10000.0	該当なし
45	53.0	414.6	57.5

10

20

30

40

【表 6 - 2】

実施 例番 号	RET 酵素 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET 酵素 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062 細胞 IC ₅₀ (nM)
46	31.1	335.2	15.4
47	13.8	58.4	17.6
48	19.0	47.5	21.5
49	25.5	83.3	9.1
50	7.0	22.4	5.0
51	26.6	68.6	6.4
52	8.9	29.6	3.8
53	6.8	28.1	4.0
54	18.9	64.3	6.2
55	31.5	112.8	16.6
56	26.0	61.9	7.1
57	40.8	105.1	21.9
58	32.4	47.2	75.4
59	16.8	29.0	24.4
60	9.9	76.1	21.1
62	13.1	60.7	24.0
63	2.8	18.0	12.2
64	4.2	20.8	6.9
65	13.9	66.2	21.4
67	13.1	190.7	67.9
68	6.6	26.3	69.6
69	19.4	369.8	146.0
70	292.2	1914.2	該当なし
71	154.2	1324.1	該当なし
72	24.8	179.5	778.5
73	127.1	504.4	該当なし
74	31.3	83.7	188.6
75	11.4	192.3	53.2
76	59.7	500.0	350.7
77	9.3	46.6	6.2
78	10.5	28.1	4.2
79	5.7	45.1	22.7
80	23.0	86.5	29.7
81	223.6	2344.3	該当なし
82	29.6	215.8	37.2
83	34.9	280.0	106.9
84	386.4	2757.1	該当なし
85	284.6	2617.1	該当なし
86	43.9	342.7	181.5
87	123.4	998.6	該当なし
88	20.0	104.4	14.1
89	11.1	55.5	20.7
90	42.5	193.2	79.8
91	49.7	479.2	20.3
92	17.8	78.1	12.4

10

20

30

40

【表 6 - 3】

実施 例番 号	RET 酵素 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET 酵素 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062 細胞 IC ₅₀ (nM)
93	28.4	61.3	5.6
94	6.5	13.7	2.7
95	25.9	152.0	33.9
96	27.5	229.9	25.8
97	150.8	1382.2	該当なし
98	4.4	5.8	2.1
99	4.8	9.0	2.9
100	7.1	11.7	2.3
101	3.9	8.7	2.3
102	7.2	20.1	4.8
103	112.9	2526.4	該当なし
104	84.3	711.7	164.1
105	735.4	10000.0	該当なし
106	112.0	957.6	該当なし
107	130.2	420.0	該当なし
108	247.9	849.5	該当なし
109	11.0	51.4	7.8
110	85.7	1581.2	302.1
111	33.3	209.7	131.7
112	30.7	229.3	61.7
113	224.9	1328.0	該当なし
114	68.5	1267.9	198.5
115	55.1	856.0	79.3
116	223.0	3846.9	1068.7
117	121.2	699.5	該当なし
118	19.8	34.8	6.4
119	47.7	364.3	83.1
120	57.4	320.9	82.6
121	31.7	273.4	63.8

10

20

30

【 0 7 9 2 】

合成例

【 0 7 9 3 】

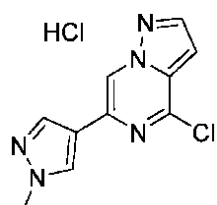
合成中間体の合成

【 0 7 9 4 】

中間体 P 1

【 0 7 9 5 】

【 化 1 4 0 】



40

【 0 7 9 6 】

4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]
ピラジン塩酸塩

【 0 7 9 7 】

50

ステップ1：ジエチル1-（2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート）の調製。微粉碎された K_2CO_3 （31.9 g、231 mmol）を一度に添加する前に、250 mLのアセトニトリルに、2-クロロ-1-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エタノン（18.3 g、115 mmol）およびジエチル1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート（24.5 g、115 mmol）を溶解した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、ケーキをアセトニトリル（100 mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃い油に濃縮した。油をEtOAc（80 mL）中に溶解し、ヘプタン（200 mL）を撹拌しながらゆっくり添加した。得られた固形分を2時間撹拌し、次いで、濾過し、ヘプタンで洗浄した。固形分を、真空オーブン中で乾燥させて、表題化合物（26.4 g、収率67%）を得た。

10

【0798】

ステップ2：4-ヒドロキシ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレートおよび4-ヒドロキシ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボン酸の調製。500 mLのガラス圧力容器中で、320 mLの酢酸中に、ジエチル1-（2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-オキシエチル）-1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート（8.0 g、23.9 mmol）および NH_4OAc （55.3 g、718 mmol）を組み合わせた。容器を密封し、反応混合物を120℃に一晩加熱し、続いて160℃で48時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、2 Lのフラスコに注ぎ入れた。水（960 mL）をゆっくり添加し、混合物を冷却しながら2時間撹拌した。一晩撹拌した後に生じた微細なピンク色の懸濁液を真空濾過により収集した。固形分を収集し、真空オーブン中で乾燥させて、表題化合物の1：2混合物、エチル4-ヒドロキシ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（5.45 g、収率26%）および4-ヒドロキシ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボン酸（5.45 g、収率58%）を得た。

20

【0799】

ステップ3：6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-オキソ-4, 5-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボン酸の調製。粗エチル4-ヒドロキシ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（10.00 g、34.81 mmol）を、機械的撹拌、熱電対、および窒素バルーンを備えた還流冷却器を備えた500 mLフラスコに充填した。6 NのHCl（100 mL）を添加し、反応混合物を65℃で32時間加熱した。反応混合物を周囲温度に一晩冷却し、水（100 mL）を添加した。反応混合物を1時間撹拌し、次いで、濾過した。得られた固形分を水ですすぎ、真空オーブン中で一晩乾燥させて、表題化合物（8.8 g、収率98%）を得た。

30

【0800】

ステップ4：6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4（5H）-オンの調製。6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-オキソ-4, 5-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボン酸（10.0 g、38.6 mmol）を、機械的撹拌、熱電対、還流冷却器、および静的窒素圧を備えた500 mLのフラスコに添加した。 $Cu(OAc)_2$ （3.5 g、19.3 mmol）、1, 10-フェナントロリン（3.5 g、19.3 mmol）、およびN-メチルピロリドン（100 mL）を添加した。反応混合物を165℃に一晩加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、3 MのHCl（200 mL）を添加し、スラリーを得て、それを一晩撹拌した。生成物を真空濾過により収集し、水ですすぎ、真空オーブン中で一晩乾燥させて、表題化合物（8.0 g、収率96%）を与えた。

40

【0801】

ステップ5：4-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ

50

[1, 5-a] ピラジン塩酸塩の調製。マグネチックスターラーバー、内部温度プローブ、および還流冷却器を取り付けた100 mLの3つ口フラスコに、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4(5H)-オン(5.0 g、23.2 mmol)、続いて三塩化ホスホリル(34.6 mL、371 mmol)を添加した。反応混合物を窒素下で7時間80℃に加熱した。反応混合物を50℃に冷却し、次いで、40 mLのアセトニトリルで充填し、周囲温度に冷却した。得られた固形分を濾過し、20 mLのアセトニトリルで洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、表題化合物(2.65 g)を得た。濾液を80 mLのメチル tert-ブチルエーテルで希釈し、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。得られた固形分を濾過し、乾燥させて、さらなる量の表題化合物(2.97 g)を得た。4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン塩酸塩の総収量は4.55 g(16.8 mmol、収率72.5%)であった。

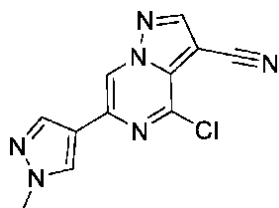
10

【0802】

中間体 P 2

【0803】

【化141】



20

【0804】

4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【0805】

ステップ1：4-クロロ-3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジンの調製。N₂(g)雰囲気下で、DMF(2000 mL)中の4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン(80.2 g、343 mmol)およびNIS(92.7 g、412 mmol)を、周囲温度で30分間機械的に攪拌した。さらなるNIS(92.7 g、412 mmol)をDMF(350 mL)中の溶液として導入した。混合物を周囲温度でさらに30分間、次いで、50℃で90分間攪拌した後、16時間かけて周囲温度に冷却した。得られたスラリーを濾過し、フィルターケーキをEtOAc(400 mL)ですすぎ、40℃の真空オーブン中で一晩乾燥させて、表題化合物を得た(87 g、収率71%)。MS(apci)m/z = 359.96(M+1)、361.96(M+2)。

30

【0806】

ステップ2：4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。N₂(g)雰囲気下で、THF(430 mL)中の4-クロロ-3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン(43.0 g、120 mmol)の冷(-20~-25℃)スラリーを、添加中の内部温度を-19℃以下に維持しながら、THF(76.1 mL、125.6 mmol)中の1.65 Mのi-PrMgClでゆっくり処理した。-25℃で20分間攪拌した後、さらなるi-PrMgCl(2 mL、3.3 mmol; 1.65 M)を導入し、反応物を-25℃で2分間攪拌した。その直後に、THF(60 mL)中の1-シアナト-4-メトキシベンゼン(21.65 g、138.3 mmol)の溶液を、添加中に内部温度が-19℃以下に維持されるようにする速度で導入した。反応物を16時間かけて20℃に温め、得られたスラリーを濾過した。フィルターケーキをEtOAc(70 mL)ですすぎ、次いで、40℃で2時間真空オーブン中で乾燥させ

40

50

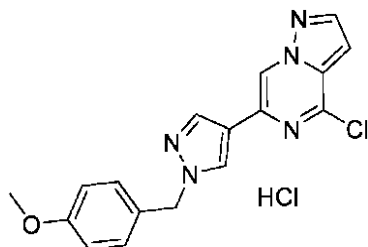
て、表題化合物（22.2 g、収率72%）を得た。MS（apci） m/z = 258.8（M+H）。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ：9.41（s、1H）、8.82（s、1H）、8.32（s、1H）、8.06（s、1H）、3.87（s、3H）。

【0807】

中間体 P 3

【0808】

【化142】



10

【0809】

4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン塩酸塩

【0810】

ステップ1：4-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾールの調製。4-ヨード-1H-ピラゾール（5.0 g、25.8 mmol）を、DMF（50 mL）中に溶解し、 K_2CO_3 （4.27 g、30.9 mmol）、続いて、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン（3.86 mL、28.4 mmol）を添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水に注ぎ入れ、 Et_2O で抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（8.3 g、収率103%）を得た。

20

【0811】

ステップ2：2-クロロ-1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)エタノンの調製。4-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール（8.1 g、26 mmol）をTHF（50 mL）中に溶解し、氷浴中で冷却した。塩化イソプロピルマグネシウム（2.9 M、8.9 mL、26 mmol）をゆっくり添加した。反応混合物を10分間攪拌し、次いで、THF（15 mL）中に溶解した2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（3.5 g、26 mmol）をシリンジでゆっくり添加した。反応混合物を周囲温度に温め、1時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と1NのHClとの間で分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題化合物（7.1 g、収率104%）をゆっくり固化した琥珀色の油状物として得た。

30

【0812】

ステップ3：ジエチル1-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレートの調製。粗2-クロロ-1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)エタノン（7.1 g、21 mmol）をアセトニトリル（100 mL）中に溶解した。1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート（4.6 g、21 mmol）、続いて K_2CO_3 （5.9 g、43 mmol）を添加し、反応混合物を45℃で1時間攪拌した。反応混合物を、周囲温度に冷却し、 EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、表題化合物（8.7 g、収率92%）を白色の固体として得た。

40

【0813】

ステップ4：エチル4-ヒドロキシ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレートの調製。

50

ジエチル 1- (2- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2-オキソエチル) -1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート (8.2 g、18.6 mmol) を、HOAc (100 mL) 中に溶解し、NH₄OAc (43.1 g、55.9 mmol) を添加した。反応混合物を密封したチューブ中で 120 °C で 48 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (200 mL) に注ぎ入れ、濾過し、乾燥させて、表題化合物 (5.65 g、収率 77 %) を白色の固体として得た。

【0814】

ステップ 5: 4-ヒドロキシ-6- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボン酸の調製。エチル 4-ヒドロキシ-6- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレート (5.4 g、14 mmol) を、THF (60 mL) 中に懸濁し、1 M の水酸化リチウム (30 mL、30 mmol) を添加した。反応混合物を 50 °C に 30 分間加熱した。激しく攪拌しながら 1 M の HCl (35 mL) をゆっくり添加して反応混合物をクエンチした。攪拌を助けるためにさらなる水 (10 mL) を加添加した。混合物を 50 °C で 15 分間激しく攪拌し、次いで、冷却し、濾過した。単離された固形分を水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、表題化合物 (4.6 g、収率 92 %) を白色の固体として得た。

10

【0815】

ステップ 2: 6- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-オール調製の調製。4-ヒドロキシ-6- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボン酸 (4.6 g、13 mmol) を、25 mL のフラスコに充填し、1, 10-フェナントロリン (1.00 g、5.5 mmol) およびジアセトキシ銅 (1.0 g、5.5 mmol) を添加した。反応混合物を N-メチルピロリドン (12 mL) で希釈し、次いで、窒素下で 6 時間 165 °C に加熱した。反応混合物を一晩周囲温度に冷却し、1 N の HCl (20 mL) を含むフラスコに移し、50 °C で 45 分間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、単離された固形分を水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて 4.7 g の暗茶色の固体を得た。乾燥した固体を 1 N の HCl (60 mL) 中に懸濁し、湿潤を助けるために N-メチルピロリドン (10 mL) を添加。反応混合物を 65 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、得られた濾液が無色になるまで単離された固形分を水で洗浄した。単離された固形分を真空オーブン中で乾燥させて、表題化合物 (3.7 g、収率 91 %) を茶色の固体として得た。

20

30

【0816】

ステップ 7: 4-クロロ-6- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン塩酸塩の調製。6- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-オール (3.7 g、11.5 mmol) を、三塩化ホスホリル (10.6 mL、115 mmol) 中に懸濁し、窒素下で 3 時間 80 °C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、激しく攪拌しながらメチル tert-ブチルエーテル (80 mL) に注ぎ入れた。混合物を 10 分間攪拌し、次いで、濾過した。単離された固形分をメチル tert-ブチルエーテルで洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、表題化合物 (2.7 g) を褐色の固体として得た。2 日間静置した後、濾液は固形分を含んでいた。固形分を濾過により単離し、乾燥させて、さらなる表題化合物 (総収量: 3.9 g、収率 90 %) を得た。

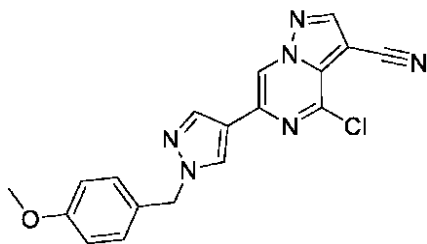
40

【0817】

中間体 P4

【0818】

【化 1 4 3】



【0819】

10

4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【0820】

ステップ1：4-クロロ-3-ヨード-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンの調製。 N_2 (g) 雰囲気下で、DMF (200 mL) 中の4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (10.0 g、29.4 mmol) およびNIS (7.95 g、35.3 mmol) の混合物を、周囲温度で30分間撹拌した。さらなるNIS (7.95 g、35.3 mmol) をDMF (10 mL) 中の溶液として導入した。得られた懸濁液を濾過する前に、反応混合物を周囲温度で30分間、次いで、50℃で16時間撹拌した。フィルターケーキをEtOAc (50 mL) ですすぎ、40℃で真空オープン中で乾燥させて、表題化合物 (11.0 g、収率80%) を得た。MS (apci) m/z = 465.5 (M+H)。

20

【0821】

ステップ2：4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。 N_2 (g) 雰囲気下で、THF (28 mL) 中の4-クロロ-3-ヨード-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (2.0 g、4.29 mmol) の冷 (-19~-25℃) 溶液を、THF (2.8 mL、4.7 mmol) 中の1.68 Mの*i*-PrMgCl でゆっくり処理し、添加中の内部温度を-19℃以下に維持した。反応物を-25℃で20分間撹拌し、次いで、1-シアナト-4-メトキシベンゼン (0.77 g、5.15 mmol) をTHF (2 mL) 中の溶液として導入し、ここでもまた添加中の内部温度を19℃以下に維持した。反応混合物を12時間かけて20℃に温め、次いで、得られたスラリーを真空濾過した。単離された固形分をシリカクロマトグラフィー (7:3、次いで1:1、次いで3:7のヘプタン-EtOAcの段階勾配溶出液) によって精製して、表題化合物 (0.8 g、収率52%) を得た。MS (apci) m/z = 364.8 (M+H)。

30

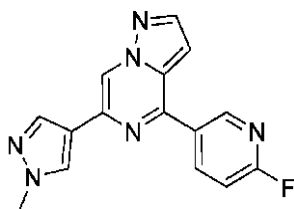
【0822】

中間体 P 5

【0823】

40

【化 1 4 4】



【0824】

4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4

50

ーイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン

【0825】

THF (40 mL) 中の 4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン塩酸塩 (中間体 P1; 3.5 g、13.0 mmol)、(6-フルオロピリジン-3-イ) ボロン酸 (2.28 g、16.2 mmol)、X-Phos (1.24 g、2.59 mmol)、および Pd₂(dba)₃ (0.593 g、0.648 mmol) の混合物を、2 M の K₂CO₃ (aq) (19.4 mL、38.9 mmol) を添加する前に Ar (g) で 30 秒間スパージした。混合物を Ar (g) でさらに 5 分間スパージし、次いで、密封し、70 °C で一晩攪拌した。反応混合物を DCM (250 mL) および飽和 NaHCO₃ (aq) (50 mL) で希釈した。これは、乳液をもたらし、これを CHCl₃ 中の 10 % の iPrOH (100 mL) の添加で溶解した。得られた二相混合物を分離し、有機抽出物を保持しながら、固体を含む水性抽出物を、DCM (3×250 mL) および CHCl₃ (3×100 mL) 中の 10 % の iPrOH の混合物で洗浄した。全ての有機抽出物を組み合わせ、次いで、無水 MgSO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を DCM および MeOH 中に可溶化し、シリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1 % の NH₄OH を含む DCM 中 60~75 % の EtOAc を使用する) によって精製して、表題化合物を得た (0.800 g、収率 21 %) を得た。MS (apci) m/z = 295.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ: 8.95 (m、1H)、8.56 (m、1H)、8.50~8.54 (m、1H)、8.06 (m、1H)、7.94 (s、2H)、7.11~7.14 (m、1H)、6.92 (m、1H)、3.98 (s、3H)。

10

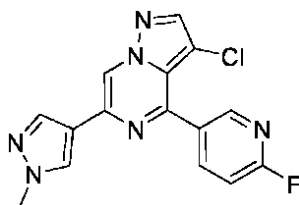
20

【0826】

中間体 P6

【0827】

【化145】



30

【0828】

3-クロロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン

【0829】

DMF (20 mL) 中の 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン (中間体 P5; 0.523 g、1.78 mmol) および NCS (0.237 g、1.78 mmol) の濃懸濁液を、50 °C で一晩、次いで、60 °C でさらに 1 日攪拌した。さらなる NCS (0.237 g、1.78 mmol) を導入し、反応物を 60 °C で 5 日間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、激しく攪拌した。混合物を真空濾過した。フィルターケーキを一晩風乾させた後、Et₂O で洗浄した。固形分を真空オーブン中で 45 °C で 2 日間乾燥させ、表題化合物および 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン (中間体 P5) (0.554 g、HPLC によると約 1:1 の比) の混合物を得た。この混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。

40

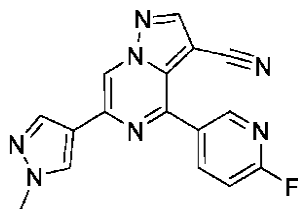
【0830】

中間体 P7

【0831】

50

【化 1 4 6】



【0 8 3 2】

4-（6-フルオロピリジン-3-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

10

【0 8 3 3】

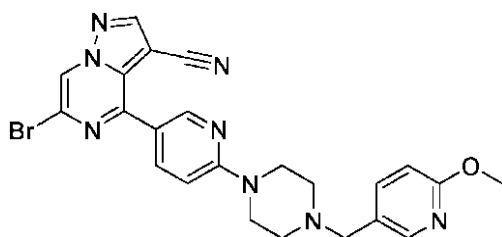
圧力容器内で、4-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル（中間体P2；0.503 g、1.94 mmol）、2-フルオロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（0.520 g、2.33 mmol）、およびPd（PPh₃）₄（0.0674 g、0.0583 mmol）を、2 MのNa₂CO₃（aq）（5.83 mL、11.7 mmol）および1,4-ジオキサン（9.72 mL）中に懸濁した。混合物をN₂（g）で15分間スパージし、次いで、密封し、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を20分間冷却した後、さらなるPd（PPh₃）₄（0.0674 g、0.0583 mmol）および2-フルオロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（0.075 g、0.34 mmol）を導入した。反応混合物を再びN₂（g）で15分間スパージし、次いで、密封し、80℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（100 mL）に注ぎ入れた。得られた懸濁液を濾過し、フィルターケーキを水（2×5 mL）およびヘキサン（2×5 mL）で連続して洗浄した。固形分を風乾させて、表題化合物（0.44 g、収率71%）をきれいに得た。MS（apci）m/z = 320.1（M+H）。

20

【0 8 3 4】

中間体P9

【化 1 4 7】



30

【0 8 3 5】

6-ブromo-4-（6-（4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

40

【0 8 3 6】

4：1のジオキサン：水（1.5 mL）中の4,6-ジブromoピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル（中間体R9；153 mg、0.507 mmol）、1-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-4-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン（中間体R1；208 mg、0.507 mmol）、Cs₂CO₃（s）（330 mg、1.01 mmol）、およびPdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（41.4 mg、0.0507 mmol）の混合物を、N₂（g）でスパージし、次いで、室温で一晩攪拌した

50

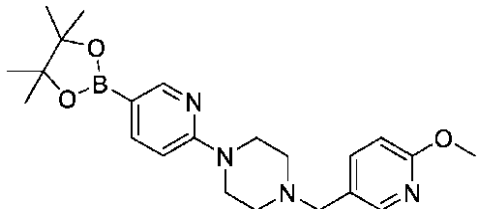
。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃ (aq) で洗浄した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として1%のNH₄OHを含む1~9%のDCM/MeOHを使用する）によって精製して、表題化合物（204mg、収率80%）をきれいに得た。MS (apci) m/z = 505.1 (M+H)。

【0837】

中間体R1

【0838】

【化148】



10

【0839】

1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

20

【0840】

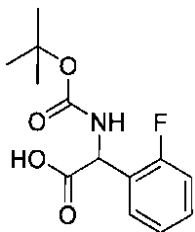
DCE (85 mL) 中の1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (5 g、17.3 mmol) および6-メトキシニコチンアルデヒド (2.85 g、20.7 mmol) の混合物を、NaBH(AcO)₃ (7.3 g、35 mmol) で少しずつ処理した。混合物を周囲温度で2.5時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して体積を半分に低減した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃ (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (4.86 mg、収率69%) を得た。MS (apci) m/z = 411.2 (M+H)。

【0841】

中間体R2

【0842】

【化149】



40

【0843】

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)酢酸

【0844】

THF (1.8 mL) 中の2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)酢酸 (300 mg、1.77 mmol) の溶液を、1MのNaOH (aq) (2.66 mL、5.32 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (387 mg、1.77 mmol) で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、さらなるジ-tert-ブチルジカーボネート (387 mg、1.77 mmol) を導入した。反応混合物を

50

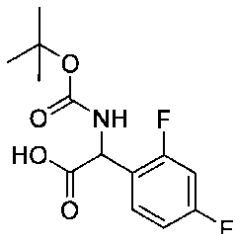
真空中で濃縮した。残渣をDCM中に懸濁し、飽和NaHCO₃ (aq)、水および食塩水 (各2×2 mL) で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン (1:10) で粉碎し、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (486 mg、定量的収率) を得た。MS (apci) m/z = 268.1 (M+H)

【0845】

中間体 R 3

【0846】

【化150】



10

【0847】

2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,4-difluorophenyl)acetic acid

20

【0848】

THF (1.6 mL) 中の2-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸 (300 mg、1.60 mmol) の溶液を、2 MのNaOH (aq) (2.41 mL、4.81 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (385 mg、1.76 mmol) で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した後、さらなるジ-tert-ブチルジカーボネート (387 mg、1.77 mmol) を導入し、反応物をさらに1.5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をDCM中に懸濁し、飽和NaHCO₃ (aq)、水および食塩水 (各2×2 mL) で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン (1:10) で2回粉碎し、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (383 mg、収率83%) を得た。MS (apci) m/z = 286.1 (M-H)

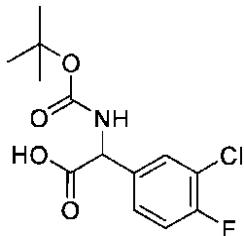
30

【0849】

中間体 R 4

【0850】

【化151】



40

【0851】

2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)acetic acid

【0852】

THF (50 mL) 中のラセミ体2-アミノ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸 (1 g、4.9 mmol) の溶液を、2 MのNaOH (aq) (7 mL、15 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (1.18 g、5.40 mmol)

50

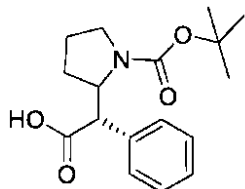
で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を約10 mLに真空中で濃縮した。濃縮混合物を1 MのHCl (aq) (15 mL)で中和し、次いで、EtOAc (2×50 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで、無水MgSO₄ (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(383 mg、収率83%)を得た。MS (apci) m/z = 301.9 (M+H)。

【0853】

中間体R5

【0854】

【化152】



10

【0855】

(2S)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-phenylacetic acid

【0856】

ステップ1: (R)-4-benzyl-3-(2-phenylacetyl)oxazolidin-2-oneの調製。THF (100 mL)中の(R)-(+)-4-benzyl-2-oxazolidinone (2.80 g、15.8 mmol)の溶液を、-78℃に冷却し、次いで、THF (15.8 mL、15.8 mmol)中の1 M [(CH₃)₃Si]₂NLiで処理した。反応混合物を-78℃で15分間撹拌した後、(R)-(+)-4-benzyl-2-oxazolidinone (2.80 g、15.8 mmol)で処理した。得られた混合物を2時間かけて周囲温度にゆっくり温めた後、反応混合物を周囲温度でさらに60時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (aq)で処理し、次いで、EtOAc (2倍)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(3倍)および食塩水(1倍)で抽出し、次いで、無水Na₂SO₄ (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として5~60%のヘキサン-EtOAcを使用する)によって精製して、表題化合物(3.53 g、収率79%)を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.36~7.12 (m、10H)、4.70~4.65 (m、1H)、4.36~4.11 (m、4H)、3.01~2.88 (m、2H)。

20

30

【0857】

ステップ2: tert-butyl 2-((S)-2-((R)-4-benzyl-2-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-1-phenylethyl)pyrrolidine-1-carboxylateの調製。DCM (38 mL)中の(R)-4-benzyl-3-(2-phenylacetyl)oxazolidin-2-one (ステップ1; 1.11 g、3.76 mmol)の溶液を、-78℃に冷却し、次いで、DIEA (786 μL、4.51 mmol)およびTiCl₄ (495 μL、4.51 mmol)で逐次的に処理した。-78℃で30分間撹拌した後、tert-butyl 2-methoxypyrrolidine-1-carboxylate (1.14 g、5.64 mmol)を導入した。冷却浴を取り外し、反応混合物を周囲温度で16時間撹拌した。次いで、反応混合物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃ (aq)でクエンチし、0℃で15分間撹拌した。クエンチした混合物をEtOAc (2倍)で抽出し、組み合わせた有機抽出物を水(2倍)および食塩水(1倍)で洗浄した。有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として5~60%のヘキサン-EtOAcを使用する)によって精製して、表題化合物(374.5 mg、収率21%)を得た。MS (apci) m/z = 365.2 (M+H-Boc)。

40

50

【0858】

ステップ3：(2S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-フェニル酢酸の調製。1：1のTHF：水(4.0mL)中の1MのLiOH(aq)(806.1μL、1.612mmol)の溶液を0℃に冷却した。得られた冷溶液を32重量%のH₂O₂(aq)(205.9μL、2.015mmol)で処理した。0℃で15分間攪拌した後、tert-ブチル2-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(ステップ2；374.5mg、0.8061mmol)を導入した。得られた混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を10%のNa₂S₂O₃(aq)でクエンチし、Et₂Oで希釈し、1MのNaOH(aq)(2倍)で洗浄した。組み合わせた水性抽出物をEt₂O(2倍)で逆抽出した。水性抽出物を4MのHCl(aq)を用いてpH4に酸性化し、4：1のDCM：iPrOH(2倍)で抽出した。組み合わせたDCM：iPrOH抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(246.2mg、定量的収率)を得た。MS(apci)m/z=206.2(M+H-BOC)。

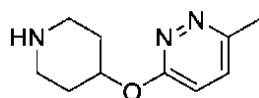
10

【0859】

中間体R6

【0860】

【化153】



20

【0861】

3-メチル-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジン

【0862】

ステップ1：tert-ブチル4-((6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製。DMF(56.39mL)中のtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(10.22g、50.75mmol)の溶液を、周囲温度で60%w/wのNaH(2.165g、54.14mmol)で処理し、10分間攪拌した。反応混合物を3-クロロ-6-メチルピリダジン(4.350g、33.84mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度で10分間、次いで、90℃で48時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和NaHCO₃(aq)(20mL)および水(20mL)でクエンチした。クエンチした混合物をDCM(3×40mL)で抽出し、組み合わせた有機抽出物を水(3×100mL)および食塩水(3×100mL)で洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(定量的収率と仮定)を得た。MS(apci)m/z=294.20(M+H)。

30

【0863】

ステップ2：3-メチル-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジンの調製。DCM(10.9mL)中のtert-ブチル4-((6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ1；9.93g、33.8mmol)の溶液を、TFA(13.0mL、169mmol)で処理した。周囲温度で20分間攪拌した後、反応混合物をさらなるTFA(13mL)で処理した。反応混合物を周囲温度でさらに1.5時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のNH₄OHを含むDCM中1～9%のMeOHを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて真空中で濃縮した。残渣をDCM(10mL)およびヘキサン(20mL)で粉碎し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物(5.51g、収率84%)を得た。MS(apci)m/z=194.2(M+H)。

40

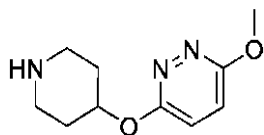
50

【0864】

中間体 R 7

【0865】

【化154】



【0866】

3-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジン

10

【0867】

ステップ1: tert-ブチル4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-カルボキシレートの調製。DMF (16.6 mL) 中の tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、9.94 mmol) の室温溶液を、60% w/w の NaH (0.437 g、10.9 mmol) で処理した。周囲温度で15分間攪拌した後、反応混合物を3-クロロ-6-メトキシピリダジン (1.44 g、9.94 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で15分間、次いで、90℃で一晩攪拌した。この時点で反応は不完全であったので、反応混合物を0℃に冷却し、さらなる60% w/w の NaH (0.437 g、10.9 mmol) および tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、9.94 mmol) で処理した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、周囲温度にし、最後に90℃でさらに24時間加熱した。反応を冷却して補助試薬を導入するこのプロセスをもう一度繰り返した後、反応混合物を周囲温度で飽和 NaHCO₃ (aq) (4 mL) および水 (4 mL) を添加してクエンチした。クエンチした混合物を EtOAc (3×8 mL) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を水 (3×20 mL) および食塩水 (1×20 mL) で洗浄した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液としてヘキサン中5~50%の EtOAc を使用する) によって精製して、表題化合物 (1.57 g、収率51%) を得た。MS (apci) m/z = 310.20 (M+H)。

20

30

【0868】

ステップ2: 3-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジンの調製。DCM (0.734 mL) 中の 4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ1; 0.706 g、2.28 mmol) の溶液を、TFA (0.879 mL、11.4 mmol) で処理した。周囲温度で15分間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0.1%の NH₄OH を含む DCM 中1~9%の MeOH を使用する) によって精製して、表題化合物 (0.390 g、収率82%) を得た。MS (apci) m/z = 210.1 (M+H)。

【0869】

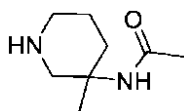
中間体 R 8

40

【0870】

【化155】

TFA



【0871】

N-(3-メチルピペリジン-3-イル)アセトアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸

50

塩

【0872】

ステップ1：tert-ブチル3-アセトアミド-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製。DCM（5.1 mL）中のtert-ブチル3-アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（0.1091 g、0.5091 mmol）およびTEA（0.1419 mL、1.018 mmol）の溶液を、無水酢酸（72.05 μ L、0.7636 mmol）で処理した。TLC（EtOAc／シリカ、ニンヒドリン染色を用いて）によって反応の完了を監視した。完了したら、反応混合物をDCM（40 mL）で希釈し、食塩水（3×20 mL）で洗浄した。有機抽出物を、無水MgSO₄（s）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、DCMを溶出液として使用するシリカクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た（0.104 g、収率80%）。MS（apci）m/z = 157.2（M+H-BOC）。

10

【0873】

ステップ2：N-（3-メチルピペリジン-3-イル）アセトアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸塩の調製。CHCl₃（0.734 mL）中のtert-ブチル3-アセトアミド-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（ステップ1；0.104 g、0.407 mmol）の溶液を、TFA（1.6 mL、20 mmol）で処理した。TLC（EtOAc／シリカ、ニンヒドリン染色を用いて）によって反応の完了を監視した。完了すると、反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（112 mg、定量的収率）を得た。MS = 157.2（M+H-BOC）。

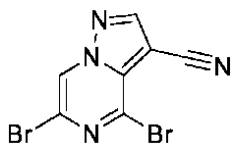
20

【0874】

中間体R9

【0875】

【化156】



【0876】

4,6-ジブロモピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

30

【0877】

ステップ1：1-アミノ-3,5-ジブロモピラジン-1-イウム2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネートの調製。不活性雰囲気（N₂（g））下で、DCM（300 mL）中のO-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（中間体R10；9.8 g、45 mmol）の冷（0℃）溶液を、2,6-ジブロモピラジン（9.0 g、38 mmol）で少しずつ処理した。得られた混合物を周囲温度で48時間攪拌し、最小のDCMに濃縮して、表題化合物（17 g、収率99%）を得、それを次のステップで粗製のまま使用した。MS（apci）m/z = 235.9.2（M+H）。

【0878】

40

ステップ2：4,6-ジブロモピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。1-アミノ-3,5-ジブロモピラジン-1-イウム2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネートのDCMスラリー（ステップ1；17 g、37.5 mmol）を、1,4-ジオキサラン（200 mL）で希釈し、次いで、アクリロニトリル（5.65 mL、86.3 mmol）およびDIEA（8.52 mL、48.8 mmol）で処理した。得られた混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）（17.9 g、78.8 mmol）を添加し、反応物を周囲温度でさらに3時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（500 mL）および水（400 mL）で抽出した。有機抽出物をシリカゲル（40 g）で処理した。得られたスラリーを真空中で濃縮し、次いで、シリカゲルプラグ（200 g）の上に載せ、20%の酢酸エ

50

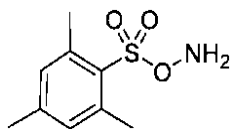
チル／ヘキサンですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、シリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として10～40%のEtOAc／ヘキサンを使用する）によって精製して、表題化合物（2.3g、収率20%）をきれいに得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ9.60（s、1H）、8.91（s、1H）。

【0879】

中間体R10

【0880】

【化157】



10

【0881】

O-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン

【0882】

ステップ1：tert-ブチル（メシチルスルホニル）オキシカルバメートの調製。MTBE（100mL）中の2,4,6-トリメチルベンゼン-1-スルホニルクロリド（10.0g、45.72mmol）およびtert-ブチルヒドロキシカルバメート（6.088g、45.72mmol）の0℃溶液に、TEA（14.46mL、48.01mmol）を、攪拌しながら滴下して添加した。得られた懸濁液を0℃でさらに30分間攪拌し、次いで、周囲温度に温めた。反応物を水（100mL）で希釈し、1NのHCl（aq）でpH4に調製した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮して、表題化合物を最初は黄色がかった油状物として得、これを一晚高真空下で乾燥させると白色の固体（12.89g、収率89%）になった。¹H NMR（CDCl₃）δ7.66（br s、1H）、6.98（s、2H）、2.67（s、6H）、2.32（s、3H）、1.31（s、9H）。

20

【0883】

ステップ2：O-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（中間体R1、MSH）の調製。0℃のTFA（117mL、1521mmol）に25分かけてtert-ブチル（メシチルスルホニル）オキシカルバメート（39.0g、124mmol）をゆっくり添加した。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次いで、砕いた氷（5×200mL）および水（2×125mL）を逐次的に添加してクエンチした。得られた濃厚懸濁液を周囲温度で5分間激しく攪拌した。フィルターケーキを乾燥させずに、固形分を注意深く真空濾過することによって収集し、続いて濾液がpH6に達するまで水（4L）ですすいだ（注意：周囲温度で乾燥化合物には爆発の危険がある）。湿ったフィルターケーキをDCM（150mL）中に溶解し、得られた二相溶液を分離した。DCM層をMgSO₄で30分間乾燥させ、次いで、濾過し、DCM（420mL）ですすぎ、DCM中の0.2Mの溶液として表題化合物を得た。

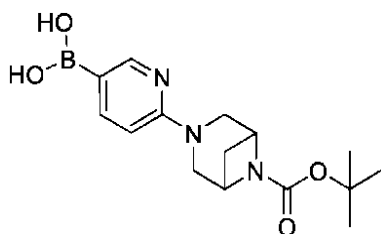
30

【0884】

中間体R11

【0885】

【化158】



40

50

【0886】

(6-(6-(tert-ブトキシカルボニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸

【0887】

方法1:

【0888】

ステップ1: tert-ブチル3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートの調製。DMSO(5.22 mL)中の3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.046 g、5.27 mmol)、5-ブロモ-2-フルオロピリジン(919 mg、5.22 mmol)、および $K_2CO_3(s)$ (3.61 g、26.1 mmol)の懸濁液を、90℃で1日間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をEtOAcと水とに分配した。有機抽出物をさらなる水で洗浄し、次いで、無水 $Na_2SO_4(s)$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~50%のヘキサン/EtOAc)による粗残留物の精製により、表題化合物(1.80 g、収率97%)を得た。MS (apci) m/z = 354.0 (M+1)、356.1 (M+2)。

10

【0889】

ステップ2: (6-(6-(tert-ブトキシカルボニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸の調製。ジオキサン(5.75 mL)中の tert-ブチル3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート(1.80 g、5.08 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.87 g、15.2 mmol)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(414 mg、0.508 mmol)、およびKOAc(1.50 g、15.2 mmol)の混合物を、N₂(g)でスパージし、次いで、80℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。水性抽出物をDCMで洗浄した。DCM抽出物を組み合わせ、無水 $Na_2SO_4(s)$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をヘキサン(200 mL)およびエーテル(50 mL)で5分間超音波処理し、得られた灰色の懸濁液を濾過した。収集した固形分をMeOHで粉砕し、得られた懸濁液を濾過して、白色の固体として表題化合物(840 mg、収率52%)を得た。MS (apci) m/z = 320.2 (M+H)。

20

30

【0890】

方法2:

【0891】

DMSO(918 μL)中の3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル(182 mg、0.918 mmol)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(819 mg、3.67 mmol)、および $K_2CO_3(s)$ (634 mg、4.59 mmol)の懸濁液を90℃に加熱し、次いで、水(5 mL)で処理した。得られた混合物を90℃で1時間攪拌し、次いで、周囲温度に冷却し、濾過して、表題化合物(1.0 g、収率41%)をきれいに得た。MS (apci) m/z = 320.1 (M+H)。

40

【0892】

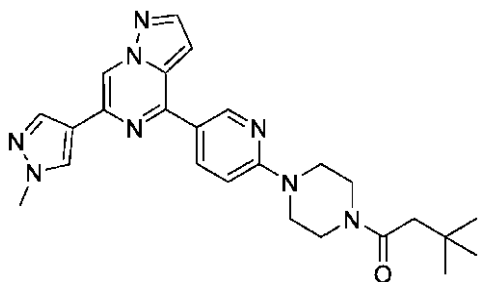
合成例の調製

【0893】

実施例1

【0894】

【化 1 5 9】



10

【0 8 9 5】

3, 3-ジメチル-1-(4-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン

【0 8 9 6】

ステップ1: tert-ブチル 4-(5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル 4-(5-(3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製。ジオキサン(5 mL)中の 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン(中間体 P5; 242 mg、0.821 mmol)、3-クロロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン(中間体 P6; 900 mg、0.821 mmol)、および tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1530 mg、8.213 mmol)の混合物(1:1)を90℃で2日間攪拌した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで、飽和 NH₄Cl(aq)(20 mL)および食塩水(2 mL)で希釈した。混合物を EtOAc(3倍)で抽出し、組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。残渣を C18 逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0~70%の ACN/水を使用する)によって精製して、tert-ブチル 4-(5-(3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(102 mg、収率25%)、MS(apci)m/z=495.0(M+H)、497.1、(M+H+2)(C1パターンを含む)、ならびに両方の表題化合物(130 mg、収率34%)、MS(apci)m/z=461.1(M+H)の混合物(1:1)をきれいに単離した。

20

30

【0 8 9 7】

ステップ2: 3, 3-ジメチル-1-(4-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オンの調製。DCM(10 mL)中の tert-ブチル 4-(5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル 4-(5-(3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(130 mg、0.282 mmol)の混合物(1:1)を、iPrOH中の5MのHCl(135 μL、0.67 mmol)で処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物を 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン二塩酸塩および 3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン二塩酸塩の混合物(1:1)として得た。DMF(0.5 mL)中のこの粗

40

50

生成物混合物の一部（40 mg、0.10 mmol）を、3, 3-ジメチルブタノイルクロリド（41 mg、0.30 mmol）およびTEA（70 μ L、0.50 mmol）で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、C18逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として0～70%のACN／水を使用する）によって直接精製して、表題化合物3, 3-ジメチル-1-（4-（4-（6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）ブタン-1-オン（6.5 mg、収率28%）、MS（apci）m/z = 459.1（M+H）を別々に得た。加えて、化合物1-（4-（4-（4-（3-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）-3, 3-ジメチルブタン-1-オン（実施例2；8.9 mg、収率36%）もまた、クロマトグラフィー精製中に単離した。

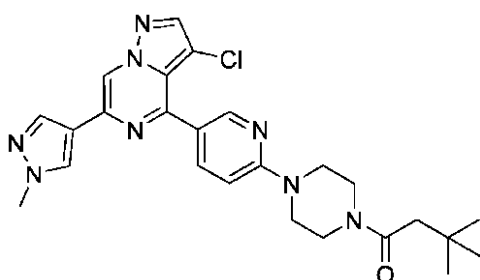
10

【0898】

実施例2

【0899】

【化160】



20

【0900】

1-（4-（4-（3-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）-3, 3-ジメチルブタン-1-オン。

【0901】

実施例1の調製中に表題化合物を単離した。MS（apci）m/z = 493.1（M+H）、495.1（M+H+2）（Clパターンを含む）。

30

【0902】

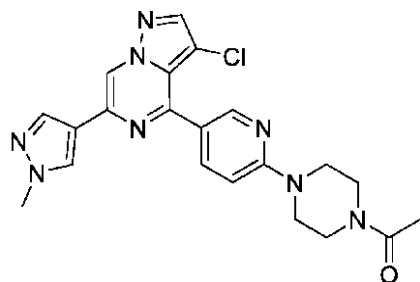
実施例3

【0903】

1-（4-（5-（3-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オン

【0904】

【化161】



40

【0905】

DMF（0.5 mL）中の6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（

50

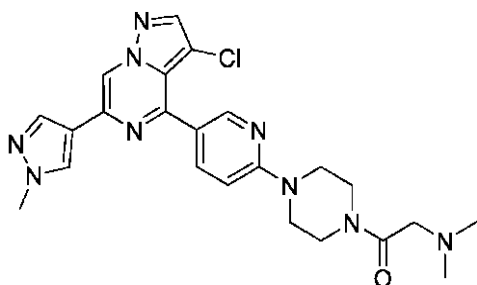
6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン二塩酸塩および3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン二塩酸塩(実施例1;ステップ2;33mg、0.083mmol)の混合物(1:1)を、塩化アセチル(249μL、0.25mmol)およびTEA(58μL、0.42mmol)で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、C18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0~70%のACN/水を使用する)によって直接精製して、表題化合物(8mg、収率44%)を別々に得た。MS(apci)m/z=437.0(M+H)、439.1(M+H+2)。

【0906】

実施例4

【0907】

【化162】



【0908】

1-(4-(5-(3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0909】

ステップ1: 3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン二塩酸塩の調製。DCM(10mL)中の4-(5-(3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(実施例1、ステップ1;202mg、0.408mmol)の溶液を、iPrOH中の5MのHCl(408μL、2.04mmol)で処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物(177mg、定量的収率)を得た。MS(apci)m/z=395.0(M+H)、397.0(M+H+2)(Clパターンを含む)。

【0910】

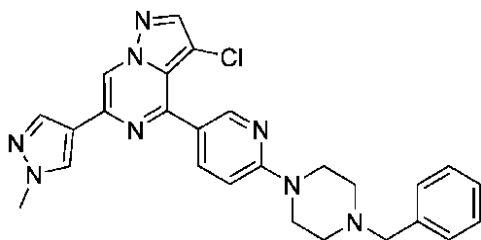
ステップ2: 1-(4-(5-(3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オンの調製。DMF(0.5mL)中の3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン二塩酸塩(30mg、0.070mmol)の溶液を、2-(ジメチルアミノ)アセチルクロリド(25mg、0.21mmol)およびTEA(48μL、0.35mmol)で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、C18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0~70%のACN/水を使用する)によって直接精製して、表題化合物(26mg、収率78%)を得た。MS(apci)m/z=480.1(M+H)、481.1(M+H+2)(Clパターンを含む)。

【0911】

実施例5

【0912】

【化163】



10

【0913】

4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

【0914】

DMF (0.2 mL) 中の、6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 二塩酸塩が混入した、3-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 二塩酸塩の溶液 (実施例 4、ステップ 1; 20 mg、0.043 mmol) を、(ブロモメチル)ベンゼン (11 mg、0.064 mmol) および TEA (18 μ L、0.13 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0~60% ACN/水を使用する) によって直接精製して、表題化合物 (2.9 mg、収率 14%) を得た。MS (apci) m/z = 485.1 (M+H)、487.1 (M+H+2) (C1 パターンを含む)。

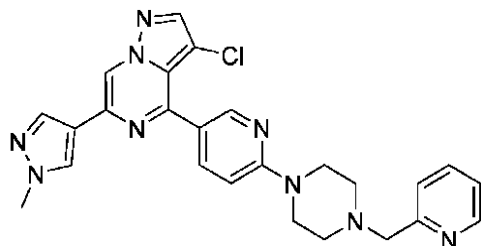
20

【0915】

実施例 6

【0916】

【化164】



30

【0917】

3-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(piperidin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

40

【0918】

DMF (0.2 mL) 中の、6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 二塩酸塩が混入した、3-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 二塩酸塩の溶液 (実施例 4、ステップ 1; 18.5 mg、0.0428 mmol) を、ピコリンアルデヒド (6.87 mg、0.0641 mmol)、Me₄N (AcO)₃BH (22.5 mg、0.0855 mmol)、および TEA (17.9 μ L、0.128 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0~60% ACN/水を使用する) によって直接

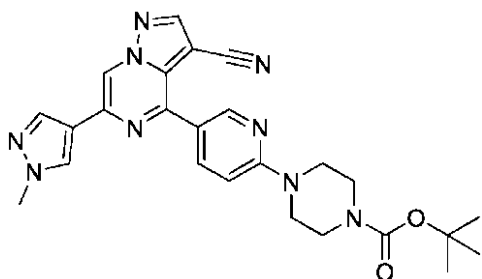
50

精製して、表題化合物（14.8 mg、収率71%）を得た。MS（apci） m/z = 486.1（M+H）、487.1（M+H+2）（Clパターンを含む）。

【0919】

実施例7

【化165】



10

【0920】

tert-ブチル4-（5-（3-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0921】

圧力容器内で、1,4-ジオキササン（44.1 mL）および2NK₂CO₃（aq）（33.1 mL、66.1 mmol）中の4-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル混合物（中間体P2；2.85 g、11.0 mmol）およびtert-ブチル4-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（6.43 g、16.5 mmol）の混合物を、N₂（g）で5分間スパージした。混合物をPd（PPh₃）₄（0.0674 g、0.0583 mmol）で処理し、次いで、密封して90℃で30時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、得られた二相懸濁液を真空濾過し、フィルターケーキを2NK₂CO₃（aq）（約20 mL）および水（3×20 mL）で逐次的にすすいだ。固形分を4時間風乾させ、次いで、高真空下で一晩乾燥させて、表題化合物（5.94 g、定量的収率）をきれいに得た。MS（apci） m/z = 486.2（M+H）。

20

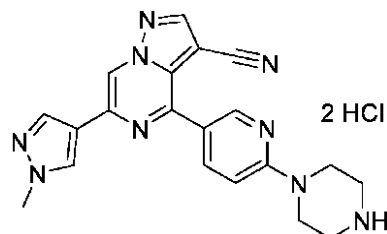
30

【0922】

実施例8

【0923】

【化166】



40

【0924】

6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩

【0925】

DCM（10 mL）中のtert-ブチル4-（5-（3-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピリジン

50

ー２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例７；４３３ｍｇ、０．８９２ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（６８７μＬ、８．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で９０分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として０．１％のNH₄OHを含む０～１０％のCHCl₃／MeOHを使用する）によって精製して、表題化合物（３８４ｍｇ、定量的収率）を得た。MS（apci）m/z＝３８６．２（M＋H－Boc）。

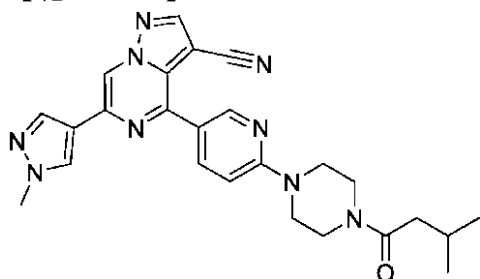
【０９２６】

実施例 ９

【０９２７】

【化１６７】

10



【０９２８】

20

６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－３－カルボニトリル

【０９２９】

DCM（２ｍＬ）中の６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例８；１５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の溶液を、３－メチルブタノイルクロリド（７．０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）およびTEA（５４μＬ、０．３９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、水でクエンチし、PSフリット中でDCM（３倍）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣をC18逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として０～７０％のACN／水を使用する）によって精製して、表題化合物（１２ｍｇ、収率６６％）を得た。MS（apci）m/z＝４７０．１（M＋H）。

30

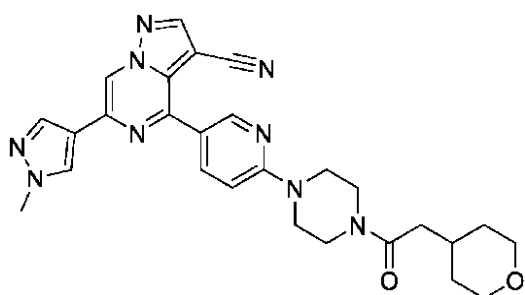
【０９３０】

実施例 10

【０９３１】

【化１６８】

40



【０９３２】

６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－３－カルボニトリル

50

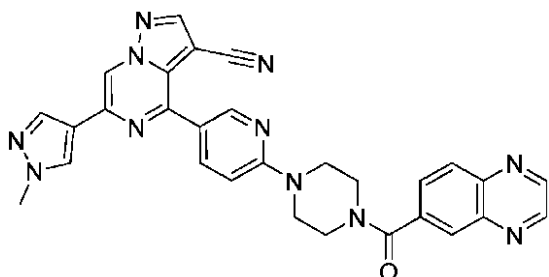
DCM (2 mL) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8; 10 mg、0.026 mmol) の溶液を、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチルクロリド (6.3 mg、0.039 mmol) および TEA (36 μ L、0.26 mmol) で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、水でクエンチし、PS フリット中で DCM (3 倍) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0~70% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (2.6 mg、収率 20%) を得た。MS (apci) m/z = 512.2 (M+H)。

【0933】

実施例 11

【0934】

【化169】



6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(キノキサリン-6-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

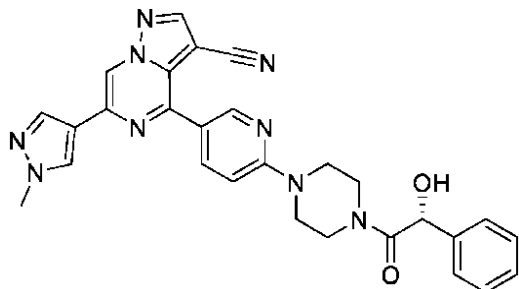
DMF (156 μ L) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8; 30 mg、0.078 mmol)、6-キノキサリンカルボニルクロリド (30 mg、0.16 mmol)、および DIEA (68 μ L、0.39 mmol) の溶液を、周囲温度で一晩攪拌した。混合物を EtOAc と水に分配した。水性抽出物を EtOAc (3 倍) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を食塩水 (1 倍) で洗浄し、次いで、無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1% の TFA を含む 5~95% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物の TFA 塩を得た。TFA 塩を飽和 NaHCO_3 (aq) で処理し、EtOAc (2 倍) 中に抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.0 mg、収率 2.4%) を得た。MS (apci) m/z = 542.2 (M+H)。

【0935】

実施例 12

【0936】

【化170】



10

20

30

40

50

【0937】

(R)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

DCM (2 mL) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8; 10 mg、0.026 mmol) の溶液を、(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 (5.0 mg、0.033 mmol)、TEA (30 μ L、0.22 mmol)、および HATU (8.3 mg、0.022 mmol) で逐次的に処理した。真空中で濃縮する前に、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0~75% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (3.0 mg、収率 26%) を得た。MS (apci) m/z = 520.1 (M+H)。

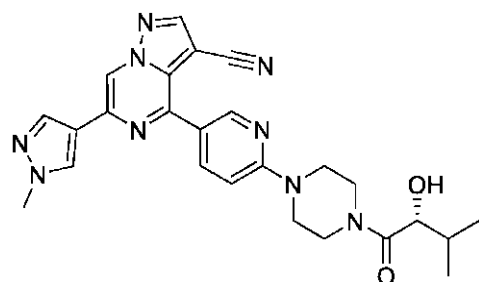
10

【0938】

実施例 13

【0939】

【化171】



20

【0940】

(R)-4-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を (R)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸で置き換え、DCM を DMF で置き換えて、実施例 12 に記載したものと同様の手順を用いて、表題化合物 (2.2 mg、収率 21%) を調製し、精製した。MS (apci) m/z = 520.1 (M+H)。

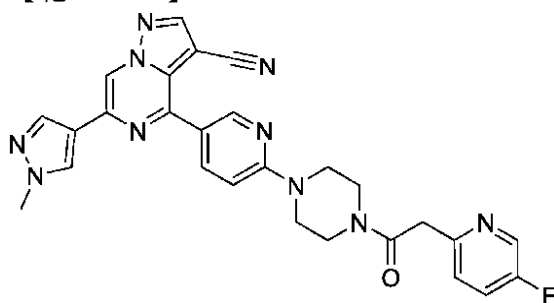
30

【0941】

実施例 14

【0942】

【化172】



40

【0943】

4-(6-(4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-

50

1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

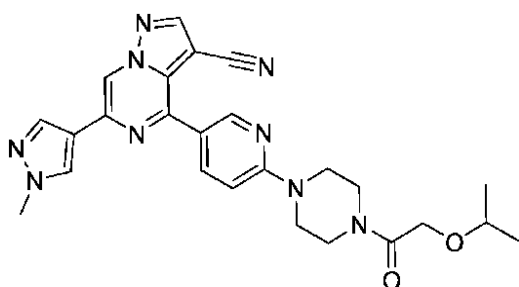
DCM(1mL)中の6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩(実施例8;30mg、0.078mmol)の溶液を、DIEA(27μL、0.16mmol)、2-(5-フルオロピリジン-2-イル)酢酸(14mg、0.093mmol)、およびHATU(30mg、0.078mmol)で逐次的に処理した。真空中で濃縮する前に、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%のACN/水を使用する)によって精製して、表題化合物のTFA塩を得た。TFA塩を飽和NaHCO₃(aq)で処理し、続いてDCM中に抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液としてDCM中0~20%のMeOHを使用する)によってさらに精製し、表題化合物(2.6mg、収率6.2%)をきれいに得た。MS(apci)m/z=522.8(M+H)。

【0944】

実施例15

【0945】

【化173】



【0946】

4-(6-(4-(2-イソプロポキシアセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【0947】

無水DMA(0.4mL)中の6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩(実施例8;20mg、0.0436mmol)の懸濁液を、DIEA(22.7μL、0.131mmol)、HATU(24.9mg、0.0655mmol)、および2-イソプロポキシ酢酸(7.73mg、0.0655mmol)で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。周囲温度で攪拌しながら、さらなるDIEA(15μL、0.087mmol)およびHATU(15mg、0.040mmol)を24時間の時間をかけて2回添加した。反応混合物をCHCl₃中の水を添加してクエンチした。クエンチした混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、PSフリット中でCHCl₃(3倍)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として15~80%のACN/水を使用する)によって精製して、表題化合物(3.6mg、収率17%)をきれいに得た。MS(apci)m/z=486.2(M+H)。

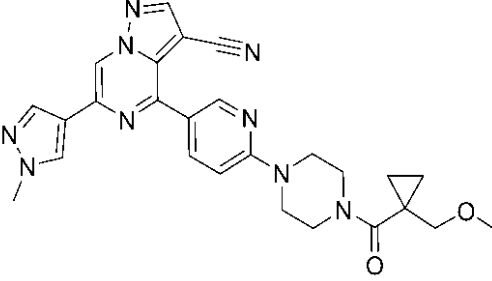
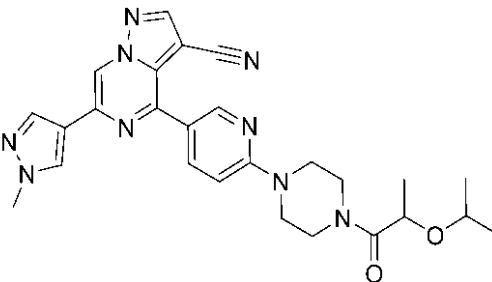
【0948】

2-イソプロポキシ酢酸を適切なカルボン酸で置き換えて、実施例15の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表A中の化合物を調製した。LCMSによって反応の完了を監視し、さらなるDIEAおよびHATUを導入するタイミング(および量)と

共に反応時間をそれに応じて調整した。全ての場合において、反応を水およびCHCl₃またはDCMでクエンチし、適切な勾配を使用するC18逆相クロマトグラフィーの後に表題化合物をきれいに単離した。

【表 7】

表A

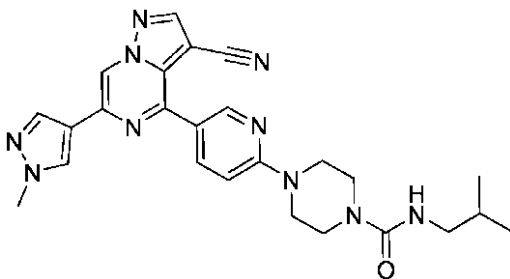
実施例 番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
16		4-(6-(4-(1-(メトキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	498.2(M-H)
17		4-(6-(4-(2-イソプロポキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	500.2(M-H)

【0949】

実施例 18

【0950】

【化 174】



【0951】

4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-イソブチルピペラジン-1-カルボキサミド

【0952】

無水DMA (3 mL) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8; 0.101 g、0.220 mmol) の懸濁液を、TEA (0.154 mL、1.10 mmol) および 1-イソシアナト-2-メチルプロパン (0.0262 g、0.264 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で 4 時

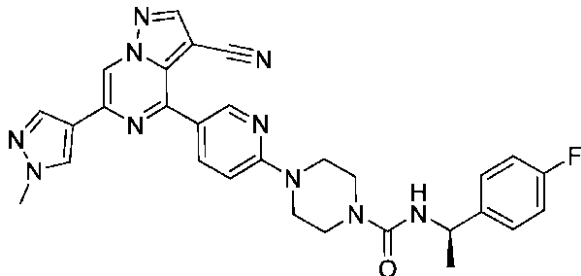
間攪拌した後、さらなる 1 滴の 1-イソシアナト-2-メチルプロパンを添加した。反応混合物を周囲温度でさらに 2 時間攪拌した後、C 18 逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として 0.1% のギ酸を含む 20~80% の A C N / 水を使用する）によって直接精製して、表題化合物（50 mg、収率 47%）をきれいに得た。MS（apci）m/z = 485.2（M+H）。

【0953】

実施例 19

【0954】

【化 175】



10

【0955】

(R)-4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)carbamoyl piperazine-1-carboxamide

20

【0956】

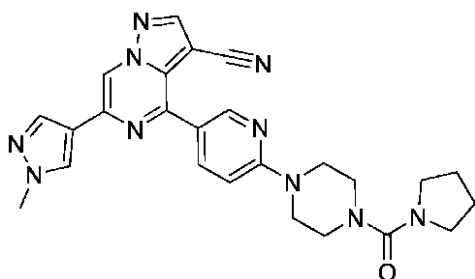
1-イソシアナト-2-メチルプロパンを (R)-1-フルオロ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼンで置き換えて、実施例 18 に記載したものと同様の手順を用いて、表題化合物（24.2 mg、収率 59%）を調製し、精製した。LCMS によって反応の完了を監視すると、追加のイソシアネートの添加を省略し、反応は 6 時間以内に完了した。MS（apci）m/z = 550.2（M+H）。

【0957】

実施例 20

【0958】

【化 176】



40

【0959】

6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(pyrrolidin-1-yl)carbamoyl)piperazine-1-yl)pyridin-3-yl pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile

【0960】

DCM（218 μL）中の 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazine-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile 二塩酸塩（実施例 8；20 mg、0.044 mmol）および DIEA（38 μL、0.22 mmol）の懸濁液を、ピロリジン-1-カルボニルクロリド（

50

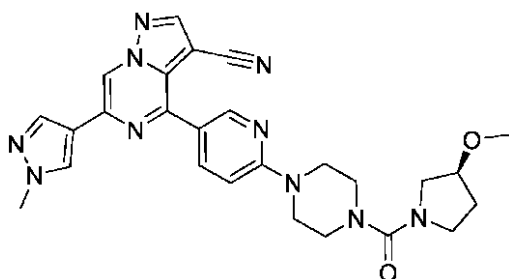
6. 4 mg、0.048 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1% の TFA を含む 5~95% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物の TFA 塩を得た。TFA 塩を飽和 NaHCO₃ (aq) で処理し、続いて EtOAc 中に抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として EtOAc 中 0~20% の MeOH を使用する) によってさらに精製し、表題化合物 (2.6 mg、収率 12%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 483.2 (M+H)。

【0961】

実施例 21

【0962】

【化177】



【0963】

(S)-4-(6-(4-(3-methoxypiperidin-1-carbonyl) piperazin-1-yl) pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) piperazine [1, 5-a] piperazin-3-carbonitrile

【0964】

ステップ 1: 4-ニトロフェニル 4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート。DMA (2.18 mL) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8; 100 mg、0.218 mmol) の懸濁液を、DIEA (114 μL、0.655 mmol) および 4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (48.4 mg、0.240 mmol) で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した後、さらなる 4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (22 mg、0.109 mmol) を導入した。得られた混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。混合物の LCMS 分析は、表題化合物 (120 mg、定量的収率が仮定される) へのきれいな変換を示した。MS (apci) m/z = 551.2 (M+H)。その後の反応で直ちに使用するために、混合物を 5 等分に分割した。

【0965】

ステップ 2: (S)-4-(6-(4-(3-methoxypiperidin-1-carbonyl) piperazin-1-yl) pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) piperazine [1, 5-a] piperazin-3-carbonitrile の調製。DMA (0.1 mL) 中の (S)-3-methoxypiperidine (5.5 mg、0.054 mmol) および DIEA (19 μL、0.11 mmol) の溶液を、DIEA (23 μL、0.13 mmol) および DMA (0.44 mL) 中の懸濁液 4-ニトロフェニル 4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (実施例 21、ステップ 1; 20 mg、0.036 mmol) で処理した。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 倍) で抽出し

10

20

30

40

50

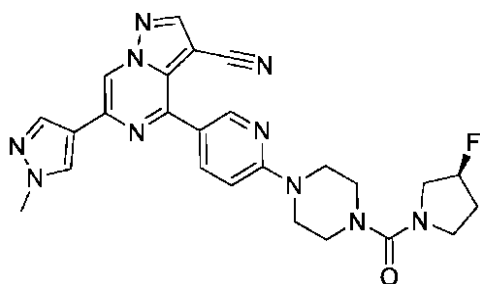
た。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%のACN/水を使用する）によって精製して、表題化合物のTFA塩を得た。TFA塩を飽和 NaHCO_3 (aq) で処理し、EtOAc (3倍) 中に抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液としてDCM中0~100% (20%のMeOH/2%の NH_4OH /78%のDCM) を使用する）によって精製して、表題化合物 (5.6 mg、収率29%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 513.2 (M+H)。

【0966】

実施例22

【0967】

【化178】



10

20

【0968】

(S)-4-(6-(4-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile

(S)-3-methylpyrrolidineを(S)-3-fluoropyrrolidineで置き換えて、実施例21に記載したものと同様の手順を用いて、表題化合物を調製し、精製した。LCMSによって反応の完了を監視した。さらなる(S)-3-fluoropyrrolidine (4.9 mg、0.054 mmol) を導入し、反応時間を調整して反応が確実に完了するようにした。さらに、最終シリカクロマトグラフィーにおける勾配溶出液を変更し (DCM中0~20%のMeOH)、表題化合物 (1 mg、収率6%) をきれいに単離した。MS (apci) m/z = 501.2 (M+H)。

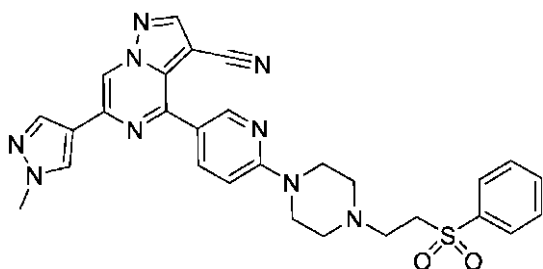
30

【0969】

実施例23

【0970】

【化179】



40

【0971】

6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile

【0972】

50

無水DMA（0.5 mL）中の6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩（実施例8；21 mg、0.046 mmol）の懸濁液を、TEA（46.4 μL、0.458 mmol）および（（2-クロロエチル）スルホニル）ベンゼン（28.1 mg、0.137 mmol）で処理した。周囲温度に冷却する前に、混合物を75℃で一晩攪拌した。反応混合物をC18逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として20～80%のACN／水を使用する）によって直接精製して、表題化合物（3.7 mg、収率15%）をきれいに得た。MS（apci）m/z = 554.2（M+H）。

【0973】

（（2-クロロエチル）スルホニル）ベンゼン）を適切なハロゲン化アルキルで置き換えて、実施例23の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表B中の化合物を調製した。反応は70℃で実施し、LCMSによって完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配を用いたC18逆相クロマトグラフィーの後、表題化合物をきれいに単離した。

【表8】

表B

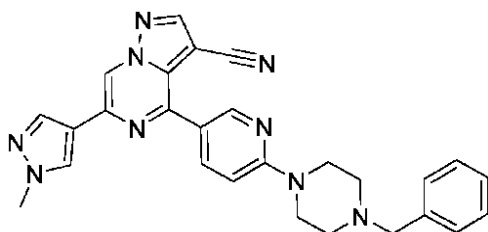
実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
24		4-（6-（4-（2-イソプロポキシエチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	472.2(M+H)
25		4-（6-（4-（（6-メトキシピリジン-2-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	507.2(M+H)
26		4-（6-（4-（（2-メトキシピリジン-4-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	507.2(M+H)

【0974】

実施例27

【0975】

【化 180】



【0976】

10

4- (6- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル

【0977】

20

無水DMF (0.1 mL) 中の6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例8; 20 mg、0.044 mmol) の懸濁液を、TEA (18.2 μ L、0.131 mmol) および (プロモメチル) ベンゼン (6.74 μ L、0.0567 mmol) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、C18逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として0~80%のACN/水を使用する) によって直接精製して、表題化合物 (10 mg、収率48%) を得た。MS (apci) m/z = 476.2 (M+H)。

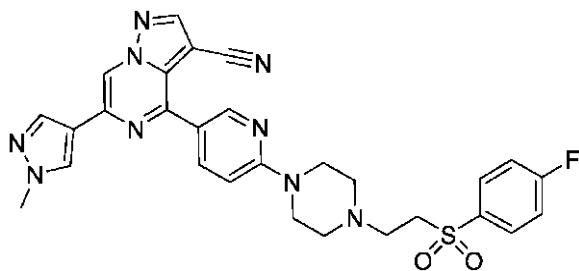
【0978】

実施例28

【0979】

【化 181】

30



【0980】

40

4- (6- (4- (2- ((4-フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル

【0981】

無水DMA (0.5 mL) 中の6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例8; 19 mg、0.042 mmol) の懸濁液を、TEA (57.8 μ L、0.415 mmol) および1- ((2-クロロエチル) スルホニル) -4-フルオロベンゼン (27.7 mg、0.124 mmol) で処理した。LCMSがカルボニトリルの完全な消費を示すまで反応混合物を70℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を、水とCHCl₃とに分配することによってクエンチした。クエンチした混合物をPSフリット中のCHCl₃ (3倍) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として15~80%のACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (18.7 mg

50

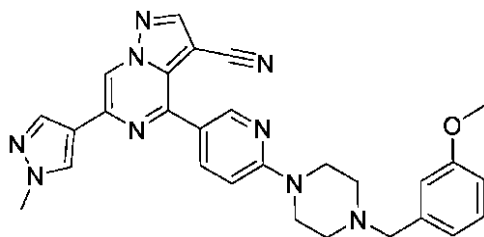
、収率 79%) をきれいに得た。MS (apci) $m/z = 572.2$ (M+H)。

【0982】

実施例 29

【0983】

【化182】



10

【0984】

4-(6-(4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【0985】

無水DMA (0.4 mL) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8; 15.3 mg、0.0334 mmol) の冷 (0°C) 懸濁液を、TEA (18.6 μ L、0.134 mmol) で処理し、0°C で 4 分間攪拌した。1-(ブロモメチル)-3-メトキシベンゼン (0.007011 mL、0.05007 mmol) を導入し、混合物を周囲温度で 3 日間攪拌した。反応混合物を水と CHCl₃ とに分配することによってクエンチした。クエンチした混合物を PS フリット中の CHCl₃ (3 倍) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 20~80% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (5.8 mg、収率 33%) をきれいに得た。MS (apci) $m/z = 506.2$ (M+H)。

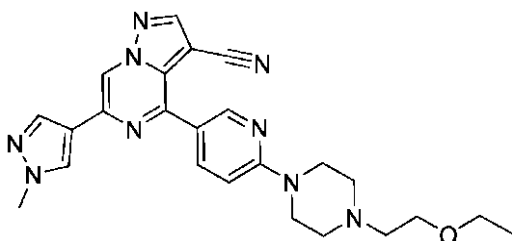
20

【0986】

実施例 30

【0987】

【化183】



40

【0988】

4-(6-(4-(2-エトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【0989】

DMF (778 μ L) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8; 30 mg、0.078 mmol) の懸濁液を、K₂CO₃ (s) (32.3 mg、0.234 mmol) および 1-ブromo-2-エトキ

50

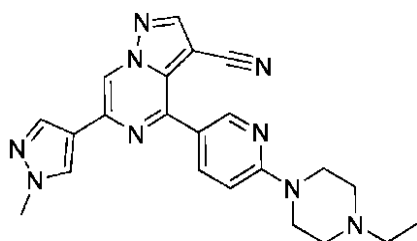
シエタン（10.5 μ L、0.0934 mmol）で処理した。反応混合物を50℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をMeOHで希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をC18逆相クロマトグラフィー（勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5～95%のACN／水を使用する）によって精製して、表題化合物のTFA塩を得た。TFA塩を飽和NaHCO₃（aq）で処理し、続いてEtOAc（3倍）で抽出することによって中和した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄（s）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（7 mg、収率18%）をきれいに得た。MS（apci）m/z = 458.2（M+H）。

【0990】

実施例31

【0991】

【化184】



10

20

【0992】

4-（6-（4-エチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【0993】

DMF（259 μ L）中の6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩（実施例8；10 mg、0.0259 mmol）の懸濁液を、K₂CO₃（s）（10.8 mg、0.0778 mmol）およびプロモエタン（2.31 μ L、0.0311 mmol）で逐次的に処理した。反応混合物を50℃で7日間攪拌した後、さらなるプロモエタン（1.93 μ L、0.0259 mmol）を添加した。50℃でさらに4時間攪拌した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM（5 mL）と水（5 mL）とに分配した。混合物をDCM（3×10 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄（s）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5～95%のACN／水を使用する）によって精製して、表題化合物のTFA塩を得た。TFA塩を飽和NaHCO₃（aq）で処理し、続いてEtOAc（3倍）中に抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄（s）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液としてDCM中0～100%（20%のMeOH／2%のNH₄OH／78%のDCM）を使用する）によって精製して、表題化合物（3.9 mg、収率36%）をきれいに得た。MS（apci）m/z = 414.2（M+H）。

30

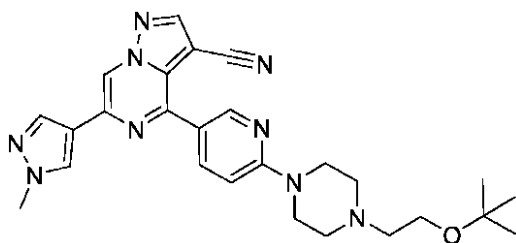
40

【0994】

実施例32

【0995】

【化 185】



【0996】

10

4-(6-(4-(2-(tert-butoxy)ethyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile

【0997】

無水DMF (0.4 mL) 中の 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile 二塩酸塩 (実施例 8; 18 mg, 0.039 mmol) の懸濁液を、2-(tert-butoxy)ethylメタンスルホネート (23.1 mg, 0.118 mmol) および TEA (54.7 μL, 0.393 mmol) で処理した。混合物を 70 °C で 4 日間攪拌し、次いで、周囲温度に冷却し、C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 30~85 % の ACN/水を使用する) によって直接精製して、表題化合物 (3.6 mg, 収率 19 %) を得た。MS (apci) m/z = 486.2 (M+H)。

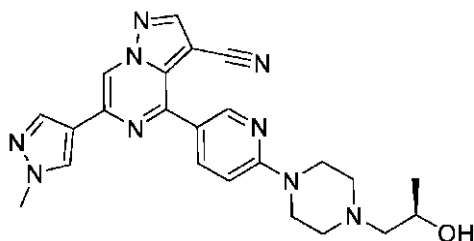
20

【0998】

実施例 33

【0999】

【化 186】



30

【1000】

(R)-4-(6-(4-(2-hydroxypropyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile

【1001】

乾燥 MeOH (0.35 mL) 中の 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile 二塩酸塩 (実施例 8; 32.5 mg, 0.0709 mmol) の懸濁液を、DIEA (24.8 μL, 0.142 mmol) および (R)-2-methyloxirane (6 μL, 0.0851 mmol) で逐次的に処理した。混合物を最初に 75 °C で、次いで、周囲温度で 20 分間攪拌した。さらなる DIEA (24.8 μL, 0.142 mmol)、(R)-2-methyloxirane (10 μL, 0.142 mmol)、および乾燥 MeOH (0.35 mL) を導入した。反応混合物を 75 °C で 3 日間攪拌し、次いで、周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1 % のギ酸を含む 10~70 % の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (17 mg, 収率 54 %) を得た。MS (apci) m/z = 44

40

50

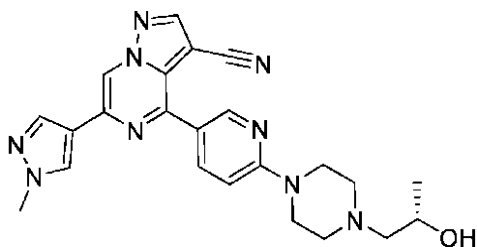
4. 1 (M+H)。

【1002】

実施例 34

【1003】

【化187】



10

【1004】

(S)-4-(6-(4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile

【1005】

(R)-2-methyl-2-oxirane (S)-2-methyl-2-oxirane with replacement, Example 33 described the same procedure using, the title compound (13 mg, 41% yield) was prepared and purified. MS (apci) m/z = 501.2 (M+H)。

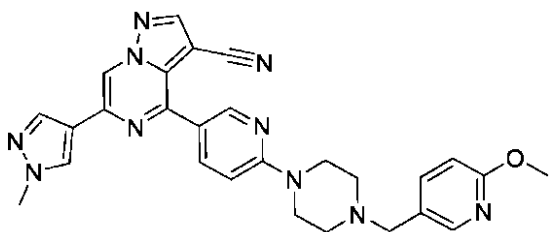
20

【1006】

実施例 35

【1007】

【化188】



30

【1008】

4-(6-(4-(6-methoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile

【1009】

Dry DMA (2 mL) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile dihydrochloride (Example 8; 115 mg, 0.251 mmol) of suspension, TEA (24.8 μL, 0.142 mmol), Me₄N(AcO)₃BH (132 mg, 0.502 mmol) and 6-methoxynicotinaldehyde (72.4 mg, 0.502 mmol) was treated. The mixture was stirred at room temperature for 2 days, then TEA (24.8 μL, 0.142 mmol) and Me₄N(AcO)₃BH (132 mg, 0.502 mmol) were added. LCMS analysis showed the starting material was consumed, the reaction mixture was stirred at room temperature. The reaction mixture was quenched with H₂O/CHCl₃, extracted with PS frit, and concentrated in vacuo. The residue was purified by reversed-phase chromatography (gradient elution with 15~80% ACN/H₂O) to give the title compound (6.7 mg, 53% yield). MS (apci) m/z =

40

50

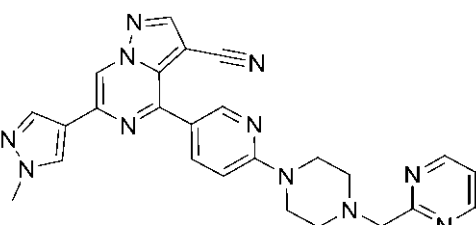
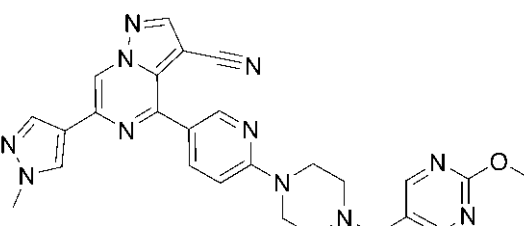
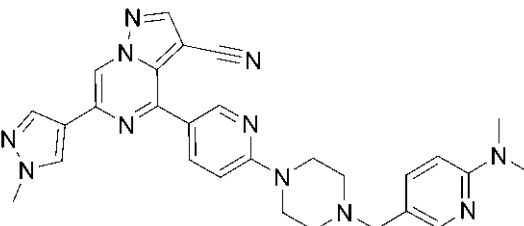
507.2 (M+H)。

【1010】

6-メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例35の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表C中の化合物を調製した。LCMSによって反応の完了を監視し、それに応じて補助試薬の導入のタイミング、および反応時間を調整した。適切な勾配を用いたC18逆相クロマトグラフィーの後、表題化合物をきれいに単離した。

【表9】

表C

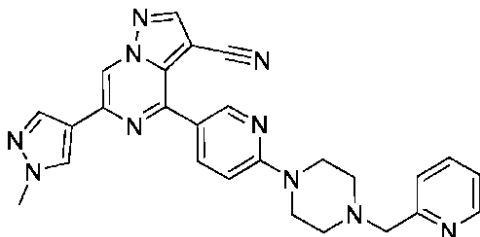
実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
36		6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	478.2(M+H)
37		4-(6-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	508.2(M+H)
38		4-(6-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	520.3(M+H)

【1011】

実施例39

【1012】

【化189】



【1013】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2

10

20

30

40

50

－イルメチル) ピペラジン－1－イル) ピリジン－3－イル) ピラゾロ [1, 5－a] ピラジン－3－カルボニトリル

【1014】

乾燥DMA (44 mL) 中の6－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)－4－(6－(ピペラジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ [1, 5－a] ピラジン－3－カルボニトリル二塩酸塩 (実施例8 ; 2.0 g、4.4 mmol) の懸濁液を、TEA (1.82 mL、13.1 mmol) およびNaBH(AcO)₃ (132 mg、0.502 mmol) で逐次的に処理した。混合物をピコリンアルデヒド (0.935 g、8.73 mmol) で滴下して処理し、周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物を冷(0℃) DI水 (500 mL) にゆっくり注ぎ入れ、クエンチした混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、真空濾過した。得られたフィルターケーキを水 (100 mL) およびMTBE (100 mL) ですすいだ。次いで、固形分を、DCM中に溶解し、無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.70 mg、収率82%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 477.2 (M+H)。

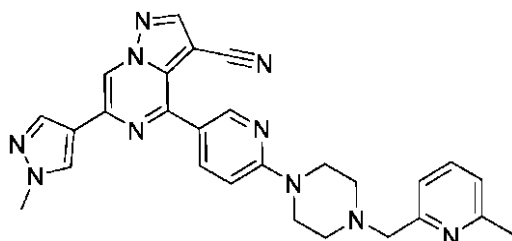
10

【1015】

実施例40

【1016】

【化190】



20

【1017】

6－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)－4－(6－(4－((6－メチルピリジン－2－イル)メチル)ピペラジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ [1, 5－a] ピラジン－3－カルボニトリル

30

【1018】

乾燥DMA (1.1 mL) 中の6－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)－4－(6－(ピペラジン－1－イル)ピリジン－3－イル)ピラゾロ [1, 5－a] ピラジン－3－カルボニトリル二塩酸塩 (実施例8 ; 50 mg、0.11 mmol) の懸濁液を、TEA (1.82 mL、13.1 mmol)、6－メチルピコリンアルデヒド (26.4 mg、0.218 mmol)、およびNaBH(AcO)₃ (132 mg、0.502 mmol) で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を急速に攪拌しているDI水 (20 mL) に滴下して注ぎ入れ、クエンチした混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、真空濾過した。得られたフィルターケーキを水 (3×5 mL) およびMTBE (3×5 mL) ですすいだ。固形分を、DCM中に溶解し、無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (43.4 mg、収率77%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 491.3 (M+H)。

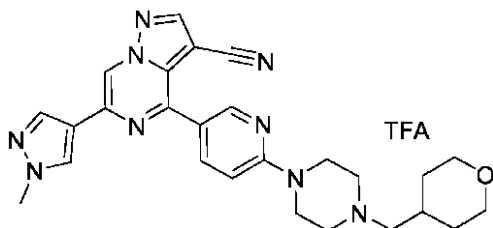
40

【1019】

実施例41

【1020】

【化 1 9 1】



【 1 0 2 1 】

10

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル2,2,2-トリフルオロ酢酸塩

【 1 0 2 2 】

20

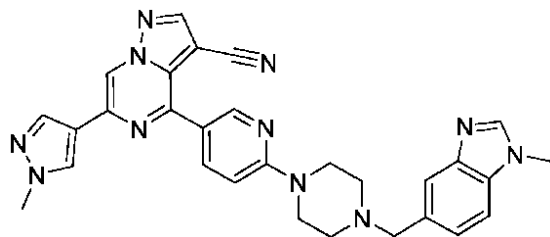
DCE (259 μ L) 中の 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩(実施例8; 50 mg、0.11 mmol)の懸濁液を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド(6 μ L、0.052 mmol)および NaBH(AcO)₃(132 mg、0.502 mmol)で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%のACNを使用する)によって精製して、表題化合物(2.7 mg、収率22%)を得た。MS (apci) m/z = 484.2 (M+H)。

【 1 0 2 3 】

实施例 4 2

【 1 0 2 4 】

【化 1 9 2】



【 1 0 2 5 】

30

4-（6-（4-（（1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（1-メチル-1H-）ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【 1 0 2 6 】

40

DC E (7 7 8 μ L) 中の 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (6 - (ピペラジーン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル二塩酸塩 (実施例 8 ; 3 0 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l) の懸濁液を、 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシアルデヒド (2 5 m g 、 0 . 1 6 m m o l) および N a B H (A c O) ₃ (4 9 m g 、 0 . 2 3 m m o l) で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をまずシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として D C M 中 0 ~ 2 0 % の M e O H を使用する) によって、次いで、C 1 8 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0 . 1 % の T F A を含む水中 5 ~ 9 5 % の A C N / 水を使用する) によって精製して、その T F A 塩として表題化合物をきれいに得た。T F A 塩を飽和 N a H C O ₃ (a q) で処理し、続いて E t O A

50

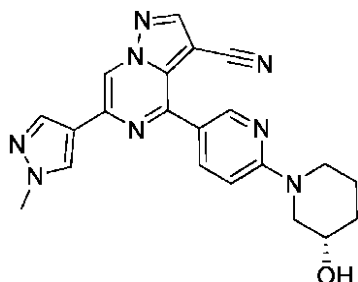
c (3 倍) 中に抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.5 mg、収率 3.6%) をきれいに得た。MS (apci) $m/z = 529.8$ (M+H)。

【1027】

実施例 43

【1028】

【化193】



10

【1029】

(S)-4-(6-(3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile

20

【1030】

DMSO (3.1 mL) 中の 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (中間体 P7; 50 mg、0.16 mmol) の溶液を、(S)-ピペリジン-3-オール (79 mg、0.78 mmol) および K_2CO_3 (s) (87 mg、0.63 mmol) で処理し、次いで、110℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、PSフリット中でDCM (4×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0~60% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (35 mg、収率 56%) を得た。MS (apci) $m/z = 401.1$ (M+H)。

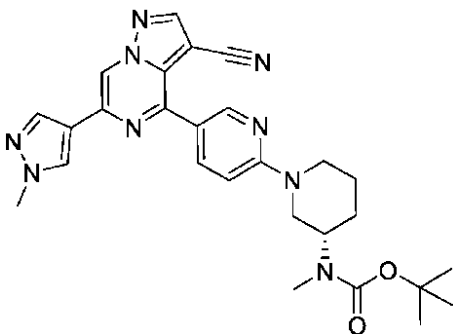
30

【1031】

実施例 44

【1032】

【化194】



40

【1033】

tert-ブチル (S)- (1-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl) (methyl) carbamate

【1034】

DMSO (6.26 mL) 中の 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-

50

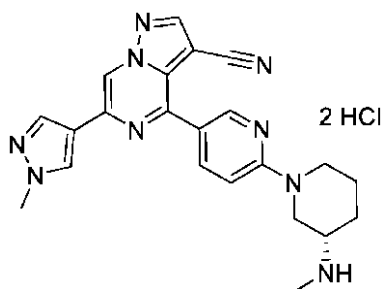
メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 0.100g、0.313mmol)の溶液を、(S)-tert-ブチルメチル(ピペリジン-3-イル)カルバメート(0.268g、1.25mmol)および K_2CO_3 (s)(0.173g、1.25mmol)で処理し、110℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、PSフリット中でDCM(4×10mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、C18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0~60%のACN/水を使用する)によって精製して、表題化合物(106mg、収率66%)を得た。MS(apci)m/z=514.2(M+H)。

【1035】

実施例45

【1036】

【化195】



【1037】

(S)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩

【1038】

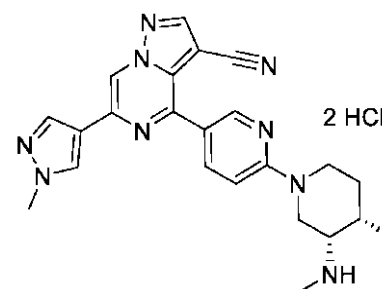
$CHCl_3$ (2mL)中の(S)-(1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(実施例44; 100mg、0.195mmol)の溶液を、iPrOH中の5MのHCl(195μL、0.974mmol)で処理した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物(80mg、収率99%)を得た。MS(apci)m/z=414.2(M+H)。

【1039】

実施例46

【1040】

【化196】



【1041】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-((3S,4S)-4-メチル-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ

[1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩

【1042】

ステップ1: tert-ブチル((3S, 4S)-1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-3-イル)(メチル)カルバメートの調製。DMSO(6.26mL)中の4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 0.100g、0.313mmol)の溶液を、tert-ブチルメチル((3S, 4S)-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート(0.100g、0.438mmol)および $K_2CO_3(s)$ (0.173g、1.25mmol)で処理し、110℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、PSフリット中でDCM(4×10mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、C18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0~80%のACN/水を使用する)によって精製して、表題化合物(32mg、収率19%)を得た。MS(apci)m/z=528.3(M+H)。

10

【1043】

ステップ2: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-((3S, 4S)-4-メチル-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩の調製。CHCl₃(2mL)中のtert-ブチル((3S, 4S)-1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(実施例46。ステップ1; 10mg、0.020mmol)の溶液を、iPrOH中の5MのHCl(11μL、0.057mmol)で処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をEt₂O(2×1mL)で洗浄し、風乾させて、表題化合物(6mg、収率74%)を得た。MS(apci)m/z=414.2(M+H)。

20

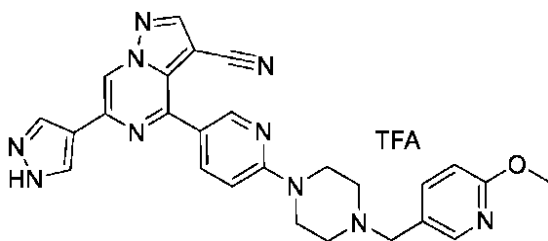
【1044】

実施例47

【1045】

30

【化197】



【1046】

40

4-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩

【1047】

ステップ1: 6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P4; 270mg、0.740mmol)、1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-4-(5-(4,

50

4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン (456 mg、1.11 mmol)、 Na_2CO_3 (s) (0.392 g、3.70 mmol)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0428 g、0.0370 mmol) の混合物を、1, 4-ジオキサン (9.72 mL) 中に懸濁し、 $\text{Ar}(\text{g})$ でスパージした。混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した後、水 (0.5 mL) およびさらなる $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を導入した。反応混合物を再度 $\text{Ar}(\text{g})$ でスパージし、80 °C で 2 日間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、DCM で希釈し、水で洗浄した。有機抽出物をシリカクロマトグラフィー (DCM 中 10 ~ 100 % の EtOAc) によって精製して、表題化合物 (291 mg、収率 64 %) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 612.8 (M+H)。

10

【1048】

ステップ 2: 4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の調製。 $\text{N}_2(\text{g})$ 下で、6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (291 mg、0.475 mmol) を、TFA (20 mL) 中に懸濁し、次いで、90 °C で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中でトルエン (2 × 5 mL) と共沸した。残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1 % の TFA を含む 2 ~ 50 % の ACN/水を使用する) によって精製し、高真空下で一晩乾燥させて、表題化合物 (296 mg、定量的収率) を得た。MS (apci) m/z = 493.2 (M+H)。

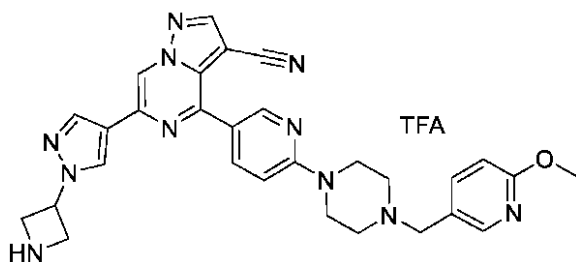
20

【1049】

実施例 48

【1050】

【化198】



30

【1051】

6-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩

40

【1052】

DMA (1 mL) 中の 4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (実施例 47; 29 mg、0.059 mmol) の溶液を、 Cs_2CO_3 (s) (58 mg、0.18 mmol) および tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート (20.0 mg、0.0707 mmol) で逐次的に処理した。混合物を 80 °C で 1.5 時間攪拌した後、さらなる tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート (6.7 mg、0.071 mmol) を導入した。反応物を 80 °C で 3 日間攪拌し、次いで、真空中で濃縮し、1:1 の DCM:水 (2 mL) に懸濁した。有機抽出物

50

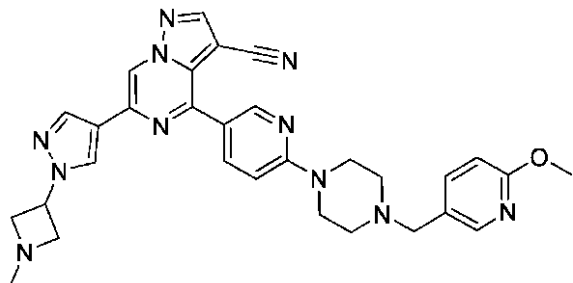
を分離し、次いで、水（ $2 \times 1 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 MgSO_4 （s）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を 1：1 の TFA：DCM（ 2 mL ）中に溶解し、周囲温度で 30 分間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物（ 37.2 mg 、収率 96%）をきれいに得た。MS（apci） $m/z = 548.2$ （ $M+H$ ）。

【1053】

実施例 49

【1054】

【化199】



10

4-（6-（4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（1-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

20

MeOH（ 1.0 mL ）中の 6-（1-（アゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（6-（4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩（実施例 48； 28 mg 、 0.042 mmol ）およびホルムアルデヒド（ $6.9 \mu\text{L}$ 、 0.093 mmol ）の溶液を、周囲温度で 30 分間攪拌し、次いで、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ （ 27 mg 、 0.13 mmol ）で処理した。混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した後、さらなる $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ （ 28 mg 、 0.13 mmol ）およびホルムアルデヒド（ $6.9 \mu\text{L}$ 、 0.093 mmol ）を導入した。反応物を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮し、1：1 の DCM：水（ 2 mL ）に懸濁した。有機抽出物を分離し、次いで、水（ $2 \times 1 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 MgSO_4 （s）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（ 4.8 mg 、収率 20%）をきれいに得た。MS（apci） $m/z = 562.3$ （ $M+H$ ）。

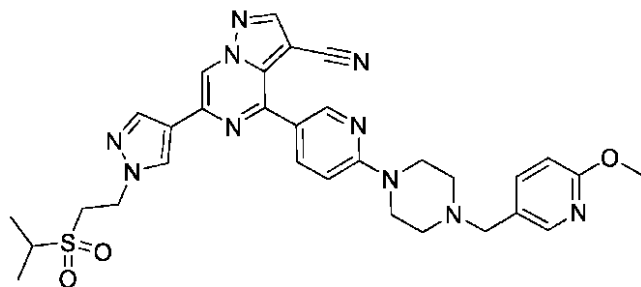
30

【1055】

実施例 50

【1056】

【化200】



40

6-（1-（2-（イソプロピルスルホニル）エチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（6-（4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

DMA（ 1 mL ）中の 4-（6-（4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）

50

ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(実施例47;29mg、0.059mmol)の溶液を、 Cs_2CO_3 (s)(58mg、0.18mmol)および2-((2-クロロエチル)スルホニル)プロパン(12.1mg、0.0707mmol)で逐次的に処理した。混合物を80℃で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮し、1:1のDCM:水(2mL)に懸濁した。有機抽出物を分離し、次いで、水(2x1mL)で洗浄し、無水 MgSO_4 (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(16.4mg、収率44%)をきれいに得た。MS(apci)m/z=627.2(M+H)。

【1057】

2-((2-クロロエチル)スルホニル)プロパンを適切なハロゲン化アルキルで置き換えて、実施例50の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表D中の化合物を調製した(*が記載されている場合を除く)。LCMSにより反応の完了を監視し、それに応じて反応時間を調整した。

【表10】

表D

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
51		4-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	591.3(M+H)
52		4-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	606.3(M+H)
53		6-(1-(2-イソプロポキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル	579.3(M+H)

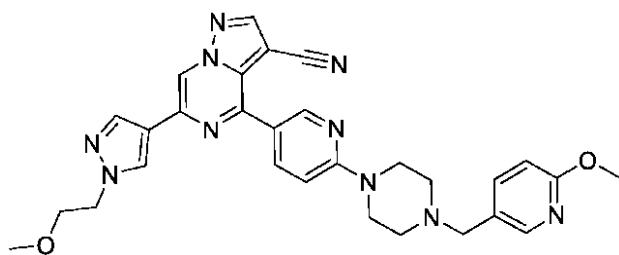
*1.5時間の反応後、完了を達成するために、追加のアルキル化剤(1.2当量)の導入および周囲温度でのさらなる攪拌(3日間)を必要とした。

【1058】

実施例54

【1059】

【化201】



10

【1060】

6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1061】

DMA (1 mL) 中の 4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (実施例 47; 29 mg、0.059 mmol) の溶液を、Cs₂CO₃ (s) (58 mg、0.18 mmol) および 1-クロロ-2-メトキシエタン (6.7 mg、0.071 mmol) で逐次的に処理した。混合物を 80 °C で 1.5 時間攪拌した後に、さらなる 1-クロロ-2-メトキシエタン (6.7 mg、0.071 mmol) を導入した。反応物を 80 °C で 3 日間攪拌し、次いで、分取薄層シリカクロマトグラフィー (溶出液として 1:1:8 の MeOH/アセトン/DCM を使用する) によって直接精製して、表題化合物 (7.7 mg、収率 24%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 551.3 (M+H)。

20

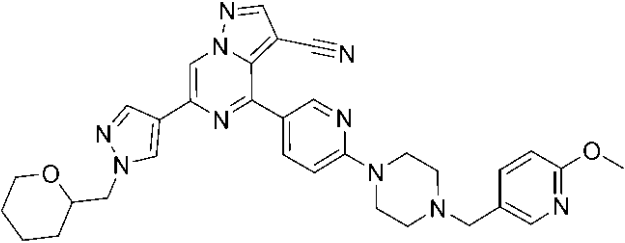
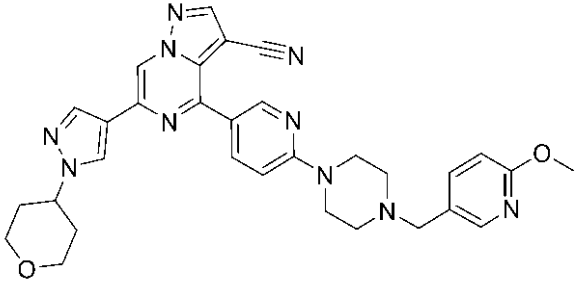
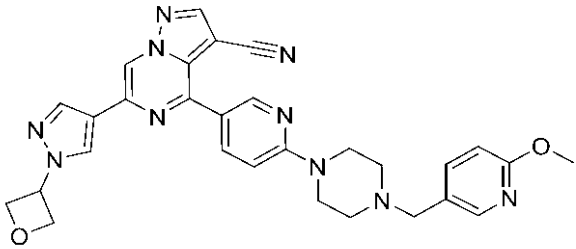
【1062】

1-クロロ-2-メトキシエタンを適切なハロゲン化アルキルで置き換えて、実施例 54 の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表 E 中の化合物を調製した。反応を LCMS により完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な溶出液を用いた分取薄層シリカクロマトグラフィーの後、表題化合物をきれいに単離した。

30

【表 1 1】

表E

実施 例番 号	構造	化学名	MS(apci) m/z
5 5		4 (6 (4 ((6 メトキシピ リジン 3 イル) メ チル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 ((テトラヒドロ 2H ピラン 2 イ ル) メチル) 1H ピラゾール 4 イ ル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	591.3(M +H)
5 6		4 (6 (4 ((6 メトキシピ リジン 3 イル) メ チル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 ((テトラヒドロ 2 H ピラン 4 イ ル) 1H ピラゾ ール 4 イル) ピラ ゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボ ニトリル	577.3(M +H)
5 7		4 (6 (4 ((6 メトキシピ リジン 3 イル) メ チル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 ((オキセタン 3 イ ル) 1H ピラゾ ール 4 イル) ピラ ゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボ ニトリル	549.3(M +H)

【1 0 6 3】

実施例 5 8

【1 0 6 4】

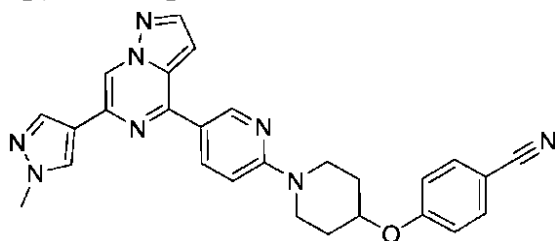
10

20

30

40

【化 2 0 2】



【1 0 6 5】

10

4-((1-(5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【1 0 6 6】

DMA (0.1 mL) 中の 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (中間体 P5; 14.2 mg、0.0482 mmol) の溶液を、TEA (6.72 μ L、0.0482 mmol) および 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル (20 mg、0.0989 mmol) で処理し、次いで、110℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、PS フリット中で DCM (4 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0~60% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (3.0 mg、収率 13.1%) を得た。MS (apci) m/z = 477.2 (M+H)。

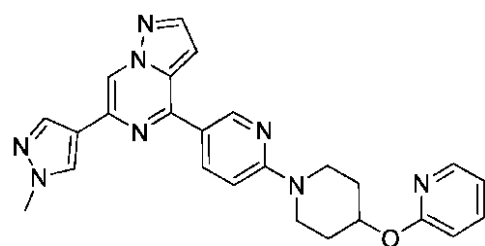
20

【1 0 6 7】

実施例 59

【1 0 6 8】

【化 2 0 3】



30

【1 0 6 9】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン

【1 0 7 0】

40

DMA (0.1 mL) 中の 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (中間体 P5; 31.5 mg、0.107 mmol) の溶液を、TEA (74.5 μ L、0.534 mmol) および 2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン (20 mg、0.112 mmol) で処理し、次いで、110℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、PS フリット中で DCM (4 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0~60% の ACN/水を使用する) によって精製して、表題化合物 (8.4 mg、収率 17%) を得た。MS (apci) m/z = 453.3 (M+H)。

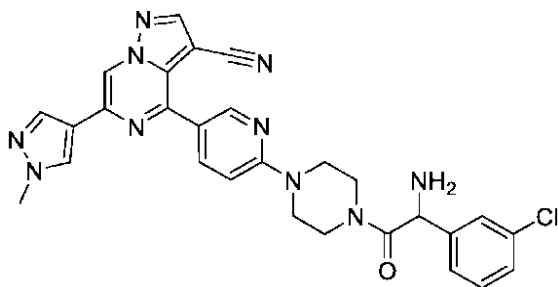
【1 0 7 1】

50

実施例 60

【1072】

【化204】



10

【1073】

4-(6-(4-(2-amino-2-(3-chlorophenyl)acetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile

【1074】

ステップ1: tert-ブチル(1-(3-chlorophenyl)-2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチル)カルバメートの調製。無水DCM(0.4 mL)中の6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]ピラジン-3-carbonitrile(実施例8; 400 mg、0.802 mmol)、N-Boc-(3'-chlorophenyl)グリシン(229 mg、0.802 mmol)、およびHATU(915 mg、2.41 mmol)の混合物を、DIEA(140 μL、0.802 mmol)および無水DMF(250 μL)で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含む水中5~95%のACN)によって精製し、所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで抽出した。有機抽出物を真空中で濃縮して、その後の使用に十分な純度で表題化合物(524 mg、定量的収率)を得た。MS(apci)m/z = 653.3 (M+H)。

20

30

【1075】

ステップ2: 4-(6-(4-(2-amino-2-(3-chlorophenyl)acetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]ピラジン-3-carbonitrileの調製。DCM(15 mL)中のtert-ブチル(1-(3-chlorophenyl)-2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチル)カルバメート(ステップ1; 1.0 g、1.5 mmol)の溶液を、TFA(1.2 mL、15 mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度で5時間の間攪拌し、1時間および4時間の間隔でさらなるTFA(5当量)を導入した。次いで、得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、半純粋な表題化合物を得た。半純粋な物質をDCM/ヘキサン(1:10)で粉碎して、表題化合物(435 mg、収率51%)を得た。MS(apci)m/z = 554.2 (M+H)。

40

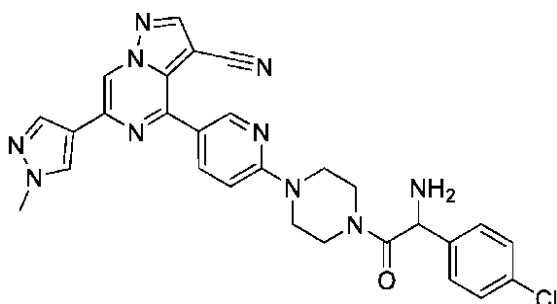
【1076】

実施例 61

50

【1077】

【化205】



10

【1078】

4-(6-(4-(2-amino-2-(4-chlorophenyl)acetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile

【1079】

ステップ1: tert-ブチル(1-(4-chlorophenyl)-2-(4-(5-(3-shiano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoethyl)カルバメートの調製。無水DCM(0.6 mL)中の6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩(実施例8; 60 mg、0.12 mmol)、(S)-2-(tert-butoxycarbonyl)amino-2-(4-chlorophenyl)acetic acid (34 mg、0.12 mmol)、およびHATU (137 mg、0.36 mmol)の懸濁液を、4-methylmorpholine (40 μL、0.36 mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、濾過した。得られた濾液をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として5~95%の水:ACNを使用する)にかけて、表題化合物(72 mg、収率92%)をきれいに得た。MS (apci) m/z = 653.3 (M+H)。

20

【1080】

ステップ2: 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-chlorophenyl)acetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrileの調製。DCM(1.1 mL)中のtert-ブチル(1-(4-chlorophenyl)-2-(4-(5-(3-shiano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoethyl)カルバメート(ステップ1; 72 mg、0.11 mmol)の溶液を、TFA (85 μL、1.1 mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で3時間攪拌し、続いて、真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、半純粋な表題化合物を得た。半純粋な物質をDCM/ヘキサン(1:10)で粉砕して、表題化合物(37 mg、収率61%)を得た。MS (apci) m/z = 553.2 (M+H)。

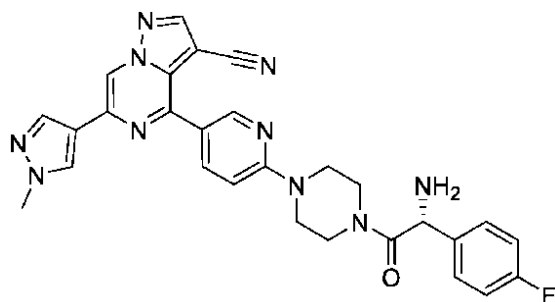
40

【1081】

実施例62

【1082】

【化 2 0 6】



10

【1083】

(R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorophenyl)acetyl) piperazine-1-yl) pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazin-3-carbonitrile

【1084】

ステップ1: tert-butyl (R)-((2-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazin-4-yl) pyridin-2-yl) piperazine-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl) carbamate) の調製。無水DCM (7.0 μL) 中の6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazine-1-yl) pyridin-3-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazin-3-carbonitrile 二塩酸塩 (実施例8; 50 mg、0.11 mmol)、(R)-2-((tert-butoxycarbonyl) amino)-2-(4-fluorophenyl) acetic acid (29 mg、0.11 mmol)、およびHATU (50 mg、0.13 mmol) の混合物を、DIEA (19 μL、0.11 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0.1%のNH₄OHを含む0~10%のCHCl₃/MeOHを使用する) によって精製して、表題化合物 (75 mg、定量的収率) を得、それをステップ2で直接使用した。MS (apci) m/z = 537.2 (M+H)。

20

【1085】

ステップ2: (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorophenyl)acetyl) piperazine-1-yl) pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazin-3-carbonitrile の調製。DCM (236 μL) 中の tert-butyl (R)-((2-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazin-4-yl) pyridin-2-yl) piperazine-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl) carbamate (ステップ1; 75 mg、0.12 mmol) の溶液を、TFA (91 μL、1.2 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した後、さらなるTFA (10当量) を導入した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0.1%のNH₄OHを含む0~10%のCHCl₃/MeOHを使用する) によって精製して、表題化合物 (37 mg、収率59%) を得た。MS (apci) m/z = 537.2 (M+H)。

30

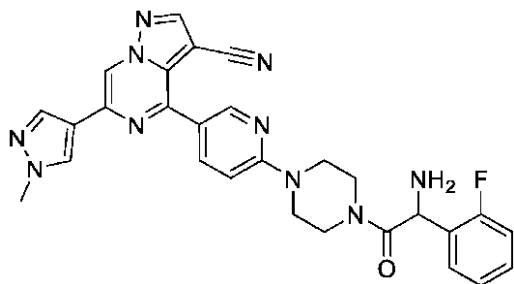
40

【1086】

実施例63

【1087】

【化 2 0 7】



10

【1 0 8 8】

4-((6-((4-((2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1 0 8 9】

ステップ1: tert-ブチル(2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル)カルバメートの調製。無水DCM(1.3mL)中の6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例8;100mg、0.259mmol)、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)酢酸(中間体R2;69.9mg、0.259mmol)、およびHATU(296mg、0.778mmol)の混合物を、DIEA(181μL、1.04mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、その後の使用に十分な純度で表題化合物(165mg、定量的収率)を得た。MS(apci)m/z=637.3(M+H)。

20

30

【1 0 9 0】

ステップ2: 4-((6-((4-((2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。tert-ブチル(2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル)カルバメート(ステップ1;165mg、0.259mmol)を、1:1のTFA:DCM(2.6mL)中に溶解した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、半純粋な表題化合物を得た。半純粋な物質をDCM/ヘキサン(1:10)で粉碎して、表題化合物(46.5mg、収率33.4%)を得た。MS(apci)m/z=537.2(M+H)。

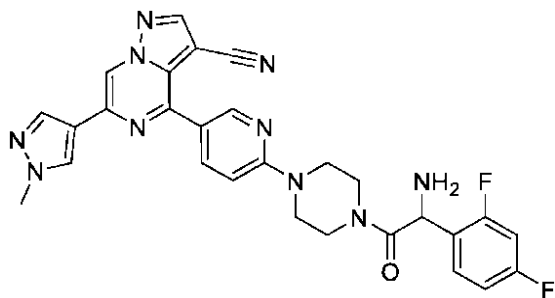
40

【1 0 9 1】

実施例64

【1 0 9 2】

【化 208】



10

【1093】

4-(6-(4-(2-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1094】

ステップ1: tert-ブチル(2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル)カルバメートの調製。無水DCM(1.3 mL)中の6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例8; 100 mg、0.259 mmol)、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸(中間体R3; 74.5 mg、0.259 mmol)、およびHATU(296 mg、0.778 mmol)の混合物を、DIEA(181 μL、1.04 mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、その後の使用に十分な純度で表題化合物(170 mg、定量的収率)を得た。MS (apci) m/z = 655.3 (M+H)。

20

【1095】

ステップ2: 4-(6-(4-(2-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。粗tert-ブチル(2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル)カルバメート(ステップ1; 170 mg、0.260 mmol)を、1:1のTFA:DCM(2.6 mL)中に溶解した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む水中5~95%のACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、半純粋な表題化合物を得た。半純粋な物質をDCM/ヘキサン(1:10)で粉碎して、表題化合物(89 mg、収率62%)を得た。MS (apci) m/z = 555.2 (M+H)。

30

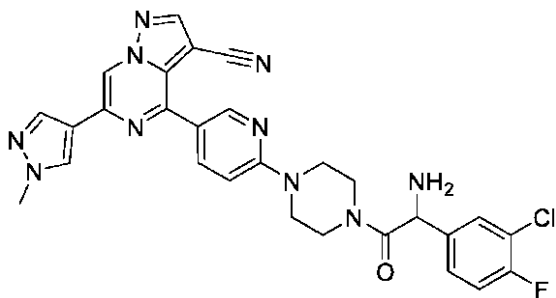
40

【1096】

実施例65

【1097】

【化 209】



10

【1098】

4-(6-(4-(2-アミノ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1099】

ステップ1: tert-ブチル(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチル)カルバメートの調製。無水DCM(2.2 mL)中の6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩(実施例8; 200 mg、0.436 mmol)、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸(中間体R4; 133 mg、0.436 mmol)、およびHATU(498 mg、1.31 mmol)の混合物を、DIEA(76.2 μL、0.436 mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、所望の化合物(293 mg、定量的収率)を得た。MS(apci)m/z = 571.2 (M+H)。

20

【1100】

ステップ2: 4-(6-(4-(2-アミノ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。DCM(4.4 mL)中のtert-ブチル(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチル)カルバメート(ステップ1; 293 mg、0.437 mmol)の溶液を、TFA(336 μL、4.37 mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌した後に、次いで、さらなるTFA(10当量)を添加した。反応混合物を周囲温度でさらに2時間攪拌し、周囲温度で最初のさらなる1時間の攪拌後にさらなるTFA(2 mL)を導入した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。単離された固体をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のNH₄OHを含む0~10%のDCM/MeOHを使用する)により再精製し、所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣をDCM/MeOH(1:10)で粉碎し、溶媒を真空中で除去して、表題化合物(152 mg、収率61%)を得た。MS(apci)m/z = 571.2 (M+H)。

30

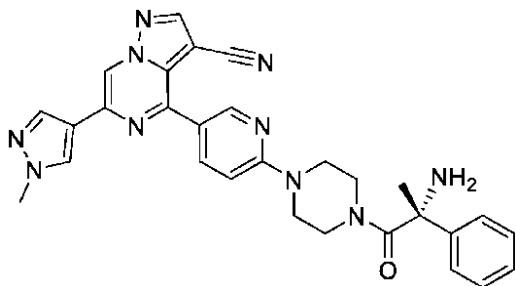
40

【1101】

実施例66

【1102】

【化 2 1 0】



10

【1 1 0 3】

(R)-4-(6-(4-(2-amino-2-phenylpropanoyl) piperazine-1-yl) pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile

【1 1 0 4】

ステップ1: tert-ブチル (R)- (1- (4- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -1-オキソ-2-フェニルプロパン-2-イル) カルバメートの調製。無水DCM (1.6 mL) 中の6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル (実施例8; 60 mg、0.16 mmol)、(R)-2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-フェニルプロパン酸 (41 mg、0.16 mmol)、およびHATU (71 mg、0.19 mmol) の混合物を、DIEA (82 μ L、0.47 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。得られた懸濁液を真空中で濃縮して、その後の使用に十分な純度で表題化合物 (98 mg、収率99%) を得た。MS (apci) m/z = 633.3 (M+H)。

20

【1 1 0 5】

ステップ2: (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-phenylpropanoyl) piperazine-1-yl) pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile の調製。1:1のTFA:DCM (155 μ L) 中のtert-ブチル (R)- (1- (4- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -1-オキソ-2-フェニルプロパン-2-イル) カルバメート (ステップ1; 98 mg、0.15 mmol) の溶液を、周囲温度で一晩攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃ (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、半純粋な化合物 (79 mg、収率96%) を得、それはさらなる精製をすることなく続けられた。MS (apci) m/z = 533.2 (M+H)。

30

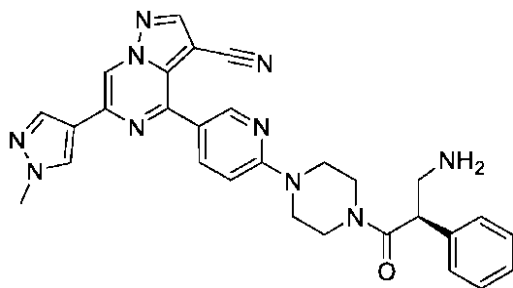
40

【1 1 0 6】

実施例67

【1 1 0 7】

【化 2 1 1】



10

【1108】

(R)-4-(6-(4-(3-amino-2-phenylpropionyl) piperazine-1-yl) pyridine-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazine-3-carbonitrile

【1109】

ステップ1: tert-butyl (R)-((3-((4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazine-4-yl) pyridine-2-yl) piperazine-1-yl)-3-oxo-2-phenylpropyl) carbamate) of the preparation. Anhydrous DCM (519 μ L) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazine-1-yl) pyridine-3-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazine-3-carbonitrile (Example 8; 40 mg, 0.10 mmol), (R)-3-(Boc-amino)-2-phenylpropionic acid (28 mg, 0.10 mmol), and HATU (118 mg, 0.31 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by silica chromatography (eluent: 0.1% NH₄OH in DCM/MeOH) to give the compound (78 mg, quantitative yield). MS (apci) m/z = 633.3 (M+H).

20

【1110】

ステップ2: (R)-4-(6-(4-(3-amino-2-phenylpropionyl) piperazine-1-yl) pyridine-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazine-3-carbonitrile of the preparation. DCM (7.0 mL) of (R)-((3-((4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyrazine-4-yl) pyridine-2-yl) piperazine-1-yl)-3-oxo-2-phenylpropyl) carbamate) (Step 1; 78 mg, 0.12 mmol) was added. TFA (95 μ L, 1.2 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified by silica chromatography (eluent: 0~10% DCM/MeOH) to give the compound (54 mg, 82% yield). MS (apci) m/z = 533.3 (M+H).

30

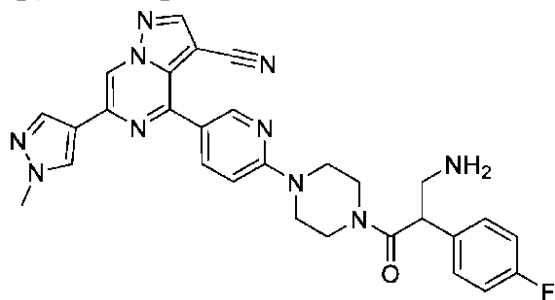
40

【1111】

実施例 68

【1112】

【化 2 1 2】



10

【1 1 1 3】

4-((6-((4-((3-aminopropyl)carbamoyl)phenyl)amino)phenyl)pyridin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyrazole

【1 1 1 4】

ステップ1: tert-ブチル(3-((4-((5-((3-cyano-6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrazole-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile (実施例8; 100 mg, 0.259 mmol), 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((4-fluorophenyl)propanoic acid (73.5 mg, 0.259 mmol), および HATU (296 mg, 0.778 mmol) の混合物を、DIEA (181 μL, 1.04 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、その後の使用に十分な純度で表題化合物 (169 mg, 定量的収率) を得た。MS (apci) m/z = 651.3 (M+H)。

20

【1 1 1 5】

ステップ2: 4-((6-((4-((3-aminopropyl)carbamoyl)phenyl)propanoyl)pyrazole-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile の調製。DCM (2.6 mL) 中の tert-ブチル(3-((4-((5-((3-cyano-6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrazole-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitrile (ステップ1; 169 mg, 0.260 mmol) の溶液を、TFA (0.2 mL, 2.60 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃ (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、半純粋な表題化合物を得た。半純粋な物質をDCM/ヘキサン (1:10) で粉碎して、表題化合物 (143 mg, 定量的収率) を得た。MS (apci) m/z = 551.3 (M+H)。

30

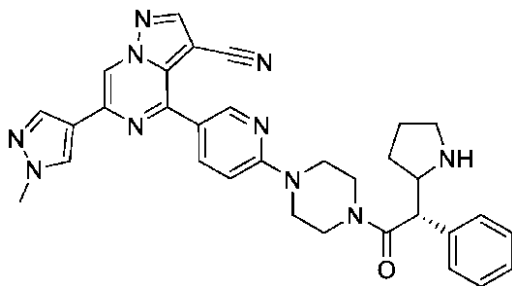
40

【1 1 1 6】

実施例 69

【1 1 1 7】

【化 2 1 3】



10

【1 1 1 8】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-((2S)-2-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1 1 1 9】

ステップ1: tert-ブチル 2-((S)-2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート)の調製。無水DCM(7.0 mL)中の6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例8; 275.0 mg、0.7135 mmol)の懸濁液を、(2S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-フェニル酢酸(中間体R5; 239.7 mg、0.7848 mmol)、HATU(298.4 mg、0.7848 mmol)、およびDIEA(497 μL、2.85 mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。得られた溶液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として5~95%のDCM:アセトンを使用する)によって精製して、表題化合物を得、それをステップ2で直接使用した。MS(apci)m/z=573.3(M+H)。

20

【1 1 2 0】

ステップ2: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-((2S)-2-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。1:1のTFA:DCM(7.0 mL)中のtert-ブチル 2-((S)-2-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(ステップ1; 0.713 mmol)の溶液を、周囲温度で30分間攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(250.0 mg、収率61%)を約97%の単一エナンチオマーとしてきれいに得た。MS(apci)m/z=573.3(M+H)。

30

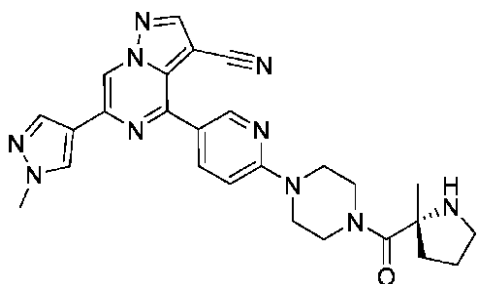
40

【1 1 2 1】

実施例70

【1 1 2 2】

【化 2 1 4】



10

【1 1 2 3】

(R)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(2-methylpyrrolidin-2-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-3-yl)pyridin-3-yl pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl carbonyl piperazine-1-yl pyridin-3-yl pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl carbonyl nitrile

【1 1 2 4】

ステップ1: tert-butyl (R)-2-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carbonyl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxylateの調製。無水DCM (545 μ L) 中の6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazine-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl carbonyl nitrile二塩酸塩(実施例8; 50 mg、0.11 mmol)、R-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic acid (25 mg、0.11 mmol)、およびHATU (124 mg、0.33 mmol)の混合物を、DIEA (19 μ L、0.11 mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~2%のNH₄OHを含む0~20%のDCM:MeOHを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮し、DCM/ヘキサン(1:10)で粉砕して、表題化合物(65 mg、定量的収率)を得、それをステップ2で直接使用した。MS (apci) m/z = 597.3 (M+H)。

20

30

【1 1 2 5】

ステップ2: (R)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(2-methylpyrrolidin-2-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-3-yl)pyridin-3-yl pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl carbonyl nitrileの調製。1:1のTFA:DCM (1.2 mL) 中のtert-butyl (R)-2-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carbonyl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate (ステップ1; 65 mg、0.11 mmol)を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃(aq)でクエンチし、次いで、水および食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、シリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~2%のNH₄OHを含む0~20%のDCM:MeOH)を使用して再精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、真空中で濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン1:10)で粉砕し、真空中で乾燥させて、表題化合物(15 mg、収率28%)をきれいに得た。MS (apci) m/z = 497.3 (M+H)。

40

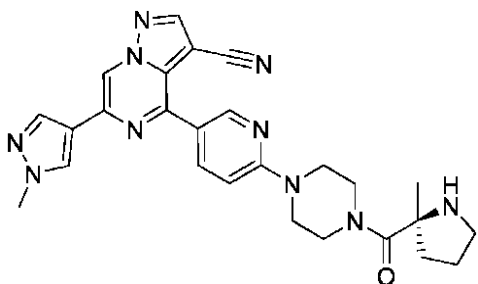
【1 1 2 6】

実施例 7 1

【1 1 2 7】

50

【化 2 1 5】



10

【1 1 2 8】

(S)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(2-methylpyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)pyridin-3-yl)pyridin-3-yl pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-yl carbonyl nitrile

【1 1 2 9】

ステップ1: tert-butyl (S)-2-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazole [1, 5-a] pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyridin-1-yl)pyridin-1-yl carbonyl nitrile of the preparation. Anhydrous DCM (545 μ L) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(pyridin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-yl carbonyl nitrile dihydrochloride (Example 8; 50 mg, 0.11 mmol), (S)-1-(tert-butyl)-2-methylpyrrolidin-2-yl carbonyl nitrile (25 mg, 0.11 mmol), and HATU (124 mg, 0.33 mmol) of the mixture, DIEA (76 μ L, 0.44 mmol) was treated. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, DMF (1 mL) and further DIEA (76 μ L, 0.44 mmol) was added, the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was filtered, the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by silica chromatography (gradient elution with 0~1% NH_4OH in 0~20% DCM:MeOH) to give the desired product. The product was concentrated, DCM/hexane (1:10) was added, the mixture was crushed, concentrated under vacuum, and the product (65 mg, quantitative yield) was obtained. MS (apci) m/z = 597.3 (M+H). 20 30

【1 1 3 0】

ステップ2: (S)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(2-methylpyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-yl carbonyl nitrile of the preparation. DCM (1.1 mL) of tert-butyl (S)-2-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazole [1, 5-a] pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyridin-1-yl)pyridin-1-yl carbonyl nitrile (Step 1; 65 mg, 0.11 mmol) of the solution, TFA (84 μ L, 1.1 mmol) was treated, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was purified by C18 reverse phase chromatography (gradient elution with 0.1% TFA in 5~95% water:ACN) to give the desired product. The product was concentrated, 4:1 DCM:iPrOH was added, the mixture was dried, saturated NaHCO_3 (aq) and food salt water were successively washed. The organic extract was dried with anhydrous Na_2SO_4 (s), filtered, concentrated under vacuum. The residue was purified by DCM/hexane (1:10) to give the product (17 mg, 31% yield). MS (apci) m/z = 497.3 (M+H). 40

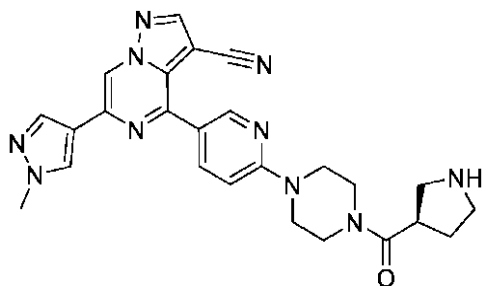
【1 1 3 1】

実施例 7 2

【1 1 3 2】

50

【化 2 1 6】



10

【1 1 3 3】

(R)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(pyrrolidin-3-carbonyl) piperazine-1-yl) pyridin-3-yl) pyrazolo [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile

【1 1 3 4】

ステップ1: tert-butyl (R)-3-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazolo [1, 5-a] pyridin-4-yl) pyridin-2-yl) piperazine-1-carbonyl) pyrrolidin-1-carboxylate の調製。無水DCM (2.1 mL) 中の6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazine-1-yl) pyridin-3-yl) pyrazolo [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile 二塩酸塩 (実施例8; 195 mg、0.425 mmol)、(R)-1-(tert-butoxycarbonyl) pyrrolidin-3-carboxylic acid (91.6 mg、0.425 mmol)、およびHATU (485 mg、1.28 mmol) の混合物を、DIEA (73.4 μ L、0.425 mmol) で処理した。周囲温度で2時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0~1%のNH₄OHを含む0~10%のDCM: MeOHを使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮し、DCM/ヘキサン (1:10) で粉砕し、真空中で1時間乾燥させて、表題化合物 (248 mg、定量的収率) を得、それをステップ2で直接使用した。MS (apci) m/z = 583.3 (M+H)。

20

30

【1 1 3 5】

ステップ2: (R)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(pyrrolidin-3-carbonyl) piperazine-1-yl) pyridin-3-yl) pyrazolo [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile の調製。DCM (4.3 mL) 中の tert-butyl (R)-3-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazolo [1, 5-a] pyridin-4-yl) pyridin-2-yl) piperazine-1-carbonyl) pyrrolidin-1-carboxylate (ステップ1; 248 mg、0.426 mmol) の溶液を、TFA (328 μ L、4.26 mmol) で処理し、周囲温度で45分間撹拌した。さらなるTFA (328 μ L、4.26 mmol) を導入し、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をC18逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水: ACNを使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM: iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃ (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン (1:10) で粉砕し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (39.1 mg、収率19%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 483.2 (M+H)。

40

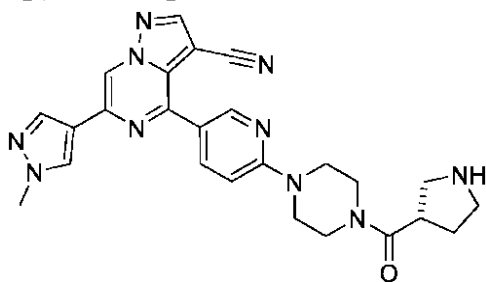
【1 1 3 6】

実施例73

【1 1 3 7】

50

【化 2 1 7】



10

【1 1 3 8】

(S)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(pyrrolidin-3-carbonyl) piperazin-1-yl) pyridin-3-yl) pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile

【1 1 3 9】

ステップ1: tert-butyl (S)-3-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyridin-4-yl) pyridin-2-yl) piperazin-1-carbonyl) pyrrolidine-1-carboxylate の調製。無水DCM (545 μ L) 中の6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(piperazin-1-yl) pyridin-3-yl) pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile 二塩酸塩 (実施例8; 50 mg, 0.11 mmol)、(S)-1-(tert-butoxycarbonyl) pyrrolidine-3-carboxylic acid (23 mg, 0.11 mmol)、およびHATU (124 mg, 0.33 mmol) の混合物を、DIEA (76 μ L, 0.44 mmol) で処理した。周囲温度で3時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0~1%のNH₄OHを含む (0~20%のDCM: MeOHを使用する)) によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮し、DCM/ヘキサン (1:10) で粉砕し、真空中で1時間乾燥させて、表題化合物 (64 mg、定量的収率) を得、それをステップ2で直接使用した。MS (apci) m/z = 583.3 (M+H)。

20

【1 1 4 0】

ステップ2: (S)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(4-(pyrrolidin-3-carbonyl) piperazin-1-yl) pyridin-3-yl) pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrile の調製。DCM (1.1 mL) 中のtert-butyl (S)-3-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrazole [1, 5-a] pyridin-4-yl) pyridin-2-yl) piperazin-1-carbonyl) pyrrolidine-1-carboxylate (ステップ1; 64 mg, 0.11 mmol) の溶液を、TFA (85 μ L, 1.1 mmol) で処理し、次いで、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を4:1のDCM: iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃ (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン (1:10) で粉砕し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (48 mg、収率91%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 483.3 (M+H)。

30

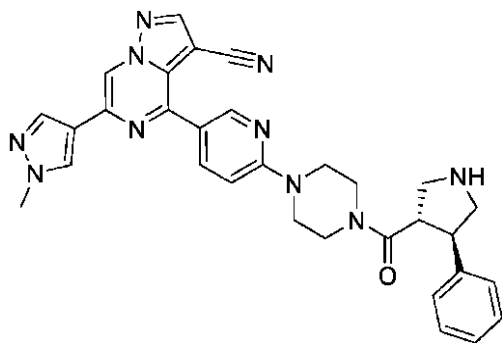
40

【1 1 4 1】

実施例74

【1 1 4 2】

【化 2 1 8】



10

【1 1 4 3】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(トランス-(±))-4-フェニルピロリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

ステップ1: tert-ブチル-トランス-(±)-3-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートの調製。無水DCM(2.2 mL)中の6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩(実施例8; 200 mg、0.436 mmol)、トランス-(±)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピロリジン-3-カルボン酸(127 mg、0.436 mmol)、およびHATU(498 mg、1.31 mmol)の混合物を、DIEA(76.2 μL、0.436 mmol)で処理した。周囲温度で3時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~20%のDCM:MeOHを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮し、DCM/ヘキサン(1:10)で粉砕し、真空中で1時間乾燥させて、表題化合物(287 mg、定量的収率)を得、それをステップ2で直接使用した。MS(m/z)=659.3(M+H)。

20

30

ステップ2: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(トランス-(±))-4-フェニルピロリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。DCM(4.4 mL)中のtert-ブチル-トランス-(±)-3-(4-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート(ステップ1; 287 mg、0.436 mmol)の溶液を、TFA(336 μL、4.36 mmol)で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)、水、および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン(1:10)で粉砕し、一晩真空中で乾燥させて、表題化合物(242 mg、収率99%)をきれいに得た。MS(m/z)=559.3(M+H)。

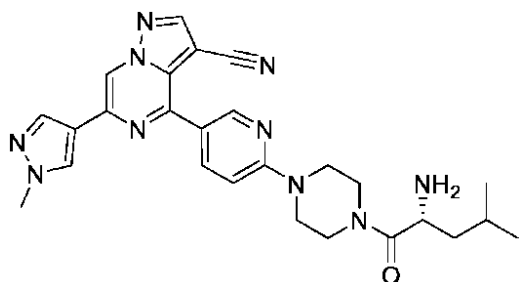
40

【1 1 4 4】

実施例75

【1 1 4 5】

【化 2 1 9】



10

【1 1 4 6】

4-(6-(4-(D-rosiglitazone-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile

【1 1 4 7】

ステップ1: tert-ブチル(R)-(1-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrazolin-1-yl)-4-methyl-1-oxo-5-pentan-2-yl)carbamateの調製。無水DCM(4 mL)中の6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(6-(pyrazolin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrile二塩酸塩(実施例8; 55 mg、0.120 mmol)、HATU(54.8 mg、0.144 mmol)、および2(tert-ブトキシカルボニル)-D-ロイシン(30.5 mg、0.132 mmol)の混合物を、DIEA(83.6 μL、0.480 mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度で3日間攪拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液としてヘキサン中30~100%の酢酸エチルを使用する)によって直接精製して、表題化合物(70 mg、収率97%)を得た。MS(apci)m/z=599.3(M+H)。

20

【1 1 4 8】

ステップ2: 4-(6-(4-(D-rosiglitazone-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrileの調製。tert-ブチル(R)-(1-(4-(5-(3-cyano-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrazolin-1-yl)-4-methyl-1-oxo-5-pentan-2-yl)carbamate(ステップ1; 0.070 g、0.12 mmol)の溶液を、DCM(4 mL)中に溶解し、TFA(2 mL)で処理した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む水中5~95%のACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(43 mg、収率74%)を得た。MS(apci)m/z=499.3(M+H)。

30

40

【1 1 4 9】

実施例76

【1 1 5 0】

CN[C@@H](C)C(=O)N1CCN(CC1)c2ccc3nc4c(ncn4C#N)cc5c3nc6c(ncn6C)cc5

【 1 1 5 1 】

【 1 1 5 2 】

20

【 1 1 5 3 】

30

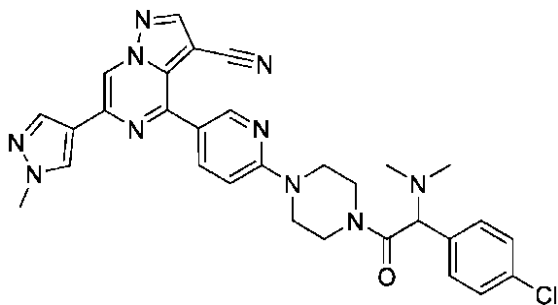
40

【 1 1 5 4 】

实施例 77

【 1 1 5 5 】

【化 2 2 1】



10

【1 1 5 6】

4-((6-((4-((2-((4-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1 1 5 7】

乾燥DCM(669 μ L)中の4-((6-((4-((4-((2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例61; 37mg、0.067mmol)およびホルムアルデヒド(20 μ L、0.27mmol)の溶液を、NaBH(AcO)₃(132mg、0.502mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0.1%のTFAを含む5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1のDCM:iPrOHで希釈し、飽和NaHCO₃(aq)、水、および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン(1:10)で粉砕し、真空中で乾燥させて、表題化合物(27.2mg、収率70%)をきれいに得た。MS(apci)m/z=581.2(M+H)。

20

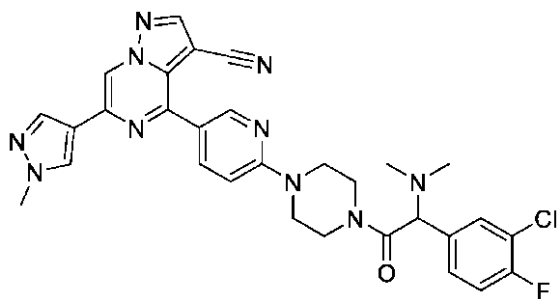
【1 1 5 8】

実施例78

30

【1 1 5 9】

【化 2 2 2】



40

【1 1 6 0】

4-((6-((4-((2-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1 1 6 1】

乾燥DCM(2.66mL)中の4-((6-((4-((2-アミノ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例65; 152mg、0.266mmol)およびホルムアルデヒド(79.3 μ L、1.0

50

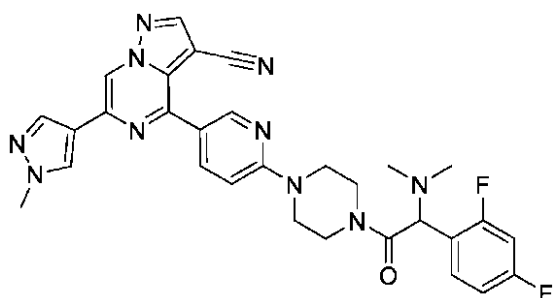
6 mmol) の溶液を、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (282 mg、1.33 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1% の TFA を含む 5~95% の水: ACN を使用する) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を組み合わせ、真空中で濃縮し、DCM 中に懸濁し、飽和 NaHCO_3 (aq)、水、および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (74.3 mg、収率 47%) をきれいに得た。MS (apci) $m/z = 599.2$ (M+H)。

【1162】

実施例 79

【1163】

【化 223】



10

20

【1164】

4-(6-(4-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1165】

乾燥 DCM (1.6 mL) 中の 4-(6-(4-(2-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (実施例 64; 89 mg、0.16 mmol) およびホルムアルデヒド (48 μL 、0.64 mmol) の溶液を、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (170 mg、0.802 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1% の TFA を含む 5~95% の水: ACN を使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1 の DCM: iPrOH で希釈し、飽和 NaHCO_3 (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を DCM/ヘキサン (1:10) で粉砕し、真空中で一晩乾燥させて、表題化合物 (56.2 mg、収率 60%) をきれいに得た。MS (apci) $m/z = 583.3$ (M+H)。

30

【1166】

4-(6-(4-(2-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルを適切なアミン (表に記載される源) で置き換えて、実施例 79 の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表 F 中の化合物を調製し、精製した。LCMS により反応の完了を監視し、それに応じて反応時間、記載されている場合には、ホルムアルデヒドおよび $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ の量を調整した。実施例 79 の合成で使用したものと適切な勾配および遊離塩基抽出シーケンスを使用した同様の C18 逆相クロマトグラフィーの後、表題化合物をきれいに単離した。

40

【表 1 2 - 1】

表F

実施 例番 号	出発物 質	構造	化学名	MS(apci) m/z
8 0	実施例 6 3		4 (6 (4 (2 (ジメチルアミノ) 2 (2 フルオロフェニル) アセチル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 メチル 1 II ピラゾール 4 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	565.30(M+H)
8 1	実施例 6 6		(R) 4 (6 (4 (2 (ジメチルアミノ) 2 フェニルプロパノイル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 メチル 1 II ピラゾール 4 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	561.30(M+H)
8 2	実施例 6 8		4 (6 (4 (3 (ジメチルアミノ) 2 (4 フルオロフェニル) プロパノイル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 メチル 1 II ピラゾール 4 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	579.30(M+H)
8 3	実施例 6 9		6 (1 メチル 1 II ピラゾール 4 イル) 4 (6 (4 (2 S) 2 (1 メチルピロリジン 2 イル) 2 フェニルアセチル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	587.30(M+H)

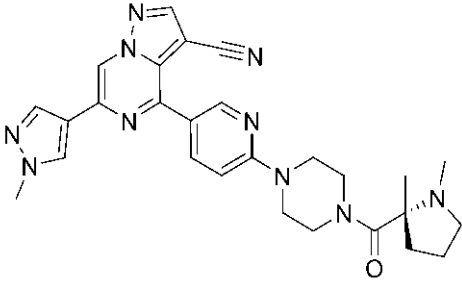
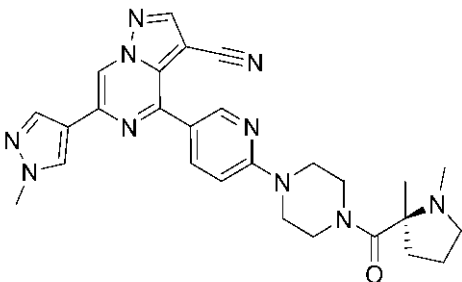
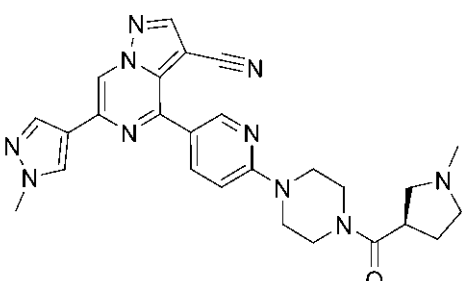
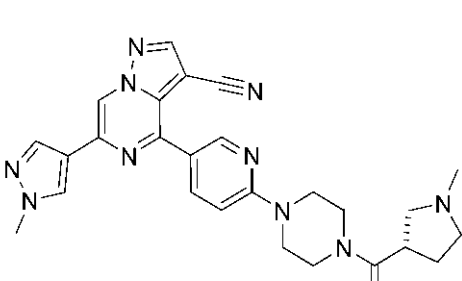
10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

実施例番号	出発物質	構造	化学名	MS(apci)m/z
8 4	実施例 7 0		(R) 4 (6 (4 (1, 2 ジメチルピロリジン 2 カルボニル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 メチル 1H ピラゾール 4 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	511.30(M+H)
8 5	実施例 7 1		(S) 4 (6 (4 (1, 2 ジメチルピロリジン 2 カルボニル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) 6 (1 メチル 1H ピラゾール 4 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	511.30(M+H)
8 6	実施例 7 2		(R) 6 (1 メチル 1H ピラゾール 4 イル) 4 (6 (4 (1 メチルピロリジン 3 カルボニル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	497.30(M+H)
8 7	実施例 7 3		(S) 6 (1 メチル 1H ピラゾール 4 イル) 4 (6 (4 (1 メチルピロリジン 3 カルボニル) ピペラジン 1 イル) ピリジン 3 イル) ピラゾロ [1, 5 a] ピラジン 3 カルボニトリル	497.30(M+H)
8 8	実施例 7 4		6 (1 メチル 1H ピラゾール 4 イル) 4 (6 (4 ((ト	573.20(M+H)

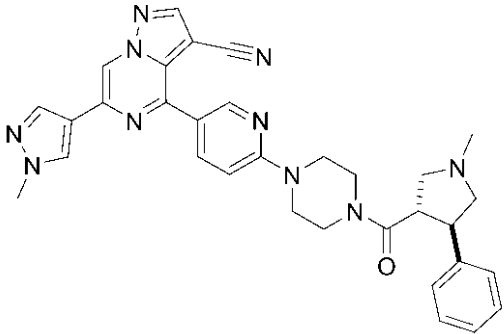
10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

実施 例番 号	出発物 質	構造	化学名	MS(apci)m/z
			ランス (±) 4 フェニルピロリジン 3 カルボニル) ピペラジ ン 1 イル) ピリジン 3 イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジ ン 3 カルボニトリ ル	

*この反応では、10 当量のホルムアルデヒドおよび 5 当量の NaBH(AcO)₃ を使用した。

**この反応では、5 当量のホルムアルデヒドおよび 5 当量の NaBH(AcO)₃ を使用し、この実施例では粉碎を省いた。

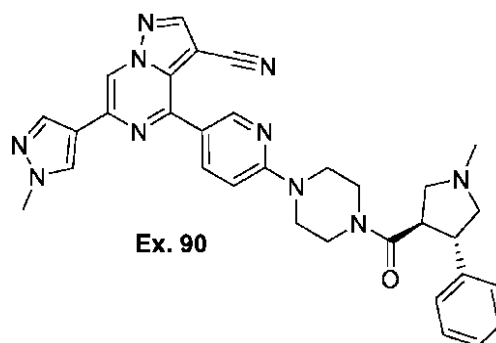
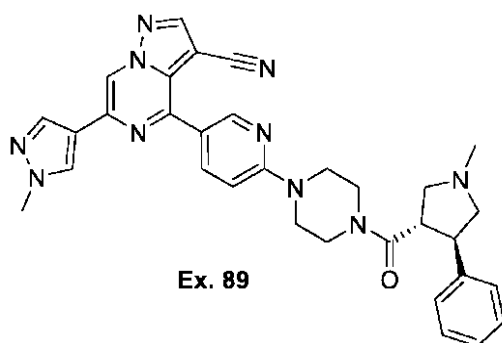
【1 1 6 7】

実施例 8 9 および 9 0

【1 1 6 8】

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (6 - (4 - ((3 S, 4 R) - 1 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル (実施例 8 9) および 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (6 - (4 - ((3 R, 4 S) - 1 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル (実施例 9 0)

【化 2 2 4】



【1 1 6 9】

ラセミ体 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (6 - (4 - ((トランス - (±) - 4 - フェニルピロリジン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル (実施例 8 8 ; 1 4 2 m g、0 . 2 5 m m o l) の溶液を、A : 2 8 % (メタノール : イソプロピルアルコール : ジエチルアミン [8 0 : 2 0 : 1]) および B : 7 2 % (超臨界二酸化炭素) からなるアイソクラティック移動相を利用する超臨界流体クロマトグラフィー (S F C) によって、それぞれのエナンチオマーに分離し、4 m L / 分の流速で、固定相 O D - H カラム (Chiral Technology, Inc. ; セルロース - α - D 1 - 4 グルコース (トリス [3, 5 - ジメチルフェニルカルバメート]) ; 4 . 6 m m × 2 5 0 m m、5 u) を達成した。注射およびクロマトグラフィーは、2 2 0 n m および 2 5 4 n m の固定波長 UV で監視した。各エナンチオマーを含む画分を単離し、真空中で独立し

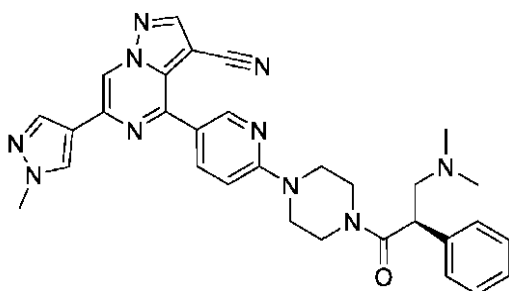
て濃縮して、2つの表題化合物をきれいに得た：ピーク1、実施例89：6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(3S, 4R)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル。MS (apci) m/z = 572.3 (M+H)。ピーク2、実施例90：6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(3R, 4S)-1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル。MS (apci) m/z = 572.3 (M+H)。

【1170】

実施例91

【1171】

【化225】



【1172】

(R)-4-(6-(4-(3-(ジメチルアミノ)-2-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1173】

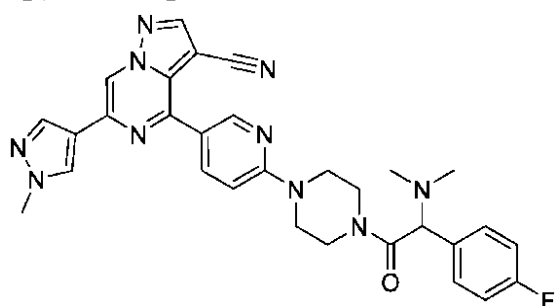
乾燥DCM(0.81mL)中の(R)-4-(6-(4-(3-アミノ-2-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例67; 43mg、0.081mmol)およびホルムアルデヒド(22μL、0.81mmol)の溶液を、NaBH(AcO)₃(86mg、0.40mmol)で処理した。混合物を一晩攪拌した後、さらなるホルムアルデヒド(22μL、0.81mmol)およびNaBH(AcO)₃(86mg、0.40mmol)を添加し、反応物を再度周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~1%のNH₄OHを含む0~10%のCHCl₃:MeOHを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で濃縮し、DCM/ヘキサン(1:10)で粉砕して、表題化合物(11.6mg、収率26%)をきれいに得た。MS (apci) m/z = 561.3 (M+H)。

【1174】

実施例92

【1175】

【化226】



10

20

30

40

50

【1176】

(4-(6-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1177】

(R)-4-(6-(4-(3-アミノ-2-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリルを、(R)-4-(6-(4-(2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例62)で置き換えて、実施例91に記載したものと同様の手順を用いて、表題化合物を調製し、精製した。MS (apci) m/z = 565.3 (M+H)。

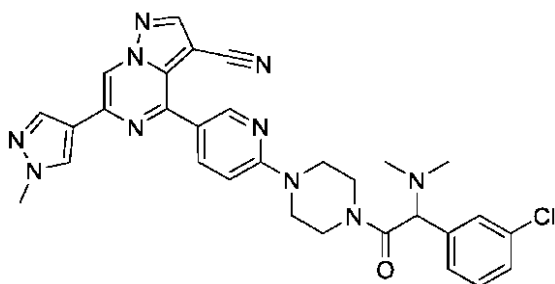
10

【1178】

実施例93

【1179】

【化227】



20

【1180】

4-(6-(4-(2-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

30

【1181】

1:1のDCM:MeOH(8mL)中の4-(6-(4-(2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例60; 430mg, 0.778mmol)およびホルムアルデヒド(232μL, 3.11mmol)の溶液を、NaBH(AcO)₃(824mg, 3.89mmol)で処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、得られた懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。続いて残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として5~95%の水:ACNを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で濃縮し、DCM/ヘキサン(1:10)で粉碎し、次いで、真空中で5日間再度乾燥させて、表題化合物(154mg、収率34%)をきれいに得た。MS (apci) m/z = 581.2 (M+H)。

40

【1182】

実施例94および95

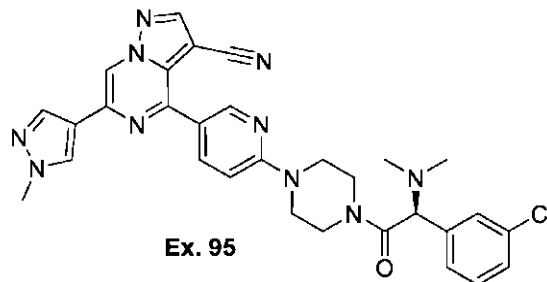
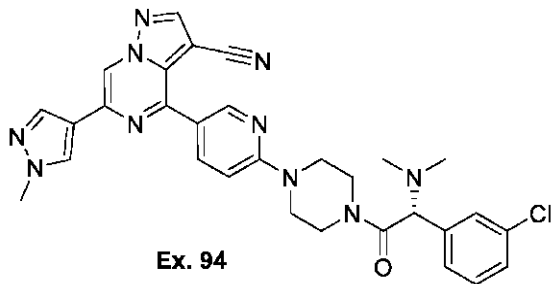
【1183】

(R)-4-(6-(4-(2-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例94)および(S)-4-(6-(4-(2-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミ

50

ノ) アセチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (実施例 95)

【化 2 2 8】



10

【1184】

ラセミ体 4-(6-(4-(2-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (実施例 93; 147 mg、0.260 mmol) の溶液を、A: 28% (メタノール: イソプロピルアルコール: ジエチルアミン [80: 20: 1]) および B: 72% (超臨界二酸化炭素) からなるアイソクラティック移動相を利用する超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) によって、それぞれのエナンチオマーに分離し、4 mL/分の流速で、固定相 (Chiral Technology, Inc.; OD-H カラム (セルロース- α -D-1-4 グルコース (トリス [3, 5-ジメチルフェニルカルバメート]))、4.6 mm $\times$ 250 mm、5 μ m) を達成した。注射およびクロマトグラフィーは、220 nm および 254 nm の固定波長 UV で監視した。

20

【1185】

ピーク 1 のエナンチオマーを含む画分を単離し、真空中で独立して濃縮して、実施例 94: (R)-4-(6-(4-(2-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (14.1 mg、収率 10%) を得た。MS (apci) m/z = 581.3 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.05 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H)、7.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.37 ~ 7.28 (m, 3H)、6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.22 (s, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.71 (m, 7H)、3.41 (m, 1H)、2.32 (s, 6H)。

30

【1186】

ピーク 2 のエナンチオマーを含む画分を組み合わせて、真空中で濃縮したが、不純であることが見出された。この物質を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1% の TFA を含む 5 ~ 95% の水: ACN を使用する) によって再精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて、4:1 の DCM: iPrOH で希釈し、飽和 NaHCO_3 (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を DCM/ヘキサン (1:10) で粉碎し、真空中で一晩乾燥させて、実施例 95: (S)-4-(6-(4-(2-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (12.7 mg、収率 9%) をきれいに得た。MS (apci) m/z = 581.3 (M+H)。

40

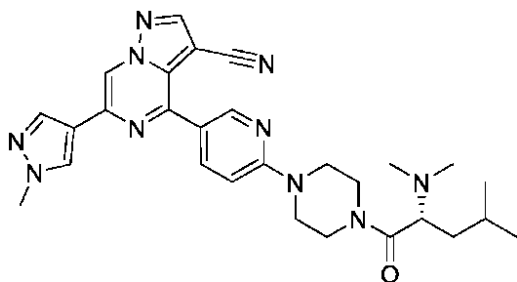
【1187】

50

実施例 96

【1188】

【化229】



10

【1189】

4-((6-((4-((ジメチル-D-ロイシル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1190】

DCM (750 μ L) 中の 4-((6-((4-((D-ロイシル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (実施例 75; 37.4 mg、0.0750 mmol) およびホルムアルデヒド (55.8 μ L、0.750 mmol) の溶液を、NaBH(AcO)₃ (79.5 mg、0.375 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。続いて残渣を C18 逆相クロマトグラフィー (勾配溶出液として 0.1% の TFA を含む 5~95% の水:ACN を使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、4:1 の DCM:iPrOH で希釈し、飽和 NaHCO₃ (aq) および食塩水で逐次的に洗浄した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (21 mg、収率 53%) を得た。MS (apci) m/z = 527.3 (M+H)。

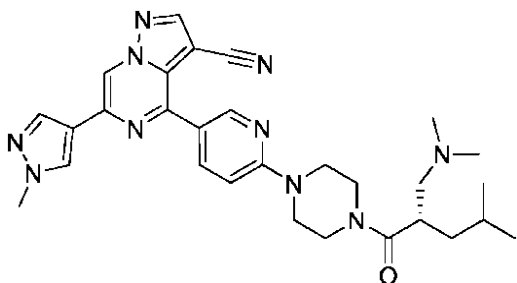
20

【1191】

実施例 97

【1192】

【化230】



40

【1193】

(S)-4-((6-((4-((2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルペンタノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1194】

4-((6-((4-((D-ロイシル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル (実施例 75) を、(S)-4-((6-((4-((2-((アミノメチル)-4-メチルペンタノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メ

50

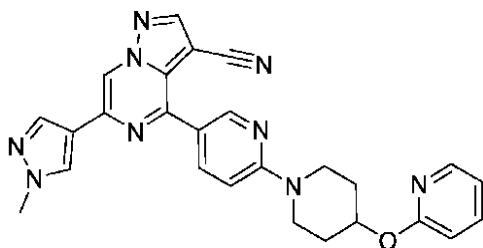
チル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例76)で置き換えて、実施例96に記載したものと同様の手順を用いて、表題化合物を調製し、精製した。MS (apci) m/z = 541.3 (M+H)。

【1195】

実施例98

【1196】

【化231】



10

【1197】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1198】

DMSO (1 mL) 中の4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 52.3 mg、0.208 mmol)の溶液を、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン二塩酸塩(79 mg、0.78 mmol)およびCs₂CO₃ (s) (280 mg、0.858 mmol)で処理し、次いで、60℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、DCM (4倍)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄ (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~100%のヘキサン/EtOAcを使用する)によって精製し、表題化合物(19.7 mg、収率39%)を得た。MS (apci) m/z = 478.2 (M+H)。

20

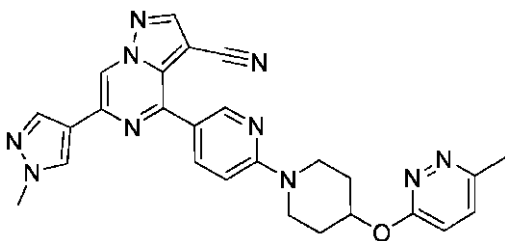
30

【1199】

実施例99

【1200】

【化232】



40

【1201】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1202】

DMSO (1 mL) 中の4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 26.1 mg、0.0817 mmol)の溶液を、3-メチル-6-(ピ

50

ペリジン-4-イルオキシ)ピリダジン(中間体R6; 39.6mg、0.205mmol)およびCs₂CO₃(s)(266mg、0.817mmol)で処理し、次いで、60℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、DCM(4倍)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~100%のヘキサン/EtOAcを使用する)によって精製し、表題化合物(15.5mg、収率33%)を得た。MS(apci)m/z=493.2(M+H)。

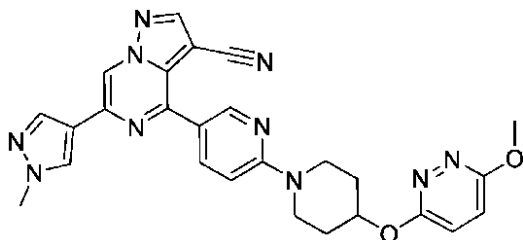
【1203】

実施例100

【1204】

10

【化233】



【1205】

20

4-(6-(4-(6-メトキシピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル

【1206】

1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1207】

DMSO(1mL)中の4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 25.3mg、0.0792mmol)の溶液を、3-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリダジン(中間体R7; 33.2mg、0.159mmol)およびCs₂CO₃(s)(258mg、0.792mmol)で処理し、次いで、60℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、DCM(4倍)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄(s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~100%のヘキサン/EtOAcを使用する)によって精製し、表題化合物(1.9mg、収率4.7%)を得た。MS(apci)m/z=509.2(M+H)。

30

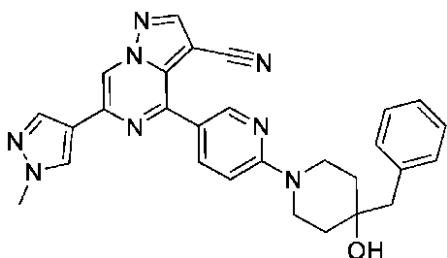
【1208】

実施例101

【1209】

【化234】

40



【1210】

4-(6-(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イ

50

ル) - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジ
ン-3-カルボニトリル

【1211】

DMSO (0.5 mL) 中 4 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル (中間体 P7; 28.5 mg、0.0893 mmol) の溶液を、4-ベンジルピペリジン-4-オール (51.2 mg、0.268 mmol) および Cs_2CO_3 (s) (174 mg、0.536 mmol) で処理し、次いで、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (3倍) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0~100%のヘキサン/EtOAcを使用する) によって精製し、表題化合物 (11.7 mg、収率27%) を得た。MS (apci) $m/z = 491.2$ (M+H)。

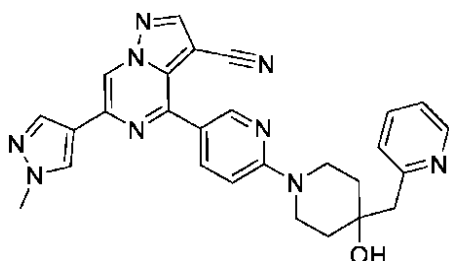
10

【1212】

実施例 102

【1213】

【化235】



20

【1214】

4 - (6 - (4-ヒドロキシ-4 - (ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル

【1215】

DMSO (0.5 mL) 中の 4 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル (中間体 P7; 35.6 mg、0.111 mmol) の溶液を、4 - (ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-オール (64.3 mg、0.334 mmol) および Cs_2CO_3 (s) (218 mg、0.669 mmol) で処理し、次いで、60℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、DCM (3倍) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0~100%のヘキサン/EtOAcを使用する) によって精製し、表題化合物 (29.8 mg、収率45%) を得た。MS (apci) $m/z = 492.2$ (M+H)。

30

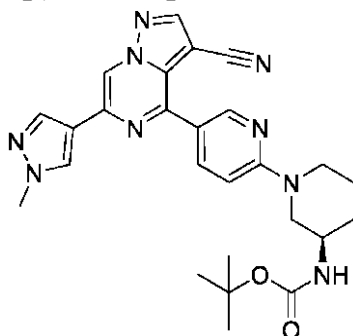
40

【1216】

実施例 103

【1217】

【化 2 3 6】



10

【1 2 1 8】

tert-ブチル (R) - (1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート

【1 2 1 9】

DMA (10 mL) 中の 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル (中間体 P7; 69 mg、0.20 mmol) の溶液を、tert-ブチル (R) - ピペリジン - 3 - イルカルバメート (122 mg、0.609 mmol) および TEA (142 μ L、1.02 mmol) で処理し、次いで、60 °C で 4 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として 0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物 (38.9 mg、収率 36 %) を得た。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。

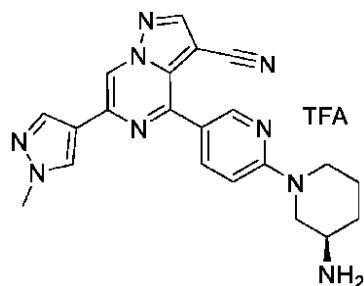
20

【1 2 2 0】

実施例 104

【1 2 2 1】

【化 2 3 7】



30

【1 2 2 2】

(R) - 4 - (6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

40

【1 2 2 3】

DCM (47.4 μ L) 中の tert-ブチル (R) - (1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート (実施例 103; 23.7 mg、0.0474 mmol) の溶液を、TFA (36.5 μ L、0.474 mmol) で滴下処理した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、TFA 塩として表題化合物 (43 mg、収率 74 %) を得た。MS (apci) m/z = 400.1 (M+H)。

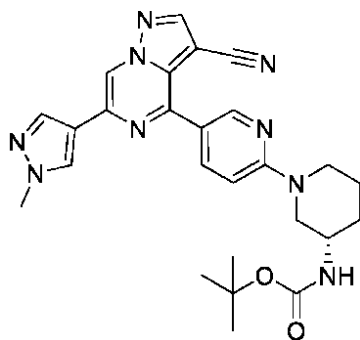
【1 2 2 4】

50

実施例 105

【1225】

【化238】



10

【1226】

tert-ブチル (S) - (1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート

【1227】

DMA (10 mL) 中の 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル (中間体 P7; 64 mg、0.18 mmol) の溶液を、tert-ブチル (S) - ピペリジン - 3 - イルカルバメート (111 mg、0.553 mmol) および TEA (129 μ L、0.922 mmol) で処理し、60 °C で 4 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として 0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物 (74.3 mg、収率 77 %) を得た。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。

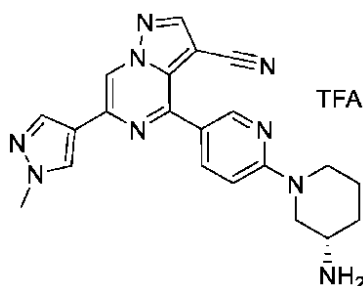
20

【1228】

実施例 106

【1229】

【化239】



30

【1230】

(S) - 4 - (6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

40

【1231】

DCM (85.7 μ L) 中の tert-ブチル (S) - (1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート (実施例 105; 42.8 mg、0.0857 mmol) の溶液を、TFA (66.0 μ L、0.857 mmol) で滴下処理した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、TFA 塩として表題化合物 (43 mg、収率 74 %) を得た。MS (apci) m/z

50

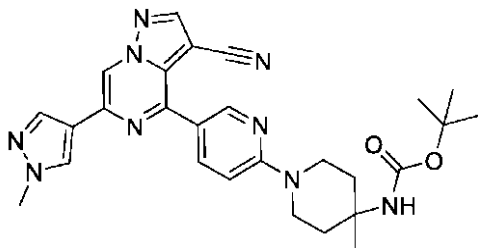
= 400.0 (M+H)。

【1232】

実施例107

【1233】

【化240】



10

【1234】

tert-ブチル (1- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル) カルバメート

【1235】

DMSO (1 mL) 中の 4- (6-フルオロピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル (中間体 P7; 252.1 mg、0.7895 mmol) の溶液を、4- (ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-オール (64.3 mg、0.334 mmol) および Cs_2CO_3 (s) (1.80 g、5.53 mmol) で処理し、次いで、60℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、DCM (4倍) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0~100%のヘキサン/EtOAcを使用する) によって精製し、表題化合物 (271.8 mg、収率62%) を得た。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

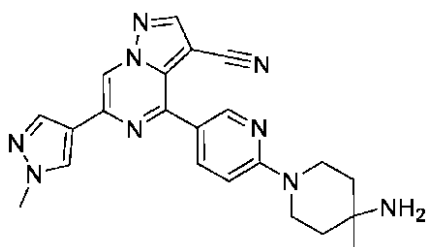
20

【1236】

実施例108

【1237】

【化241】



30

【1238】

4- (6- (4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル

【1239】

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル (1- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル) カルバメート (実施例105; 250 mg、0.487 mmol) の溶液を、TFA (4 mL、0.487 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で4日間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をDCMに

40

50

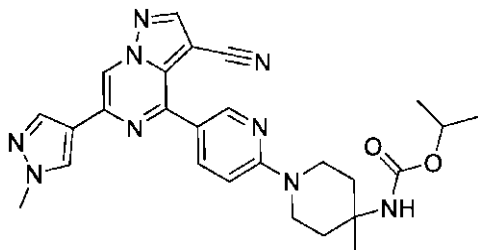
溶解し、飽和 NaHCO_3 (aq) で洗浄した。水性抽出物を DCM で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 (25.9 mg、収率 12%) を得た。MS (apci) $m/z = 414.2$ (M+H)。

【1240】

実施例 109

【1241】

【化242】



10

【1242】

イソプロピル (1- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル) カルバメート

20

【1243】

4- (6- (4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル (実施例 108; 6.5 mg、0.016 mmol) および DIEA (4.06 mg、0.0314 mmol) の溶液を、DCM (500 μL) 中に溶解し、イソプロピルカルボノクロリデート (2.31 mg、0.0189 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。残渣を iPrOH で処理し、60 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として 0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサンを使用する) によって精製し、表題化合物 (5.3 mg、収率 68%) を得た。MS (apci) $m/z = 500.2$ (M+H)。

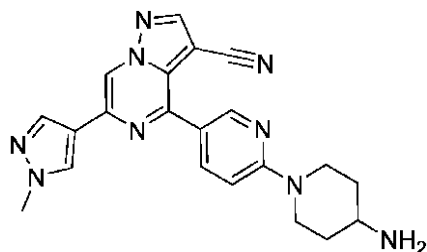
30

【1244】

実施例 110

【1245】

【化243】



40

【1246】

4- (6- (4-アミノピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル

【1247】

ステップ 1: tert-ブチル (1- (5- (3-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメートの調製。DMSO (6.6 mL) 中の 4- (6

50

ーフルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 0.1054 g、0.3301 mmol)の溶液を、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(0.2644 g、1.320 mmol)および K_2CO_3 (s)(0.1825 g、1.320 mmol)で処理し、次いで、110℃で3日間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水(10 mL)で希釈し、DCM(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~100%のEtOAc/ヘキサンを使用する)によって精製した。所望の生成物を含む画分を真空中で濃縮し、次いで、水中に懸濁し(残留DMSOを除去するため)、濾過し、真空中で乾燥させて、表題化合物(115.2 mg、収率70%)を得た。MS(apci)m/z=500.3(M+H)。

10

【1248】

ステップ2: 4-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。tert-ブチル(1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(ステップ1; 0.1152 g、0.2306 mmol)の溶液を、 $CHCl_3$ (3.1 mL)中に溶解し、iPrOH中5MのHCl(0.23 mL、1.2 mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をDCM中に溶解し、飽和 Na_2CO_3 (aq)で洗浄した。水性抽出物をDCM(2×40 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(20 mg、収率22%)を得た。MS(apci)m/z=400.2(M+H)。

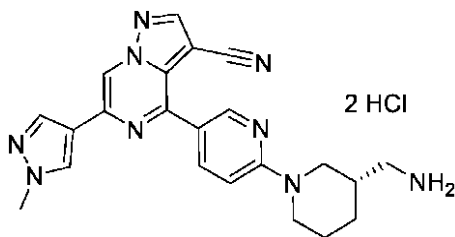
20

【1249】

実施例111

【1250】

【化244】



30

【1251】

(S)-4-(6-(3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩

【1252】

ステップ1: tert-ブチル(S)-((1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)カルバメートの調製。DMSO(6.3 mL)中の4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 0.1007 g、0.3154 mmol)の溶液を、tert-ブチル(R)-(ピペリジン-3-イルメチル)カルバメート(0.2703 g、1.261 mmol)および K_2CO_3 (s)(0.1743 g、1.261 mmol)で処理し、110℃で30分間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水(50 mL)で希釈し、1時間攪拌した後に、濾過して、表題化合物(0.1527 mg、収率94%)を得た。MS(apc

40

50

i) $m/z = 514.3$ ($M+H$)。

【1253】

ステップ2: (S)-4-(6-(3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩の調製。tert-ブチル(S)-((1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)カルバメート(ステップ1; 0.1527 g、0.2973 mmol)の溶液を、CHCl₃ (4.0 mL)中に溶解し、iPrOH中5MのHCl (0.30 mL、1.5 mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物(0.1633 g、定量的収率)を得た。MS (apci) $m/z = 414.2$ ($M+H$)。

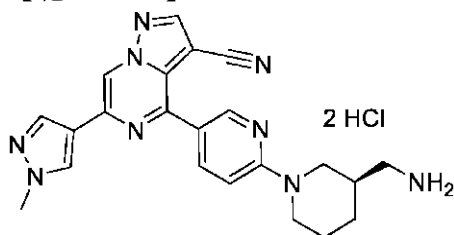
10

【1254】

実施例112

【1255】

【化245】



20

【1256】

(R)-4-(6-(3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩

【1257】

ステップ1: tert-ブチル(R)-((1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)カルバメートの調製。DMSO (6.3 mL)中の4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 0.1003 g、0.3141 mmol)の溶液を、tert-ブチル(S)-(ピペリジン-3-イルメチル)カルバメート(0.2693 g、1.256 mmol)およびK₂CO₃ (s) (0.1737 g、1.256 mmol)で処理し、110℃で30分間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水(50 mL)で希釈し、1時間攪拌した後に、濾過して、表題化合物(0.1381 mg、収率86%)を得た。MS (apci) $m/z = 514.3$ ($M+H$)。

30

【1258】

ステップ2: (R)-4-(6-(3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩の調製。tert-ブチル(R)-((1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)カルバメート(ステップ1; 0.1381 g、0.2689 mmol)の溶液を、CHCl₃ (3.6 mL)中に溶解し、iPrOH中5MのHCl (0.27 mL、1.3 mmol)で処理した。得られた混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物(0.1425 g、定量的収率)を得た。MS (apci) $m/z = 414.2$ ($M+H$)。

40

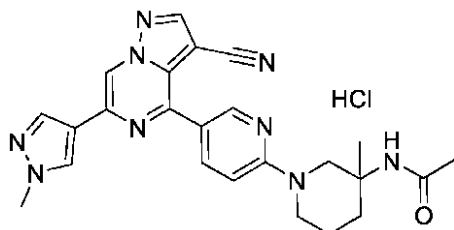
50

【1259】

実施例113

【1260】

【化246】



10

【1261】

N-（1-（5-（3-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-3-メチルピペリジン-3-イル）アセトアミド塩酸塩

【1262】

ステップ1：N-（1-（5-（3-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-3-メチルピペリジン-3-イル）アセトアミドの調製。DMSO（2.19mL）中の4-（6-フルオロピリジン-3-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル（中間体P7；0.035g、0.110mmol）の溶液を、N-（3-メチルピペリジン-3-イル）アセトアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸塩（中間体R8；68.5mg、0.438mmol）および K_2CO_3 （s）（0.0606g、0.438mmol）で処理し、110℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（50mL）で希釈し、1時間攪拌した後に、濾過して、表題化合物（0.0432mg、収率87%）を得た。MS（apci）m/z = 456.2（M+H）。

20

【1263】

ステップ2：N-（1-（5-（3-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-3-メチルピペリジン-3-イル）アセトアミド塩酸塩の調製。N-（1-（5-（3-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-3-メチルピペリジン-3-イル）アセトアミド（ステップ1；0.0432g、0.0948mmol）の溶液を、 $CHCl_3$ （1.3mL）中に溶解し、iPrOH中5MのHCl（0.09mL、0.47mmol）で処理した。得られた混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（0.043g、収率75%）を得た。MS（apci）m/z = 456.2（M+H）。

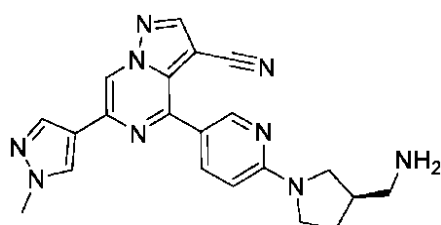
30

【1264】

実施例114

【1265】

【化247】



40

50

【1266】

(R) - 4 - (6 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル

【1267】

ステップ1: *tert*-ブチル (R) - ((1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバメートの調製。DMSO (6.4 mL) 中の 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル (中間体 P7; 0.1019 g、0.3191 mmol) の溶液を、*tert*-ブチル (S) - (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバメート (0.2557 g、1.277 mmol) および K_2CO_3 (s) (0.1767 g、1.277 mmol) で処理し、110℃で3日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として 0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンを使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を真空中で濃縮し、次いで、水中に懸濁し (残留 DMSO を除去するため)、濾過し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (67 mg、収率 42 %) を得た。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。

【1268】

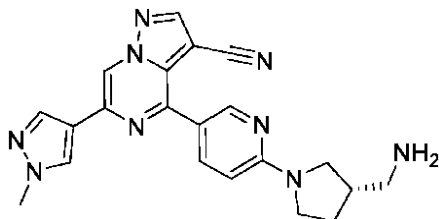
ステップ2: (R) - 4 - (6 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリルの調製。*tert*-ブチル (R) - ((1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバメート (ステップ1; 0.1019 g、0.2040 mmol) の溶液を、 $CHCl_3$ (2.7 mL) 中に溶解し、iPrOH 中 5 M の HCl (0.20 mL、1.0 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で4時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を DCM 中に溶解し、次いで、飽和 Na_2CO_3 (aq) で洗浄した。水性抽出物を DCM (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (5.7 mg、収率 7 %) を得た。MS (apci) m/z = 400.2 (M+H)。

【1269】

実施例 115

【1270】

【化248】



【1271】

(S) - 4 - (6 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル

【1272】

10

20

30

40

50

ステップ1: *tert*-ブチル (S) - ((1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバメートの調製。DMSO (6.4 mL) 中の 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル (中間体 P7; 0.1020 g、0.3194 mmol) の溶液を、*tert*-ブチル (R) - (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバメート (0.2559 g、1.278 mmol) および K_2CO_3 (s) (0.1766 g、1.278 mmol) で処理し、110℃で3日間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として 0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンを使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を真空中で濃縮し、次いで、水中に懸濁し (残留 DMSO を除去するため)、濾過し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (76.7 mg、収率 48 %) を得た。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。

10

【1273】

ステップ2: (S) - 4 - (6 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリルの調製。*tert*-ブチル (S) - ((1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバメート (ステップ1; 0.0767 g、0.1535 mmol) の溶液を、 $CHCl_3$ (2.0 mL) 中に溶解し、iPrOH 中 5 M の HCl (0.15 mL、0.77 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を DCM 中に溶解し、次いで、飽和 Na_2CO_3 (aq) で洗浄した。水性抽出物を DCM (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (18.9 mg、収率 31 %) を得た。MS (apci) m/z = 400.2 (M+H)。

20

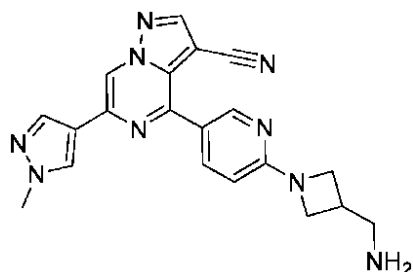
【1274】

実施例 116

30

【1275】

【化249】



40

【1276】

4 - (6 - (3 - (アミノメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - カルボニトリル

【1277】

ステップ1: *tert*-ブチル ((1 - (5 - (3 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) カルバメートの調製。DMSO (6.4 mL) 中の 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4

50

ール) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル (中間体 P7; 0.1014 g、0.3176 mmol) の溶液を、tert-ブチル (アゼチジン-3-イルメチル) カルバメート (0.2366 g、1.270 mmol) および K_2CO_3 (s) (0.1756 g、1.270 mmol) で処理し、110℃で3日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー (勾配溶出液として0~100%の EtOAc/ヘキサンを使用する) によって精製した。所望の生成物を含む画分を真空中で濃縮し、次いで、水中に懸濁し (残留 DMSO を除去するため)、濾過し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (97.1 mg、収率 63%) を得た。MS (apci) m/z = 486.3 (M+H)。

10

【1278】

ステップ2: 4-(6-(3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリルの調製。tert-ブチル ((1-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (ステップ1; 97 mg、0.2 mmol) の溶液を、 $CHCl_3$ (2.9 mL) 中に溶解し、iPrOH 中 5 M の HCl (0.21 mL、1.1 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で4時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を DCM 中に溶解し、飽和 Na_2CO_3 (aq) で洗浄した。水性抽出物を DCM (2×40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (82.6 mg、収率 13%) を得た。MS (apci) m/z = 386.2 (M+H)。

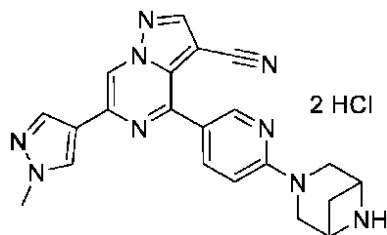
20

【1279】

実施例 117

【1280】

【化250】



30

【1281】

4-(6-(3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩

40

【1282】

ステップ1: tert-ブチル 3-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボキシレート の調製。圧力容器内で、1,4-ジオキサン (2 mL) および 2 N の Na_2CO_3 (aq) (0.75 mL、1.0 mmol) 中の 4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルボニトリル (中間体 P2; 0.045 g、0.17 mmol) および (6-(6-(tert-ブトキシカルボニル)-3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸 (中間体 R11; 0.06 g、0.19 mmol) の混合物を、 $Pd(PPh_3)_4$ (6 m

50

g、0.005 mmol) で処理し、 N_2 (g) で15分間スパーズした。容器を密封し、混合物を90℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水(3 mL)およびDCM(8 mL)で希釈し、次いで、周囲温度で2時間撹拌した。得られた二相混合物をさらなるDCM(3倍)で抽出し、組み合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を Et_2O (20 mL) に懸濁し、懸濁液を周囲温度で30分間撹拌した。スラリーを濾過し、固形分をシリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として50~100%の $EtOAc$ /ヘキサンを使用する)による精製のためにDCM中に溶解して、表題化合物(30 mg、収率35%)をきれいに得た。MS (apci) m/z = 498.2 (M+H)。

【1283】

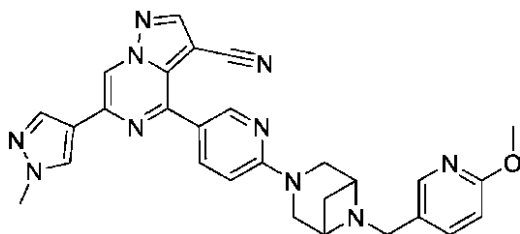
ステップ2: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの調製。DCM(5 mL)中のtert-ブチル3-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート(ステップ1; 30 mg、0.060 mmol)の溶液を、iPrOH中の5MのHCl(0.1 mL、0.30 mmol)で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、表題化合物(33 mg、定量的収率)をきれいに得た。MS (apci) m/z = 398.2 (M+H)。

【1284】

実施例118

【1285】

【化251】



【1286】

4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1287】

DMA(1 mL)中の4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル二塩酸塩(実施例117; 30 mg、0.064 mmol)およびNaBH(AcO)₃(20 mg、0.096 mmol)で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で3日間撹拌した後、さらなる6-メトキシニコチンアルデヒド(13 mg、0.096 mmol)およびNaBH(AcO)₃(13.3 mg、0.064 mmol)をTEA(30 μL、0.41 mmol)と共に導入した。得られた混合物をLCMSによる完了まで撹拌し、その時点で反応混合物を水でクエンチし、DCM(3倍)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s) で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を最初にC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として20~80%のACN/水を使用)によって精製し、次いで、シリカクロマトグラフィー(勾配溶出液として0~25%のMeOH/ $EtOAc$ を使用する)によって精製して、表題化合物(1.3 mg、収率4%)をきれいに得た。MS (apci) m/z

= 519.0 (M+H)。

【1288】

実施例119および120

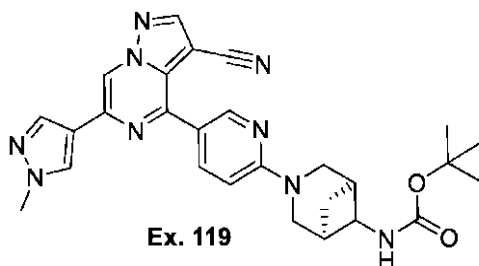
【1289】

tert-ブチル((1R, 5S, 6r)-3-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)カルバメート(実施例119)および4-(6-((1R, 5S, 6r)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(実施例120)

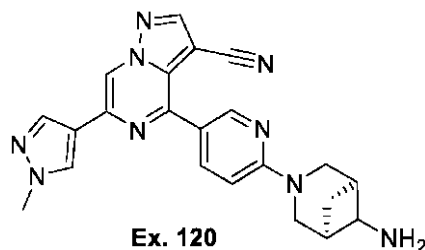
10

【1290】

【化252】



Ex. 119



Ex. 120

20

【1291】

DMSO(0.5mL)中の4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P7; 30mg、0.094mmol)、tert-ブチル((1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)カルバメート(24mg、0.11mmol)、およびCs₂CO₃(s)(153mg、0.47mmol)の懸濁液を、密封容器中で90℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を2NのNaOH(aq)(2mL)に注ぎ入れ、PSフリット中でDCM中10%のiPrOH(2×5mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0~60%のACN/水を使用する)によって精製して、表題化合物を得た:

30

【1292】

ピーク2: 実施例119: tert-ブチル((1R, 5S, 6r)-3-(5-(3-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)カルバメート(15mg、収率31%)。MS(apci)m/z=512.2(M+H)。

【1293】

ピーク1: 実施例120: 4-(6-((1R, 5S, 6r)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(17mg、収率44%)。MS(apci)m/z=412.2(M+H)。

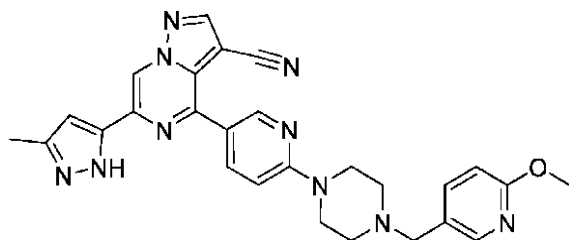
40

【1294】

実施例121

【1295】

【化 2 5 3】



【1 2 9 6】

10

4-((6-((4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル

【1 2 9 7】

20

6-ブロモ-4-((6-((4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリル(中間体P9; 58 mg、0.11 mmol)、3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.029 g、0.14 mmol)、2Mの Na_2CO_3 (aq)(0.13 mL、0.25 mmol)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg、0.011 mmol)の混合物を、1,4-ジオキサン(1.1 mL)中に懸濁した。得られた混合物を Ar(g) で15分間スパージし、次いで、密封し、90℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をDCMと水とに分配し、組み合わせた有機抽出物を水および食塩水で逐次的に洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をC18逆相クロマトグラフィー(勾配溶出液として0~60%のACN/水を使用する)によって精製して、表題化合物のTFA塩を得た。TFA塩をDCM中に溶解し、飽和 Na_2CO_3 (s)で洗浄した。得られた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 (s)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(17 mg、収率29%)をきれいに得た。 $\text{MS(apci)m/z} = 507.3$ (M+H)。

【表 1 3 - 1】

略語：

ACN	アセトニトリル
B o c 無水物	ジ t e r t ブチルジカーボネート
C u (O A c) ₂	二酢酸銅
d	日 (複数可)
DCE	1, 2 ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
D I E A	N, N ジイソプロピルエチルアミン
D I 水	脱イオン水
DMA	N, N ジメチルアセトアミド
DMA P	4 ジメチルアミノピリジン
DME	1, 2 ジメトキシエタン
DMF	N, N ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC HCl	1 エチル 3 (3 ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩
E t ₂ O	ジエチルエーテル
E t O A c	酢酸エチル
E t OH	エタノール
e q	当量
h	時間
HATU	1 [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] 1H 1, 2, 3 トリアゾロ [4, 5 b] ピリジニウム 3 オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは 2 (7 アザ 1H ベンゾトリアゾール 1 イル) 1, 1, 3, 3 テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HBTU	3 [ビス (ジメチルアミノ) メチリウムイル] 3H ベンゾトリアゾール 1 オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは 2 (1H ベンゾトリアゾール 1 イル) 1, 1, 3, 3 テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOAc	酢酸
i P r OH	イソプロパノール
i P r Mg Cl	イソプロピル塩化マグネシウム
KOAc	酢酸カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー 質量分析
Me OH	メタノール
Me ₄ N (AcO) ₃ BH	テトラメチルアンモニウムトリアセトキシボロヒドリド
min	分 (複数可)
MSH	o (メシチルスルホニル) ヒドロキシルアミン
MTBE	メチル t e r t ブチルエーテル
NCS	N クロロスクシンイミド
NBS	N ブロモスクシンイミド
NIS	N ヨードスクシンイミド
NaBH (AcO) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム
Pd (PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)

10

20

30

40

【表 13-2】

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{C}$ H_2Cl_2	1, 1' ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体
PPTS	p トルエンスルホン酸塩ピリジニウム
PSフリット	Biotage (登録商標) 「Isolute 相分離器」
PS紙	Whatman (登録商標) シリコン処理相分離器濾紙
PVDF (0.45 μ m) ディスク	ポリビニリデンジフルオリド0.45ミクロンの孔サイズを有する膜
rt	室温
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
トリホスゲン	(ビス (トリクロロメチル) カーボネート
X Phos	ジシクロヘキシル (2', 4', 6' トリイソプロピル [1, 1' ビフェニル] 2 イル) ホスフィン

10

【配列表】

2020506902000001.app

【手続補正書】

【提出日】 令和1年7月18日 (2019.7.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

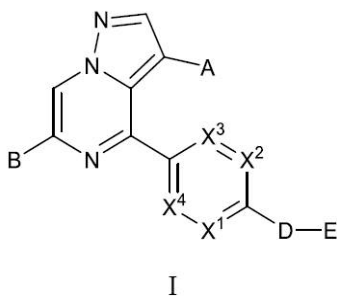
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物であって、

【化1】



X^1 が、CH または N であり、 X^2 、 X^3 、および X^4 の各々が、CH であり、

A が、H、Cl、または CN であり、

B が、hetAr¹ であり、

hetAr¹ が、C1-C6アルキル (1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ) C1-C6アルキル、(C1-C6アルキルSO₂) C1-C6アルキル、hetCyc^a、およびhetCyc^a C1-C6アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルであり、hetCyc^a が、NおよびOから選択される環ヘテロ原子を有する4~6員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、C1-C6アルキル (1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、(C1-C6アルコキシ) C1-C6アルキル、ジ (C1-C

3 アルキル) $\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルコキシ})\text{C}(=\text{O})-$ 、または $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルコキシ})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ で任意選択に置換されており、

D が、 hetCyc^1 または hetCyc^2 であり、

hetCyc^1 が、N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 4～6 員複素環式環であり、前記複素環式環が、 $\text{C}1-\text{C}3$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されているか、または前記複素環式環が、シクロアルキリデン環で置換されているか、または前記複素環式環が、オキソ基で置換されており、

hetCyc^2 が、N および O から独立して選択される 1～3 個の環ヘテロ原子を有する 7～8 員架橋複素環式環であり、前記複素環式環が、 $\text{C}1-\text{C}3$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、

E が、

(i) $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルキル})\text{C}(=\text{O})-$ であって、前記アルキル部分が、1～3 個のフルオロで任意選択に置換されているか、または前記アルキル部分が、 $\text{R}'\text{R}''\text{N}-$ もしくは $\text{R}'\text{R}''\text{NCH}_2-$ で置換されており、 R' および R'' が独立して H または $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルである、 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルキル})\text{C}(=\text{O})-$ 、

(r) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$ であって、 hetCyc^4 が、(a) N、O、および S から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 4～6 員複素環式環であって、前記 S が、 SO_2 に任意選択に酸化されている、4～6 員複素環式環、(b) N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 7～8 員架橋複素環式環、(c) N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 6～12 員縮合二環式複素環式環であって、前記複素環式環が、1～2 個の $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル置換基で独立して任意選択に置換されている、6～12 員縮合二環式複素環式環、または (d) N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 7～10 員スピロ環式複素環式環であり、前記複素環式環の各々が、ハロゲン、OH、CN、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ、 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルコキシ})\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $(\text{C}3-\text{C}6)$ シクロアルキル、 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルキル})\text{C}(=\text{O})-$ 、N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環、ならびにフェニルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されており、前記フェニルが、ハロゲン、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、および $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されている、 $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$ 、

(z) $\text{Ar}^2(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルキル})\text{C}(=\text{O})-$ であって、前記アルキル部分が、OH、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ、 $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$ 、および $(\text{R}^e\text{R}^f\text{N})\text{C}1-\text{C}3$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の基で任意選択に置換されており、 R^e および R^f が独立して H もしくは $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルであるか、または前記アルキル部分が、N および O から独立して選択される 1 もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環で置換されており、前記複素環式環が $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルで任意選択に置換されており、かつ

Ar^2 が、ハロゲン、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、CN、N および O から独立して選択される 1～2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員複素環式環、ならびに R^i および R^j が独立して H または $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルである $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}-$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されている、 $\text{Ar}^2(\text{C}1-\text{C}6 \text{ アルキル})\text{C}(=\text{O})-$ 、あるいは

(oo) $(\text{hetAr}^2)\text{C}1-\text{C}6$ アルキルであって、 hetAr^2 が、N、O、および S から独立して選択される 1～3 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環が、ハロゲン、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル (1～3 個のフルオロで任意選択に置換された)、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ (1～3 個のフルオロで任意選択

に置換された)、ヒドロキシC 1-C 6アルキル、(C 3-C 6)シクロアルキル、(C 1-C 6アルコキシ)C 1-C 6アルキル、CN、OH、およびR' R'' N-からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択に置換されており、R' および R'' が独立してHまたはC 1-C 3アルキルである、(het Ar²)C 1-C 6アルキルである、式 I の化合物。

【請求項 2】

E が、Ar² (C 1-C 6アルキル)C (=O)-であり、前記アルキル部分が、OH、C 1-C 6アルキル(1~3個のフルオロで任意選択に置換された)、ヒドロキシC 1-C 6アルキル、C 1-C 6アルコキシ、R^eR^fN-、および(R^eR^fN)C 1-C 3アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の基で任意選択に置換されており、R^e および R^f が独立してHもしくはC 1-C 6アルキルであるか、または前記アルキル部分が、N および O から独立して選択される1もしくは2個の環ヘテロ原子を有する5~6員複素環式環で置換されており、前記複素環式環がC 1-C 6アルキルで任意選択に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

E が、(C 1-C 6アルキル)C (=O)-であり、前記アルキル部分が、1~3個のフルオロで任意選択に置換されているか、または前記アルキル部分が、R' R'' N-もしくはR' R'' NCH₂-で置換されており、R' および R'' が独立してHまたはC 1-C 6アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

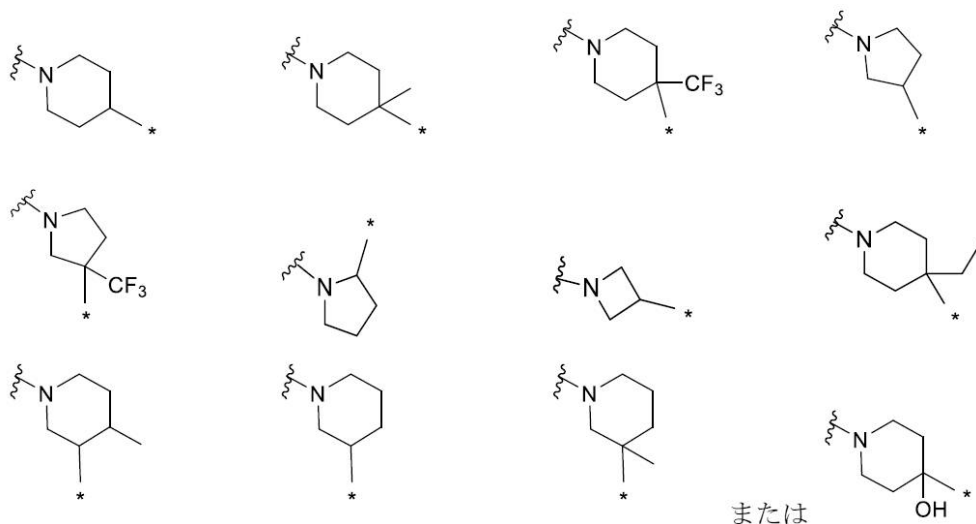
【請求項 4】

D が het Cyc¹ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

het Cyc¹ が、以下であり、

【化 2】



または

式中、アスタリスクが、前記 E 基への結合点を示し、波線が、X¹、X²、X³、および X⁴ を含む前記環への結合点を示す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

D が het Cyc² である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

D が、

【化 3】



または

である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

E が、

(a) 水素、

(c) R' が、H または C 1 - C 6 アルキルであり、 R'' が、H、C 1 - C 6 アルキル、またはフェニルであり、n が、0 または 1 である、 $R'R''N(CH_2)_n-$ 、

(mm) $R^6C(=O)NH-$ 、または

(oo) $hetAr^2C1-C6$ アルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

$hetAr^1$ が、C 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択に置換されたピラゾリルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

A が CN である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

癌を治療するのに使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

患者における RET 関連癌を治療するのに使用するための、

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

前記 RET 関連癌が、RET 遺伝子、RET キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

RET 遺伝子、RET キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節異常が、前記 RET 遺伝子における 1 つ以上の点変異である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 RET 関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍 2 A 型または 2 B 型 (それぞれ MEN 2 A または MEN 2 B)、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌からなる群から選択される、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記肺癌が、RET 融合肺癌であるか、または前記癌が甲状腺髄様癌である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

薬剤が、経口投与用に製剤化されている、請求項 13 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/014279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/090285 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; CELGENE CORP [US]) 9 June 2016 (2016-06-09) claims; examples -----	1

☐ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2018

Date of mailing of the international search report

03/05/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/014279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016090285 A1	09-06-2016	AU 2015357585 A1	13-07-2017
		CA 2969709 A1	09-06-2016
		CL 2017001422 A1	05-01-2018
		CN 107278203 A	20-10-2017
		CR 20170309 A	02-02-2018
		EP 3227297 A1	11-10-2017
		JP 2018507167 A	15-03-2018
		KR 20170090476 A	07-08-2017
		PH 12017501032 A1	27-11-2017
		SG 11201704542S A	28-07-2017
		TW 201632523 A	16-09-2016
		US 2017362240 A1	21-12-2017
		WO 2016090285 A1	09-06-2016

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (72)発明者 アンドリュース, スティーブン ダブリュー.
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ブレイク, ジェームズ エフ.
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ハース, ジュリア
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ジェン, ユトン
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- (72)発明者 コラコウスキ, ガブリエル アール.
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- (72)発明者 モレノ, デイヴィッド エー.
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- (72)発明者 レン, リ
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ウォールズ, シェーン エム.
アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールダー、 ウォールナット ストリート 320
0, アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド内
- Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF01 FF03 GG01 GG02 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC41