(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-509701
(P2023-509701A)
(43)公表日　令和5年3月9日(2023.3.9)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/4523(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4523		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全164頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-541208(P2022-541208)
(86)(22)出願日　令和3年1月6日(2021.1.6)
(85)翻訳文提出日　令和4年9月1日(2022.9.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/012361
(87)国際公開番号　WO2021/142026
(87)国際公開日　令和3年7月15日(2021.7.15)
(31)優先権主張番号　62/958,260
(32)優先日　令和2年1月7日(2020.1.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/959,783
(32)優先日　令和2年1月10日(2020.1.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/041,090
最終頁に続く

(71)出願人　519011784
レヴォリューション・メディスンズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０６３．レッドウッド・シティ．サジナウ・ドライヴ７００
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林 則幸
(72)発明者　スティーヴ・ケルシー
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０６３．レッドウッド・シティ．サジナウ・ドライヴ７００．レヴォリューション・メディスンズ，インコーポレイテッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＨＰ２阻害剤投薬およびがんを処置する方法

(57)【要約】
ＳＨＰ２阻害剤組成物、および断続的投薬スケジュールを使用して疾患または障害を処置する方法が開示される。
【選択図】図１

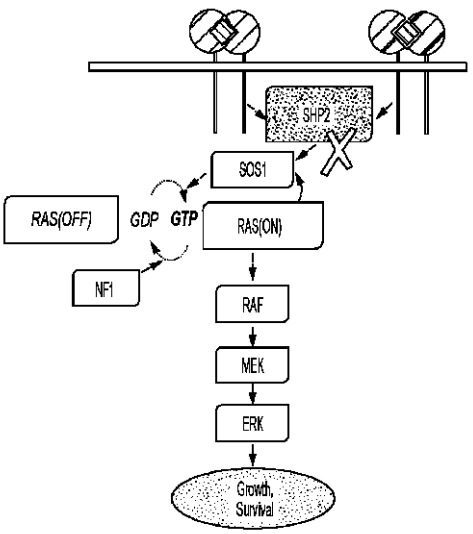


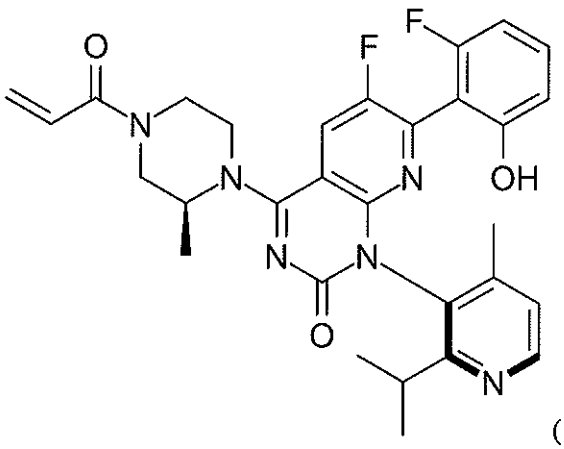
FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、第１の用量の第１のＳｒｃ相同領域２（ＳＨ２）含有タンパク質チロシンホスファターゼ２（ＳＨＰ２）阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程を含み、第１の用量および第２の用量は、断続的スケジュールで投与される、方法。
【請求項２】
対象は、ＳＨＰ２の突然変異を有する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない、請求項１または２に記載の方法。
【請求項５】
第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に投与される、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの２日目（Ｄ２）に投与される、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
断続的スケジュールの３日目（Ｄ３）に第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程、および断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程をさらに含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤のうちの少なくとも２つは、同一である、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤のうちの少なくとも３つは、同一である、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤は、同一である、請求項７に記載の方法。
【請求項１１】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない、請求項７に記載の方法。
【請求項１２】
第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、方法は、断続的スケジュールのその後の日毎に対象の第１のＳＨＰ２阻害剤の血漿濃度値を決定する工程をさらに含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
第２の用量は、血漿濃度値が対象のリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）（ｐＥＲＫ）のＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
ｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値は、事前に決定された値または測定値である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
第２の用量は、断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に投与される、請求項１２～１４

のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
断続的スケジュールの反復が、７日である、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの２日目（Ｄ２）に投与され、方法は、断続的スケジュールのその後の日毎に対象の第１のＳＨＰ２阻害剤の第１の血漿濃度値および第２のＳＨＰ２阻害剤の第２の血漿濃度値を決定する工程をさらに含み、その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値または第２の血漿濃度値が対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値および第２の血漿濃度値がそれぞれ対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
断続的スケジュールの３日目（Ｄ３）に第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤を、および断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程、ならびに断続的スケジュールのその後の日毎に対象の第３のＳＨＰ２阻害剤の第３の血漿濃度値および第４のＳＨＰ２阻害剤の第４の血漿濃度値を決定する工程をさらに含み、その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値、第２の血漿濃度値、第３の血漿濃度値、または第４の血漿濃度値が、対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される、請求項１７または１８に記載の方法。
【請求項２０】
その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値、第２の血漿濃度値、第３の血漿濃度値および第４の血漿濃度値がそれぞれ対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
ｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値は、事前に決定された値または測定値である、請求項１７～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
断続的スケジュールの完全反復は、７日である、請求項１７～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
その後の用量は、８日目（Ｄ８）に投与される、請求項１７～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤の２つ以上は、同一である、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤の３つ以上は、同一である、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤の４つ以上は、同一である、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ

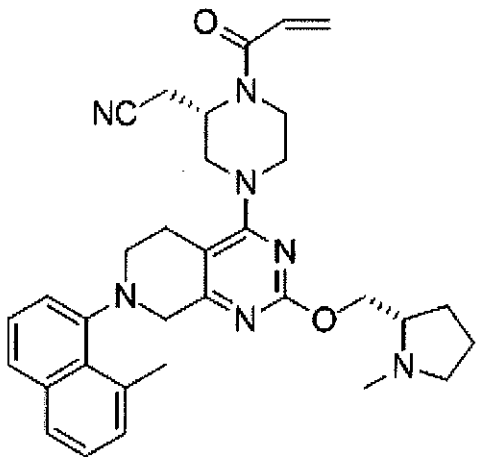
２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤は、同一である、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
第１の反復は、第１の用量および第２の用量を含み、その後の用量は、第２またはその後の反復の第１の用量である、請求項１７～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
第１の反復は、第１の用量、第２の用量、第３の用量および第４の用量を含み、その後の用量は、第２またはその後の反復の第１の用量である、請求項１９～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
断続的スケジュールの少なくとも１回の完全反復を投与する工程を含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項３２】
断続的スケジュールの少なくとも２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、または１０回の完全反復を投与する工程を含む、請求項１７～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
第２の治療薬剤を投与する工程をさらに含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
第２の治療薬剤は、第２の細胞増殖阻害剤を含む、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
第２の治療薬剤は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤を含む、請求項３３または３４に記載の方法。
【請求項３６】
第２の治療薬剤は、コビメチニブを含む、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
第２の治療薬剤は、ラット肉腫（ＲＡＳ）阻害剤を含む、請求項３３または３４に記載の方法。
【請求項３８】
ＲＡＳ阻害剤は、カーステンラット肉腫（ＫＲＡＳ）、神経芽細胞腫ＲＡＳ（ＮＲＡＳ）およびハーベイラット肉腫（ＨＲＡＳ）の１つまたはそれ以上を阻害する、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
ＲＡＳ阻害剤は、カーステンラット肉腫（ＫＲＡＳ）、神経芽細胞腫ＲＡＳ（ＮＲＡＳ）およびハーベイラット肉腫（ＨＲＡＳ）を阻害する、請求項３７に記載の方法。
【請求項４０】
第２の治療薬剤は、ＫＲＡＳ阻害剤を含む、請求項３３または３４に記載の方法。
【請求項４１】
ＲＡＳ阻害剤は、非共有結合性阻害剤である、請求項３７～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
ＲＡＳ阻害剤は、共有結合性阻害剤である、請求項３７～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
ＲＡＳ阻害剤は、ＲＡＳの活性化形態またはグアニン三リン酸（ＧＴＰ）結合形態を阻

害する、請求項３７～４２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
ＲＡＳ阻害剤は、ＲＡＳの不活性化形態またはグアニンニリン酸（ＧＤＰ）結合形態を阻害する、請求項３７～４２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
第２の治療薬剤は、$KRAS^{G12C}$阻害剤を含む、請求項４０～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４６】
第２の治療薬剤は、
【化１】



(AMG 510)

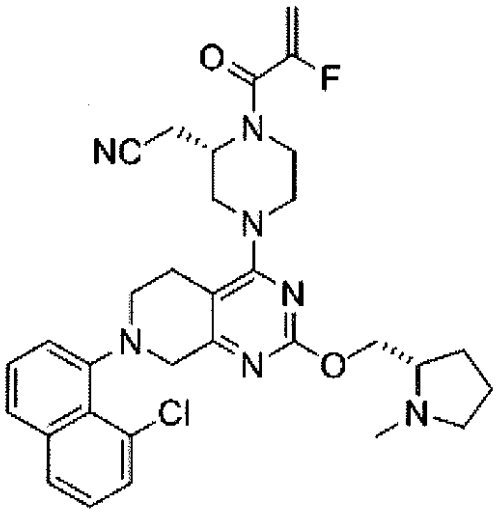
を含む、請求項４０～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】
第２の治療薬剤は、
【化２】



(MRTX1257)

を含む、請求項４０～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４８】
第２の治療薬剤は、

【化３】



(MRTX849)

を含む、請求項４０～４５のいずれか１項に記載の方法。

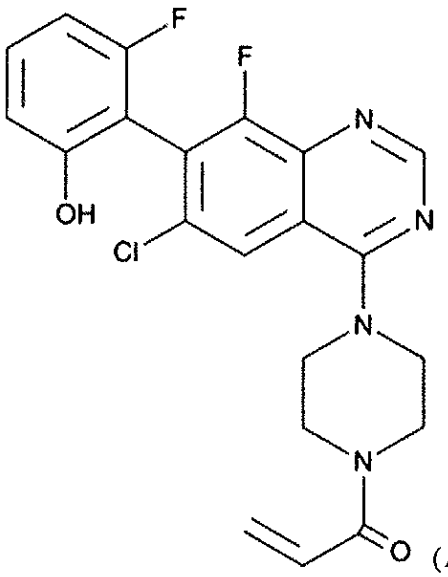
【請求項４９】

第２の治療薬剤は、ＡＲＳ３２４８またはＪＮＪ－７４６９９１５７を含む、請求項４０～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】

第２の治療薬剤は、

【化４】



(ARS 1620)

を含む、請求項４０～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

方法は、第１の用量の第２の治療薬剤および第２の用量の第２の治療薬剤を投与する工程を含み、第１の用量の第２の治療薬剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールで投与される、請求項３３～５０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５２】

第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤、ならびに第２の治療薬剤の１つまたはそれ以上は、同時に投与される、請求項３３～５１のいずれか１項に記載の方法。

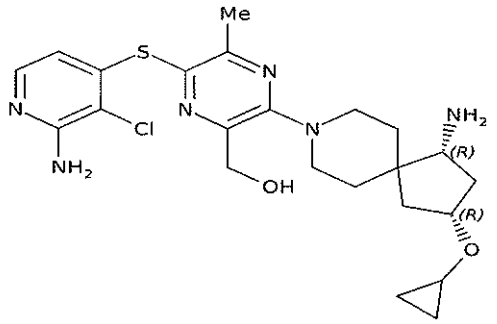
【請求項５３】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤、ならびに第２の治療薬剤の１つまたはそれ以上は、同時に投与されない、請求項３３～５１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５４】
第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される、請求項３３～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない、請求項３３～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される、請求項３３～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない、請求項３３～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される、請求項３３～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない、請求項３３～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６０】
第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される、請求項３３～５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない、請求項３３～５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６２】
その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される、請求項３３～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６３】
その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない、請求項３３～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤、ならびに第２の治療薬剤の１つまたはそれ以上は、逐次投与される、請求項３３～５１および５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６５】
第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
第２の治療薬剤は、第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される、請求項６４に記載の方法。
【請求項６７】
第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される、請求項６４～６６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６８】
第２の治療薬剤は、第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される、請求項６４～６６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６９】
第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される、請求項６４～６８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７０】
第２の治療薬剤は、第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される、請求項６４～６８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７１】
第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される、請求項６４～７０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７２】
第２の治療薬剤は、第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される、請求項６４～７０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７３】
その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される、請求項６４～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
第２の治療薬剤は、その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される、請求項６４～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７５】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールのＤ１に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与される、請求項３３～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７６】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない、請求項７５に記載の方法。
【請求項７８】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールのＤ１に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第３の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与される、請求項３３～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７９】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない、請求項７８に記載の方法。
【請求項８１】
第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一である、請求項７８～８０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８２】
第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一ではない、請求項７８～８０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８３】
第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの同じ日に投与される、請求項３３～７４のいずれか１

項に記載の方法。
【請求項８４】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である、請求項８３に記載の方法。
【請求項８５】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない、請求項８３に記載の方法。
【請求項８６】
第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第３の治療薬剤は、断続的スケジュールの同じ日に投与される、請求項３３～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８７】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である、請求項８６に記載の方法。
【請求項８８】
第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない、請求項８６に記載の方法。
【請求項８９】
第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一である、請求項８６～８８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９０】
第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一ではない、請求項８６～８８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９１】
断続的スケジュールの反復が、７日である、請求項３３～９０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９２】
断続的スケジュールの少なくとも１回の完全反復を投与する工程を含む、請求項３３～９１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９３】
断続的スケジュールの少なくとも２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、または１０回の完全反復を投与する工程を含む、請求項３３～９１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９４】
ＳＨＰ２阻害剤は、アロステリックＳＨＰ２阻害剤である、請求項１～９３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９５】
対象は、ＳＨＰ２の突然変異を有し、ＳＨＰ２の突然変異は、アロステリックＳＨＰ２阻害剤に感受性である、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
ＳＨＰ２の突然変異は、Ｆ２８５Ｓ、Ｌ２６２Ｒ、Ｓ１８９Ａ、Ｄ６１Ｇ、Ｅ６９Ｋ、Ｔ７３ＩおよびＱ５０６Ｐの１つまたはそれ以上を含む、請求項９５に記載の方法。
【請求項９７】
ＳＨＰ２の突然変異は、Ｆ２８５Ｓ、Ｌ２６２ＲおよびＳ１８９Ａの１つまたはそれ以上を含む、請求項９５に記載の方法。
【請求項９８】
ＳＨＰ２の突然変異は、Ｄ６１Ｇを含む、請求項９５に記載の方法。
【請求項９９】
ＳＨＰ２の突然変異は、Ｅ６９Ｋ、Ｔ７３ＩおよびＱ５０６Ｐの１つまたはそれ以上を

含む、請求項９５に記載の方法。
【請求項１００】
対象は、アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異を有さない、請求項９５～９９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０１】
アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異は、Ｅ７６Ｋ、Ｐ４９１ＳおよびＳ５０２Ｐの１つまたはそれ以上を含む、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異は、Ｅ７６ＫまたはＰ４９１Ｓを含む、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０３】
アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異は、Ｓ５０２Ｐを含む、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０４】
対象は、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の投与前に、ＳＨＰ２の突然変異を有することが特定されている、請求項１～１０３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０５】
対象は、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の投与前に、ＳＨＰ２の突然変異により引き起こされる疾患または障害を発症するリスクを有することが特定されている、請求項１～１０３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０６】
対象は、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の投与前に、ＳＨＰ２の突然変異により引き起こされる疾患または障害を有することが特定されている、請求項１～１０３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０７】
ＳＨＰ２阻害剤は、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後のＳＨＰ２阻害剤である、請求項１０４～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０８】
ＳＨＰ２阻害剤は、
（ｉ）ＳＨＰ０９９；
（ｉｉ）式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式Ｉ－ＶＩ、式Ｉ－Ｖ２、式Ｉ－Ｗ、式ｉ－Ｘ、式Ｉ－Ｙ、式Ｉ－Ｚ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＩＶ－Ｘ、式ＩＶ－Ｙ、式１Ｖ－Ｚ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、および式Ｘのいずれか１つのアロステリックＳＨＰ２阻害剤化合物；
（ｉｉｉ）ＴＮＯ１５５；
（ｉｖ）ＪＡＢ－３０６８；
（ｖ）本明細書に開示された表１からの化合物；
（ｖｉ）本明細書に開示された表２からの化合物；
（ｖｉｉ）ＲＬＹ－１９７１；または
（ｖｉｉｉ）それらの組合せ
を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０９】
ＳＨＰ２阻害剤は、

【化５】

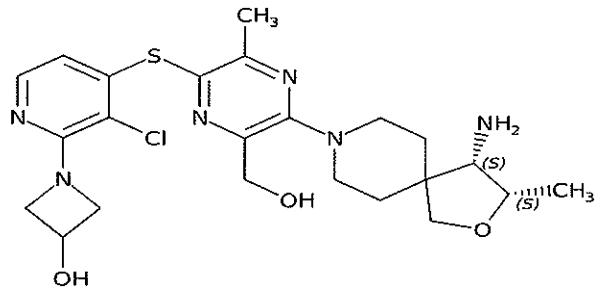


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１０】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化６】

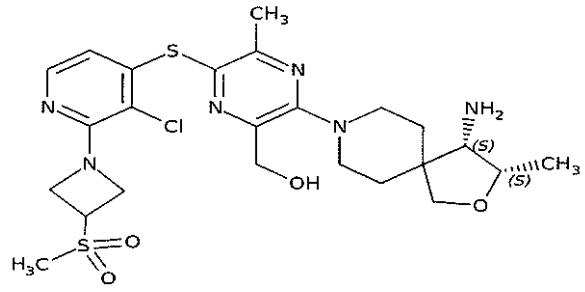


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１１】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化７】

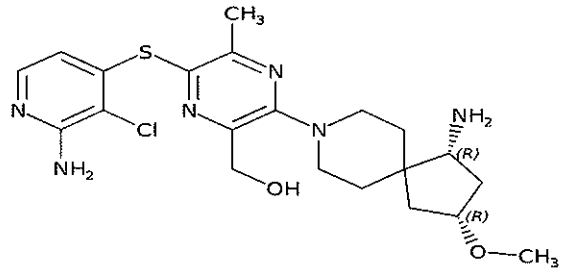


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１２】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化８】

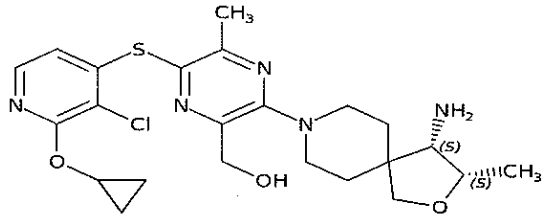


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１３】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化９】

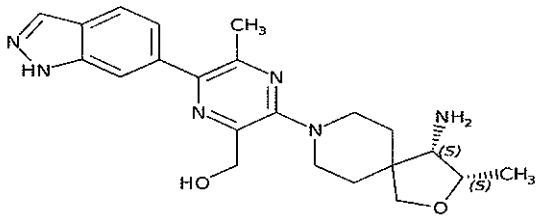


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１４】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１０】

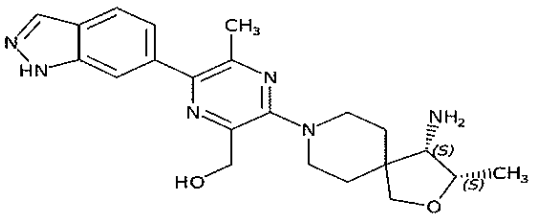


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１５】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１１】

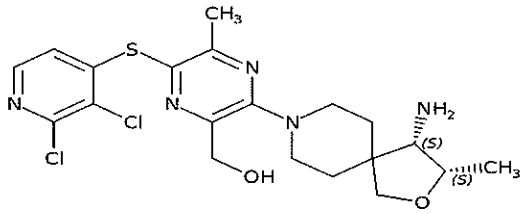


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１６】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１２】

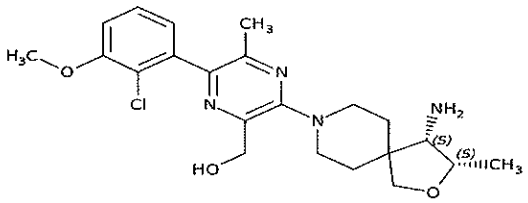


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１７】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１３】

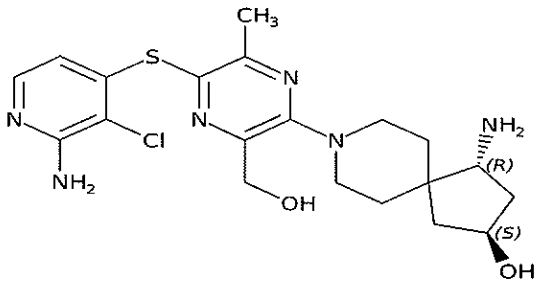


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１８】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１４】

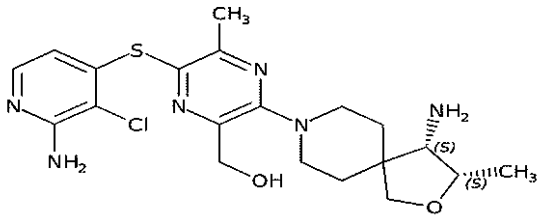


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１９】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１５】

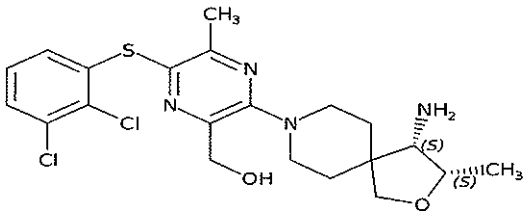


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２０】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１６】

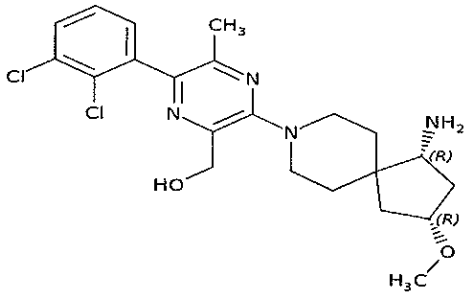


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２１】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１７】

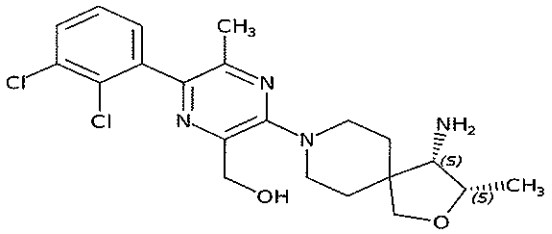


を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２２】

ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１８】



を含む、請求項１～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２３】

対象は、ラット肉腫（ＲＡＳ）シグナル伝達経路の成分における突然変異をさらに含む、請求項１～１２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２４】

ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＫＲＡＳ、ニューロフィブロミン１（ＮＦ１）、またはセリン／トレオニンータンパク質キナーゼＢ－ｒａｆ（ＢＲＡＦ）で生じる、請求項１２３に記載の方法。

【請求項１２５】

ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＫＲＡＳの１２位におけるシステイン（Ｃ）によるグリシン（Ｇ）の置換（$KRAS^{G12C}$）を含む、請求項１２３または１２４に記載の方法。

【請求項１２６】

ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＫＲＡＳ増幅（$KRAS^{amp}$）を含む、請求項１２３または１２４に記載の方法。

【請求項１２７】
ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＮＦ１の機能喪失（ＬＯＦ）突然変異（ＮＦ１^{ＬＯＦ}）を含む、請求項１２３～１２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２８】
ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＢＲＡＦのクラス３突然変異（ＢＲＡＦ^{ｃｌａｓｓ３}）を含む、請求項１２３～１２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２９】
ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＢＲＡＦの６００位におけるグルタミン酸（Ｅ）によるバリン（Ｖ）の置換を含まない、請求項１２３～１２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３０】
疾患または障害は、腫瘍である、請求項１２３～１２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３１】
腫瘍は、悪性腫瘍である、請求項１３０に記載の方法。
【請求項１３２】
腫瘍は、がんである、請求項１３１に記載の方法。
【請求項１３３】
腫瘍は、転移性である、請求項１３２に記載の方法。
【請求項１３４】
がんは、転移性である、請求項１３２に記載の方法。
【請求項１３５】
腫瘍またはがんは、対象の片方または両方の肺において原発性の様相を呈する、請求項１３１～１３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３６】
腫瘍またはがんは、対象の片方または両方の肺において続発性の様相を呈する、請求項１３１～１３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３７】
腫瘍またはがんは、非小細胞肺がんである、請求項１３１～１３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３８】
腫瘍またはがんは、対象における脳転移を呈する、請求項１３１～１３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３９】
腫瘍またはがんは、対象の膵臓において原発性の様相を呈する、請求項１３１～１３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４０】
腫瘍またはがんは、対象の膵臓において続発性の様相を呈する、請求項１３１～１３４および１３９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４１】
腫瘍またはがんは、対象の大腸、小腸、胃、膀胱、腎臓、結腸または直腸の１つまたはそれ以上において原発性の様相を呈する、請求項１３１～１３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４２】
腫瘍またはがんは、対象の大腸、小腸、胃、膀胱、腎臓、結腸または直腸の１つまたはそれ以上において続発性の様相を呈する、請求項１３１～１３５および１４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４３】
腫瘍またはがんは、対象の肉腫として原発性の様相を呈する、請求項１３１～１３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４４】

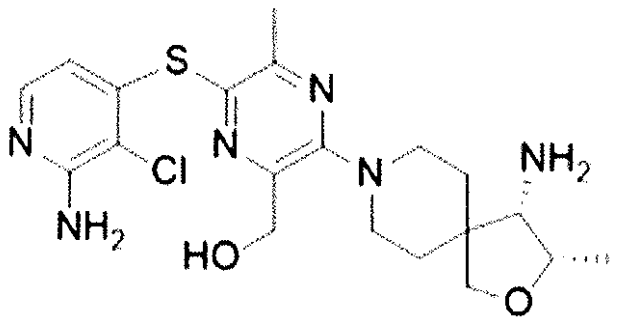
腫瘍またはがんは、対象の肉腫として続発性の様相を呈する、請求項１３１～１３５および１４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４５】
対象は、ヒトである、請求項１～１４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４６】
対象は、女性である、請求項１～１４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４７】
対象は、男性である、請求項１～１４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４８】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む、請求項１～１４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４９】
第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む、請求項１～１４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５０】
第１の用量のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、または第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤は、治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む、請求項７～１４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５１】
第１の用量のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、および第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む、請求項７～１４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５２】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、対象の全身腫瘍組織量を低減する、請求項１４８または１４９に記載の方法。
【請求項１５３】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象の全身腫瘍組織量を低減する、請求項１４８または１４９に記載の方法。
【請求項１５４】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象の全身腫瘍組織量を低減する、請求項１４８または１４９に記載の方法。
【請求項１５５】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、対象の全身腫瘍組織量を低減する、請求項１５０または１５１に記載の方法。
【請求項１５６】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象の全身腫瘍組織量を低減する、請求項１５０または１５１に記載の方法。
【請求項１５７】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象の全身腫瘍組織量を低減する、請求項１５０または１５１に記載の方法。
【請求項１５８】
処置は、対象の全身腫瘍組織量を低減することを含む、請求項１～１５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５９】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる、請求項１４８または１４９に記載の方法。

【請求項１６０】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる、請求項１４８または１４９に記載の方法。
【請求項１６１】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる、請求項１４８または１４９に記載の方法。
【請求項１６２】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる、請求項１５０または１５１に記載の方法。
【請求項１６３】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる、請求項１５０または１５１に記載の方法。
【請求項１６４】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる、請求項１５０または１５１に記載の方法。
【請求項１６５】
処置は、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させることを含む、請求項１～１６４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６６】
ＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させることは、ＥＲＫのリン酸化を減少させることを含む、請求項１５９～１６５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６７】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、全身投与される、請求項１～１６６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６８】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、経口投与される、請求項１６７に記載の方法。
【請求項１６９】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、全身投与される、請求項７～１６６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７０】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、経口投与される、請求項１６９に記載の方法。
【請求項１７１】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも１０ミリグラム（ｍｇ）、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇまたは少なくともその間の任意の数のｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７２】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、１０

ｍｇ以上３００ｍｇ以下である、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７３】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも８０ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７４】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、約８０ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７５】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、８０ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７６】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも１４０ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７７】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、約１４０ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７８】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、１４０ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１７９】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも２００ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１８０】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、約２００ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１８１】
第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、２００ｍｇである、請求項１６７または１６８に記載の方法。
【請求項１８２】
第２の治療薬剤は、少なくとも１０ミリグラム（ｍｇ）、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇまたは少なくともその間の任意の数のｍｇの用量で投与される、請求項３３～１８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８３】
第２の治療薬剤は、１０ｍｇ以上３００ｍｇ以下の用量で投与される、請求項３３～１８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８４】
第２の治療薬剤は、少なくとも２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは少なくとも２０ｍｇ～８０ｍｇの間の任意の数のｍｇの用量で投与される、請求項３３～１８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８５】
第２の治療薬剤は、２０ｍｇ以上８０ｍｇ以下の用量で投与される、請求項３３～１８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８６】
第２の治療薬剤は、２０ｍｇの用量で投与される、請求項３３～１８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８７】

第２の治療薬剤は、４０ｍｇの用量で投与される、請求項３３～１８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８８】
第２の治療薬剤は、６０ｍｇの用量で投与される、請求項３３～１８１のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２０年１月７日に出願された米国出願第６２／９５８，２６０号、２０２０年１月１０日に出願された米国出願第６２／９５９，７８３号、２０２０年６月１８日に出願された米国出願第６３／０４１，０９０号、および２０２０年１０月２３日に出願された米国出願第６３／１０５，１４８号の利益および優先権を主張し、これらの全内容は参照によって本明細書に組み入れる。
【０００２】
本開示は、タンパク質チロシンホスファターゼＳＨＰ２の阻害剤で疾患または障害（例えばがん）を処置するための方法に関する。詳細には、単独の、または１つもしくはそれ以上の追加の治療薬剤と組み合わせたＳＨＰ２阻害剤の断続的投薬スケジュールを使用して、対象における疾患または障害（例えばがん）を処置する方法が本明細書に開示される。
【背景技術】
【０００３】
本開示のがんは、依然として人間の健康に対する最も致命的な脅威の１つである。単独で、または１つもしくはそれ以上の追加の治療薬剤と組み合わせてＳＨＰ２阻害剤を使用した、がんの処置のための治療的に有効な投薬レジメンの必要性が長年認識されており、依然として満たされていない。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
本開示は、疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、第１の用量の第１のＳｒｃ相同領域２（ＳＨ２）含有タンパク質チロシンホスファターゼ２（ＳＨＰ２）阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程を含み、第１の用量および第２の用量は、断続的スケジュールで投与される方法を提供する。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に投与される。いくつかの実施形態において、第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの８日目（Ｄ８）に投与される。
【０００５】
いくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、ＲＭＣ－４６３０を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、ＲＭＣ－４６３０は、以下の構造を有する：

【化１】



【０００６】
本明細書で使用される場合、「同一」という用語は、本開示のＳＨＰ２阻害剤を含む阻害剤に適用されるように、同じ構造および／もしくは組成を有する小分子阻害剤、同一の配列を有する核酸、同一の配列を有するタンパク質、またはこれらの基準の１つもしくはそれ以上を満たす活性成分を有する組成物を説明することが意図される。いくつかの実施形態において、同一のＳＨＰ２阻害剤は、ＳＨＰ２阻害剤の生物学的等価物である。いくつかの実施形態において、同一のＳＨＰ２阻害剤は、ＳＨＰ２阻害剤のバイオ後続品である。

【０００７】
本開示は、疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、第１の用量の第１のＳｒｃ相同領域２（ＳＨ２）含有タンパク質チロシンホスファターゼ２（ＳＨＰ２）阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程を含み、対象は、ＳＨＰ２の突然変異を有し、第１の用量および第２の用量は、断続的スケジュールで投与される方法を提供する。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に投与される。いくつかの実施形態において、第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの８日目（Ｄ８）に投与される。

【０００８】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの２日目（Ｄ２）に投与される。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの３日目（Ｄ３）に第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤を、および断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤のうちの少なくとも２つは、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤のうちの少なくとも３つは、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤および第４のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。

【０００９】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、方法は、断続的スケジュールのその後の日毎に対象の第１のＳＨＰ２阻害剤の血漿濃度値を決定する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、第２の用量は、血漿濃度値が対象のリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）（ｐ

ＥＲＫ）のＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される。いくつかの実施形態において、ｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値は、事前に決定された値または測定値である。いくつかの実施形態において、第２の用量は、断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に投与される。いくつかの実施形態において、第２の用量は、断続的スケジュールの８日目（Ｄ８）に投与される。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日である。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日からなる。

【００１０】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量は、断続的スケジュールの１日目（Ｄ１）に投与され、第２の用量は、断続的スケジュールの２日目（Ｄ２）に投与され、方法は、断続的スケジュールのその後の日毎に対象の第１のＳＨＰ２阻害剤の第１の血漿濃度値および第２のＳＨＰ２阻害剤の第２の血漿濃度値を決定する工程をさらに含み、その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値または第２の血漿濃度値が対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される。いくつかの実施形態において、その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値および第２の血漿濃度値がそれぞれ対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの３日目（Ｄ３）に第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤を、および断続的スケジュールの４日目（Ｄ４）に第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤を投与する工程、ならびに断続的スケジュールのその後の日毎に第３のＳＨＰ２阻害剤の第３の血漿濃度値および第４のＳＨＰ２阻害剤の第４の血漿濃度値を決定する工程をさらに含み、その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値、第２の血漿濃度値、第３の血漿濃度値、または第４の血漿濃度値が、対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される。いくつかの実施形態において、その後のＳＨＰ２阻害剤のその後の用量は、第１の血漿濃度値、第２の血漿濃度値、第３の血漿濃度値および第４の血漿濃度値がそれぞれ対象のｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値未満となった翌日に投与される。いくつかの実施形態において、ｐＥＲＫのＥＣ$_{50}$値は、事前に決定された値または測定値である。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日である。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日からなる。いくつかの実施形態において、その後の用量は、８日目（Ｄ８）に投与される。いくつかの実施形態において、Ｄ８は、第２またはその後の反復の１日目である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤の２つ以上は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤の３つ以上は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤の４つ以上は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、第１の反復は、第１の用量および第２の用量を含み、その後の用量は、第２またはその後の反復の第１の用量である。いくつかの実施形態において、第１の反復は、第１の用量、第２の用量、第３の用量および第４の用量を含み、その後の用量は、第２またはその後の反復の第１の用量である。

【００１１】

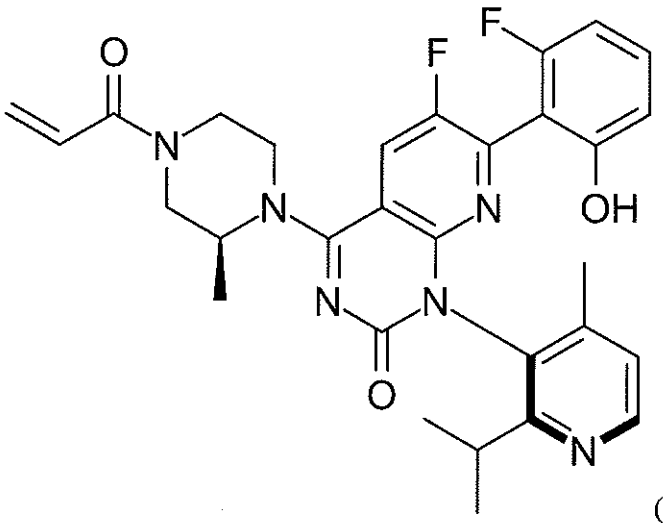
本開示の方法のいくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも１回の完全反復を投与する工程を含む。

【００１２】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、または１０回の完全反復を投与する工程を含む。

【００１３】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、方法は、第２の治療薬剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、第３またはその後の治療薬剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、第４またはその後の治療薬剤を投与する工程をさらに含む。本開示の第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、当技術分野において知られている、または本明細書に記載の治療薬剤の１つまたはそれ以上を含むことができる。
【００１４】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、第２の細胞増殖阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、第２の細胞増殖阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、コビメチニブを含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、コビメチニブを含む。
【００１５】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、第２の細胞増殖阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、第２の細胞増殖阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、ラット肉腫（ＲＡＳ）阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、ラット肉腫（ＲＡＳ）阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳ阻害剤は、カーステンラット肉腫（ＫＲＡＳ）、神経芽細胞腫ＲＡＳ（ＮＲＡＳ）およびハーベイラット肉腫（ＨＲＡＳ）の１つまたはそれ以上を阻害する。いくつかの実施形態において、ＲＡＳ阻害剤は、カーステンラット肉腫（ＫＲＡＳ）、神経芽細胞腫ＲＡＳ（ＮＲＡＳ）およびハーベイラット肉腫（ＨＲＡＳ）を阻害する。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、ＫＲＡＳ阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、ＫＲＡＳ阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳ阻害剤は、非共有結合性阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＲＡＳ阻害剤は、共有結合性阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＲＡＳ阻害剤は、ＲＡＳの活性化形態またはグアニン三リン酸（ＧＴＰ）結合形態を阻害する。いくつかの実施形態において、ＲＡＳ阻害剤は、ＲＡＳの不活性化形態またはグアニン二リン酸（ＧＤＰ）結合形態を阻害する。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、$KRAS^{G12C}$阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、$KRAS^{G12C}$阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、

【化２】



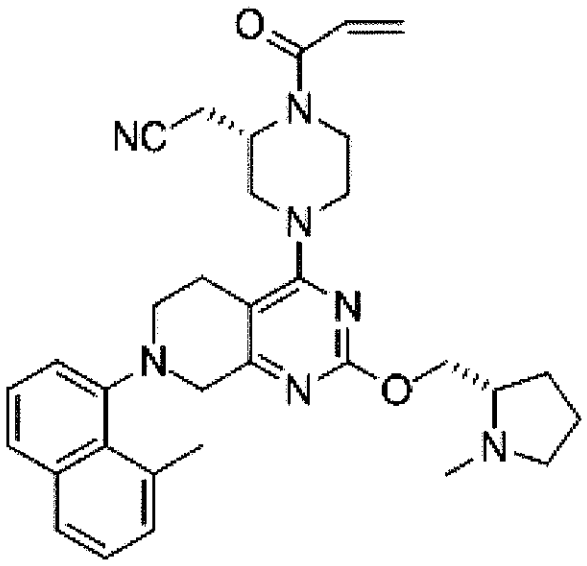
(AMG 510)

を含む。

【００１６】

いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、

【化３】



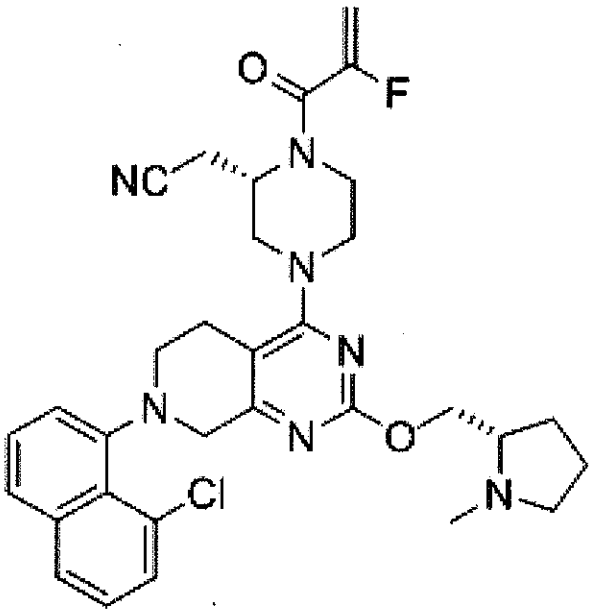
(MRTX1257)

を含む。

【００１７】

いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、

【化４】



(MRTX849)

を含む。

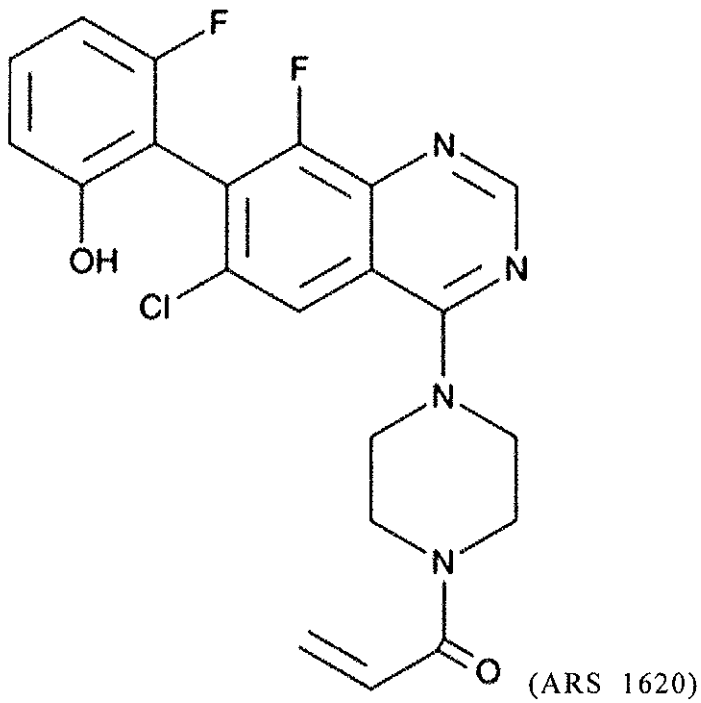
【００１８】

いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、ＡＲＳ３２４８またはＪＮＪ－７４６９９１５７を含む。

【００１９】

いくつかの実施形態において、第２、第３、第４またはその後の治療薬剤は、

【化５】



(ARS 1620)

を含む。

【００２０】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、方法は、第１の用量の第２の治療薬剤お

よび第２の用量の第２の治療薬剤を投与する工程を含み、第１の用量の第２の治療薬剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールで投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤、ならびに第２の治療薬剤の１つまたはそれ以上は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤、ならびに第２の治療薬剤の１つまたはそれ以上は、同時に投与されない。

【００２１】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、方法は、第１の用量の第２の治療薬剤および第２の用量の第２の治療薬剤を投与する工程を含み、第１の用量の第２の治療薬剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールで投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない。いくつかの実施形態において、第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない。いくつかの実施形態において、第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤；および第２の治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない。いくつかの実施形態において、第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤；および第２の治療薬剤は、同時に投与されない。いくつかの実施形態において、その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の治療薬剤は、同時に投与されない。

【００２２】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、方法は、第１の用量の第２の治療薬剤および第２の用量の第２の治療薬剤を投与する工程を含み、第１の用量の第２の治療薬剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールで投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤およびその後のＳＨＰ２阻害剤、ならびに第２の治療薬剤の１つまたはそれ以上は、逐次投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、第１のＳＨＰ２阻害剤または第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、第２のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、第３のＳＨＰ２阻害剤または第３の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、第４のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤は、第２の治療薬剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤は、その後のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のＳＨＰ２阻害剤の前に投与される。

【００２３】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールのＤ１に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日である。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日からなる。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも１回の完全反復を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、または１０回の完全反復を投与する工程を含む。

【００２４】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールのＤ１に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第３の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日である。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日からなる。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも１回の完全反復を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、または１０回の完全反復を投与する工程を含む。

【００２５】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの同じ日に投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日である。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日からなる。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも１回の完全反復を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、または１０回の完全反復を投与する工程を含む。

【００２６】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第２の治療薬剤は、断続的スケジュールの異なる日に投与され、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤および第１の用量の第３の治療薬剤は、断続的スケジュールの同じ日に投与される。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第１のＳＨＰ２阻害剤および第２のＳＨＰ２阻害剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一である。いくつかの実施形態において、第２の治療薬剤および第３の治療薬剤は、同一ではない。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日である。いくつかの実施形態において、断続的スケジュールの完全反復は、７日からなる。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも１回の反復を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、断続的スケジュールの少なくとも２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、または１

０回の反復を投与する工程を含む。

【００２７】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、アロステリックＳＨＰ２阻害剤である。

【００２８】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、アロステリックＳＨＰ２阻害剤であり、ＳＨＰ２の突然変異は、アロステリックＳＨＰ２阻害剤に感受性である。いくつかの実施形態において、ＳＨＰ２の突然変異は、Ｆ２８５Ｓ、Ｌ２６２Ｒ、Ｓ１８９Ａ、Ｄ６１Ｇ、Ｅ６９Ｋ、Ｔ７３ＩおよびＱ５０６Ｐの１つまたはそれ以上を含む。いくつかの実施形態において、ＳＨＰ２の突然変異は、Ｆ２８５Ｓ、Ｌ２６２ＲおよびＳ１８９Ａの１つまたはそれ以上を含む。いくつかの実施形態において、ＳＨＰ２の突然変異は、Ｄ６１Ｇを含む。いくつかの実施形態において、ＳＨＰ２の突然変異は、Ｅ６９Ｋ、Ｔ７３ＩおよびＱ５０６Ｐの１つまたはそれ以上を含む。

【００２９】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異を有さない。いくつかの実施形態において、アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異は、Ｅ７６Ｋ、Ｐ４９１ＳおよびＳ５０２Ｐの１つまたはそれ以上を含む。いくつかの実施形態において、アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異は、Ｅ７６ＫまたはＰ４９１Ｓを含む。いくつかの実施形態において、アロステリックＳＨＰ２阻害剤に抵抗性のＳＨＰ２の突然変異は、Ｓ５０２Ｐを含む。

【００３０】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の投与前に、ＳＨＰ２の突然変異を有することが特定されている。いくつかの実施形態において、対象は、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の投与前に、ＳＨＰ２の突然変異により引き起こされる疾患または障害を発症するリスクを有することが特定されている。いくつかの実施形態において、対象は、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤の投与前に、ＳＨＰ２の突然変異により引き起こされる疾患または障害を有することが特定されている。いくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、第１のＳＨＰ２阻害剤、第２のＳＨＰ２阻害剤、第３のＳＨＰ２阻害剤、第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後のＳＨＰ２阻害剤である。

【００３１】

本開示の疾患または障害の処置に使用するための本開示の組成物を含む、本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、再発または難治性形態の疾患または障害を有することが特定されている。いくつかの実施形態において、本開示の疾患または障害は、腫瘍、増殖またはがんを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍、増殖またはがんは、任意の細胞型、組織もしくは体内の場所に由来する（原発性の様相である）またはそれに転移する（続発性の様相）。いくつかの実施形態において、腫瘍、増殖またはがんは、結腸に由来する（原発性の様相である）またはそれに転移する（続発性の様相）。いくつかの実施形態において、腫瘍、増殖またはがんは、結腸がんまたはそのサブタイプである。いくつかの実施形態において、本開示の再発疾患または障害は、（１）本開示のもの以外の組成物または方法（例えば、確立されたまたは当技術分野において認識されている標準治療を含む）により処置された疾患または障害であって、最初の応答、改善、または寛解の期間後に再び現れる、または最初の処置に対するその応答が低減／逆転する疾患または障害；（２）本開示の組成物または方法により処置された疾患または障害であって、最初の応答、改善、または寛解の期間後に再び現れる、または最初の処置に対するその応答が低減／逆転する障害または疾患；（３）任意の既知の組成物または方法（例えば、確立されたまたは当技術分野において認識されている標準治療を含む）により処置された場合、処置に対する感受性の欠落、または処置に対する難治性の応答を示す疾患または障害；（４）処置を必要とする対象において、任意の既知の組成物または方法（例えば、確立されたまたは当技術分野において認識されている標準治療を含む）により処置された場合、処置

に対する感受性の欠落、または処置に対する難治性の応答を示す疾患または障害；（５）（１）～（４）の任意の組合せの１つまたはそれ以上を含む。いくつかの実施形態において、標準治療は、疾患または障害に対する一次治療を含む。いくつかの実施形態において、標準治療は、疾患または障害に対する（例えば安全性および有効性を評価する政府規制当局により）認可された治療を含む。いくつかの実施形態において、標準治療は、安全性および有効性を評価する政府規制当局により第１の疾患または障害に対して認可されたものであるが、本開示の疾患または障害用に転用されている治療を含む。

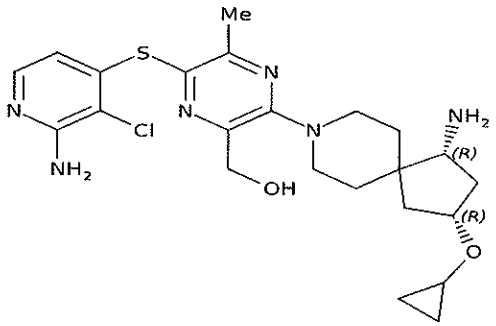
【００３２】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、（ｉ）ＳＨＰ０９９；（ｉｉ）式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式Ｉ－ＶＩ、式Ｉ－Ｖ２、式Ｉ－Ｗ、式ｉ－Ｘ、式Ｉ－Ｙ、式Ｉ－Ｚ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＩＶ－Ｘ、式ＩＶ－Ｙ、式１Ｖ－Ｚ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、および式Ｘのいずれか１つのアロステリックＳＨＰ２阻害剤化合物；（ｉｉｉ）ＴＮＯ１５５；（ｉｖ）ＪＡＢ－３０６８；（ｖ）本明細書に開示された表１からの化合物；（ｖｉ）本明細書に開示された表２からの化合物；（ｖｉｉ）ＲＬＹ－１９７１；または（ｖｉｉｉ）それらの組合せを含む。

【００３３】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、

【化６】

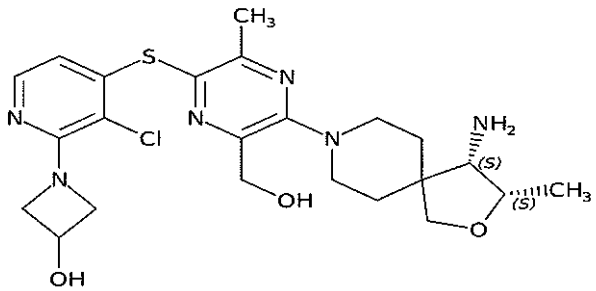


を含む。

【００３４】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、

【化７】

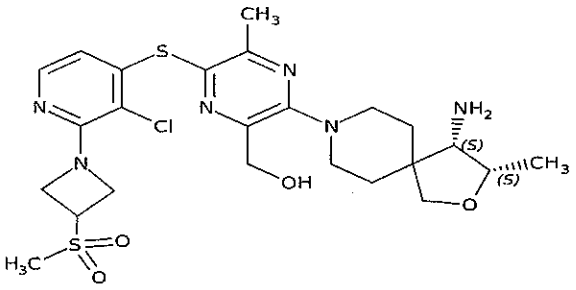


を含む。

【００３５】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、

【化８】

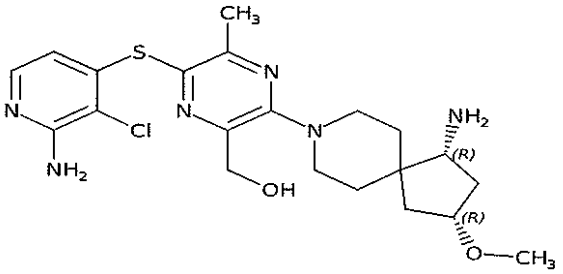


を含む。

【００３６】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、

【化９】

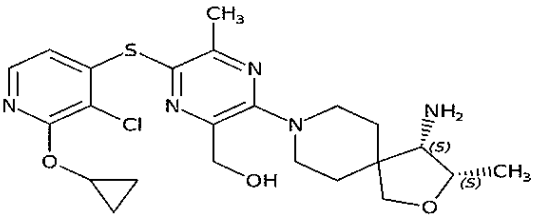


を含む。

【００３７】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１０】

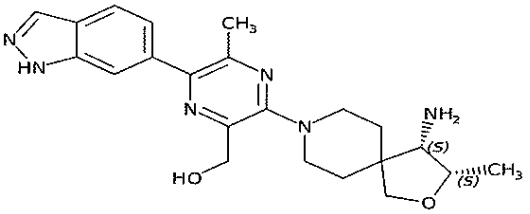


を含む。

【００３８】

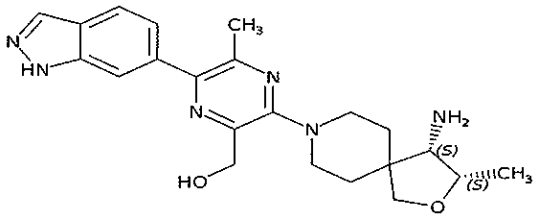
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、

【化１１】

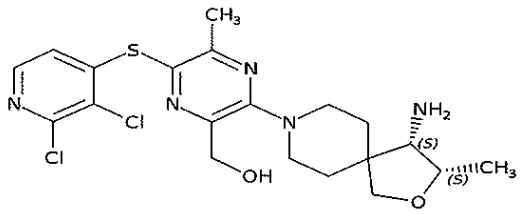


を含む。

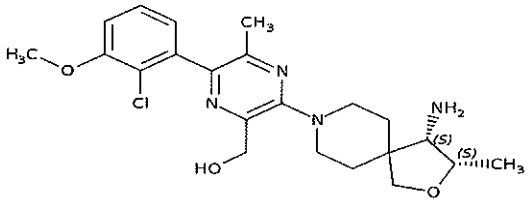
【００３９】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１２】



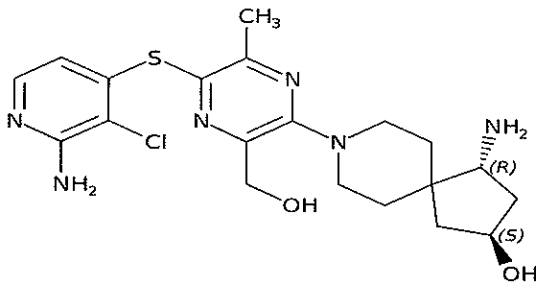
を含む。
【００４０】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１３】



を含む。
【００４１】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１４】

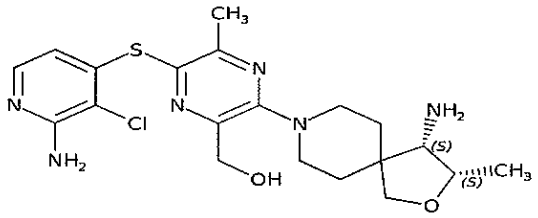


を含む。
【００４２】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１５】

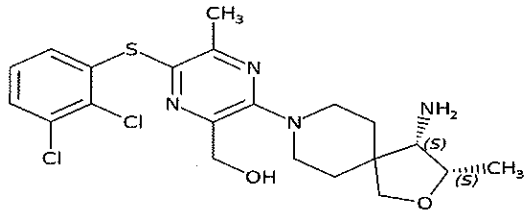


を含む。

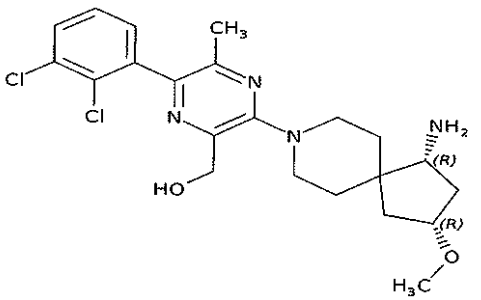
【００４３】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１６】



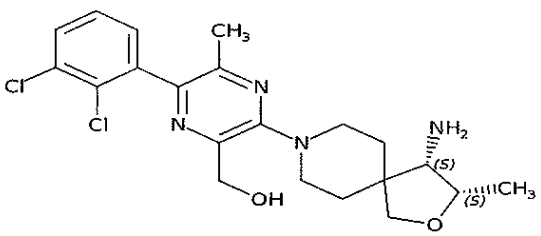
を含む。
【００４４】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１７】



を含む。
【００４５】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１８】



を含む。
【００４６】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、
【化１９】



を含む。

【００４７】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、ラット肉腫（ＲＡＳ）シグナル伝達経路の成分における突然変異をさらに含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＫＲＡＳ、ニューロフィブロミン１（ＮＦ１）、またはセリン／トレオニン－タンパク質キナーゼＢ－ｒａｆ（ＢＲＡＦ）で生じる。いくつかの実施形態において、ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＫＲＡＳの１２位におけるシステイン（Ｃ）によるグリシン（Ｇ）の置換（$KRAS^{G12C}$）を含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＫＲＡＳ増幅（$KRAS^{amp}$）を含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＮＦ１の機能喪失（ＬＯＦ）突然変異（$NF1^{LOF}$）を含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＢＲＡＦのクラス３突然変異（$BRAF^{class3}$）を含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳシグナル伝達経路の成分における突然変異は、ＢＲＡＦの６００位におけるグルタミン酸（Ｅ）によるバリン（Ｖ）の置換を含まない。

【００４８】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、疾患または障害は、腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、がんである。いくつかの実施形態において、腫瘍は、転移性である。いくつかの実施形態において、がんは、転移性である。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の片方または両方の肺において原発性の様相を呈する。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の片方または両方の肺において続発性の様相を呈する。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、非小細胞肺がんである。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象における脳転移を呈する。

【００４９】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、疾患または障害は、腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、がんである。いくつかの実施形態において、腫瘍は、転移性である。いくつかの実施形態において、がんは、転移性である。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の膵臓において原発性の様相を呈する。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の膵臓において続発性の様相を呈する。

【００５０】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、疾患または障害は、腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、がんである。いくつかの実施形態において、腫瘍は、転移性である。いくつかの実施形態において、がんは、転移性である。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の大腸、小腸、胃、膀胱、腎臓、結腸または直腸の１つまたはそれ以上において原発性の様相を呈する。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の大腸、小腸、胃、膀胱、腎臓、結腸または直腸の１つまたはそれ以上において続発性の様相を呈する。

【００５１】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、疾患または障害は、腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、がんである。いくつかの実施形態において、腫瘍は、転移性である。いくつかの実施形態において、がんは、転移性である。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の肉腫として原発性の様相を呈する。いくつかの実施形態において、腫瘍またはがんは、対象の肉腫として続発性の様相を呈する。

【００５２】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、女性である。いくつかの実施形態において、対象は、男性である。

【００５３】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、対象の全身腫瘍組織量を低減する。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象の全身腫瘍組織量を低減する。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象の全身腫瘍組織量を低減する。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤および第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる。

【００５４】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、または第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤は、治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第１の用量のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、および第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ治療有効量のＳＨＰ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、対象の全身腫瘍組織量を低減する。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象の全身腫瘍組織量を低減する。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象の全身腫瘍組織量を低減する。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、それぞれ対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤および第４の用量のＳＨＰ２阻害剤の組合せは、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させる。

【００５５】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、処置は、対象の全身腫瘍組織量を低減することを含む。

【００５６】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、処置は、対象におけるＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させることを含む。いくつかの実施形態において、ＲＡＳシグナル伝達経路の成分の活性化を減少させることは、ＥＲＫのリン酸化を減少させることを含む。

【００５７】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、全身投与される。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤または第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤は、経口

投与される。本開示の方法のいくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、全身投与される。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量のＳＨＰ２阻害剤または第４の用量のＳＨＰ２阻害剤は、経口投与される。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも１０ミリグラム（ｍｇ）、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇまたは少なくともその間の任意の数のｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、２０ｍ以上ｇ３００ｍｇ以下である。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも８０ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、約８０ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、８０ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも１４０ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、約１４０ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、１４０ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、少なくとも２００ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、約２００ｍｇである。いくつかの実施形態において、第１の用量の第１のＳＨＰ２阻害剤、第２の用量の第２のＳＨＰ２阻害剤、第３の用量の第３のＳＨＰ２阻害剤、第４の用量の第４のＳＨＰ２阻害剤またはその後の用量のその後のＳＨＰ２阻害剤は、２００ｍｇである。

【００５８】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、少なくとも１０ミリグラム（ｍｇ）、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇまたは少なくともその間の任意の数のｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬

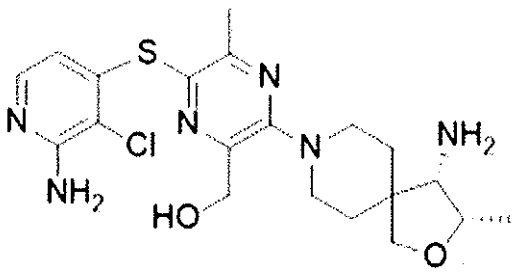
剤は、１０ｍｇ以上３００ｍｇ以下の用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、少なくとも２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇまたは少なくともその間の任意の数のｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、約２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇまたは８０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇまたは８０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、２０ｍｇ以上８０ｍｇ以下の用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、２０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、第２、第３またはその後の治療薬剤は、６０ｍｇの用量で投与される。

【図面の簡単な説明】

【００５９】

【図１】ＳＨＰ２媒介シグナル伝達経路を示す概略図である（Ｎｉｃｈｏｌｓら、Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ、２０１８を参照されたい）。ＲＡＳシグナル伝達は、ヒトのがんにおいてしばしば異常調節を示す。処置の選択肢は、ＲＡＳ、ＮＦ１、またはＢＲＡＦ^{Ｖ６００Ｅ}以外のＢＲＡＦ突然変異を保有する腫瘍を有する患者の場合、限られている。ＲＭＣ－４６３０は、強力で、選択的で、経口で生物学的に利用可能なＳＨＰ２のアロステリック阻害剤である。ＲＭＣ－４６３０臨床プログラムは、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}、ＮＦ１^{ＬＯＦ}、ＢＲＡＦ^{ｃｌａｓｓ３}、およびその他（例えばＫＲＡＳ^{ａｍｐ}）のような半自律的なＳＨＰ２依存性ＲＡＳシグナル伝達突然変異の新たな仮説を試験する。いくつかの実施形態において、ＲＭＣ－４６３０は、以下の構造を有する：

【化２０】



【図２】ＲＭＣ－４６３０が、ＫＲＡＳにおける突然変異（ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}）を有する非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）の前臨床マウスモデルにおいて、静止および退縮を誘導することを示す１対のグラフである。この試験では、ＲＭＣ－４６３０は、１０ｍｇ／ｋｇまたは３０ｍｇ／ｋｇのいずれかで毎日投与された。

【図３】ＲＭＣ－４６３０のヒトにおいて初めての試験の実験設計を示す１対の概略図である。

【図４】図３に示されたヒトにおいて初めての試験に登録した患者のベースライン特性を示す１対の表である。

【図５】図３に示されたヒトにおいて初めての試験に登録した患者により報告された有害事象の初期データを示す表である。

【図６】単一用量スケジュール（２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇもしくは８０ｍｇの１つ）または断続的スケジュール（７日反復のＤ１もしくはＤ４で１４０ｍｇもしくは２００ｍｇを提供）のいずれかで、ＲＭＣ－４６３０の投与後に血漿濃度がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ腫瘍のｐＥＲＫ　ＥＣ５０超を維持したことを示すグラフである。

【図７Ａ】図７Ｃに示される毎日投薬スケジュールでのＲＭＣ－４６３０による処置後に４人の患者のそれぞれから得られた細胞における、核および細胞質ＥＲＫリン酸化のＨ－スコアを示すグラフである。Ｈスコアは、ｐＥＲＫに対して陽性に染色される腫瘍細胞のパーセンテージと、細胞当たりの染色の強度との積である。核ｐＥＲＫおよび細胞質ｐＥ

ＲＫの両方が示されている。
【図７Ｂ】図７Ｃに示される毎日投薬スケジュールでのＲＭＣ－４６３０による処置後に患者１および３から得られた組織の写真である。組織染色は、ｐＥＲＫが褐色に染色された際にＥＲＫの阻害の程度を明示する。パネルＢは、Ｈスコアが推定される免疫組織化学セクションを示す。ｐＥＲＫは褐色に染色される。
【図７Ｃ】図７Ａおよび７Ｂについてデータが抽出された試験の各患者の疾患特性および処置レジメンを示す表である。表（パネルＣ）は、対の生検試料が得られた各患者に関する情報を示す。
【図８】ＲＭＣ－４６３０による処置後のＮＳＣＬＣおよびＫＲＡＳ突然変異（Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２ＤまたはＧ１２Ｖ）を有する患者の全身腫瘍組織量の変化を示すグラフである。
【図９】ＲＭＣ－４６３０による処置後のＫＲＡＳ^{G12C}　ＮＳＣＬＣを有すると診断された患者の放射線応答を示す一連の写真である。
【図１０】断続的投薬スケジュールに従い、ＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験の一部としてＲＭＣ４６３０を受けた患者の人口統計および疾患特性を示す表である。
【図１１】断続的投薬スケジュールに従い、ＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験の一部としてＲＭＣ－４６３０を投薬された患者の１５％超に生じた関連する有害事象（ＡＥ）のリストを示す表である。ＡＥの発生はグレードで示されている。
【図１２】マウス試験およびＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験において断続的投薬スケジュールにより投与した後のＲＭＣ－４６３０作用の薬物動態を示す表である。
【図１３】ＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験において断続的投薬スケジュールにより投与した後のＲＭＣ－４６３０作用の薬物動態を示す１対のグラフである。各週のＤ１およびＤ４に１４０ｍｇまたは２００ｍｇのいずれかで投薬されたＲＭＣ－４６３０の薬物動態プロファイルである。定常状態は、反復１の１５日目であるとみなされる。EC_{50}／ｆｕおよびEC_{75}／ｆｕは、ＫＲＡＳ^{G12C}腫瘍モデルにおけるｐＥＲＫの５０％および７５％阻害に対応するヒトにおける全推定血漿濃度である。
【図１４】毎日投薬スケジュールに従い、ＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験の一部としてＲＭＣ４６３０を受けた患者の人口統計および疾患特性を示す表である。
【図１５】毎日投薬スケジュールに従い、ＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験の一部としてＲＭＣ４６３０を投薬された患者に生じた関連する有害事象（ＡＥ）のリストを示す表である。ＡＥの発生はグレードで示されている。
【図１６】毎日投薬スケジュールに従い、ＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験の一部としてＲＭＣ４６３０を投薬された患者に生じた重度の有害事象（ＳＡＥ）のリストを示す表である。ＳＡＥの発生はグレードで示されている。
【図１７】マウス試験およびＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験において毎日投薬スケジュールにより投与した後のＲＭＣ－４６３０作用の薬物動態を示す表である。
【図１８】ＲＭＣ－４６３０－０１、フェーズ１試験において毎日投薬スケジュールにより投与した後のＲＭＣ－４６３０作用の薬物動態を示す１対のグラフである。１日２０ｍｇ、４０ｍｇ、６０ｍｇまたは８０ｍｇのいずれかで投薬されたＲＭＣ－４６３０の薬物動態プロファイルである。定常状態は、反復１の２２日目であるとみなされる。EC_{50}／ｆｕおよびEC_{75}／ｆｕは、ＫＲＡＳ^{G12C}腫瘍モデルにおけるｐＥＲＫの５０％および７５％阻害に対応するヒトにおける全推定血漿濃度である。
【図１９】ＫＲＡＳ^{G12C}腫瘍を有する患者における循環ＫＲＡＳ^{G12C}対立遺伝子頻度を示す表である。
【図２０】ＫＲＡＳ^{G12C}　ＮＳＣＬＣにおけるベースラインからの全身腫瘍組織量の最も良好な変化を示すグラフである。ベースライン標的病変が評価され、標的病変サイズの少なくとも１つの放射線追跡評価を受けた、ＫＲＡＳ^{G12C}　ＮＳＣＬＣを有する５人の患者の最も良好な腫瘍応答のウォーターフォールプロットである。パーセンテージ（Ｙ軸）は、ＲＥＣＩＳＴ１．１を使用した標的病変の最大直径の合計におけるベースラインからのパーセンテージ変化を表す。色は、異なる用量レベルを表す。
【図２１】ＫＲＡＳ突然変異（Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、およびＧ１２Ｓを含む）

に関するＮＳＣＬＣにおけるベースラインからの全身腫瘍組織量の最も良好な変化を示すグラフである。ベースライン標的病変が評価され、標的病変サイズの少なくとも１つの放射線追跡評価を受けた、ＫＲＡＳ^{G12C}を含むＫＲＡＳ突然変異ＮＳＣＬＣを有する１４人の患者の最良の腫瘍応答のウォーターフォールプロットである。パーセンテージ（Ｙ軸）は、ＲＥＣＩＳＴ１．１を使用した標的病変の最大直径の合計におけるベースラインからのパーセンテージ変化を表す。色は、異なるＫＲＡＳ突然変異を表す。

【図２２】ＲＭＣ－４６３０－０２、フェーズ１ｂ／２試験の一部としてＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブを受けた患者の人口統計および疾患特性を示す表である。

【図２３】ＲＭＣ－４６３０－０２、フェーズ１ｂ／２試験の一部としてＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブを受けた患者におけるＲＭＣ－４６３０に起因する関連ＡＥを示す表である。ＡＥの発生はグレードで示されている。

【図２４】ＲＭＣ－４６３０－０２、フェーズ１ｂ／２試験の一部としてＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブを受けた患者におけるコビメチニブに起因する関連ＡＥを示す表である。ＡＥの発生はグレードで示されている。

【図２５】ＲＭＣ－４６３０－０２、フェーズ１ｂ／２試験における薬物動態を示す表である。

【図２６】ＲＭＣ－４６３０－０２、フェーズ１ｂ／２試験の一部としてのＲＭＣ－４６３０の薬物動態を示す１対のグラフである。ＲＭＣ－４６３０－０２試験においてＤ１、Ｄ４に８０ｍｇで投薬されたＲＭＣ－４６３０、および１日２０ｍｇで投薬されたコビメチニブの薬物動態プロファイルである。定常状態は、反復１の１５日目であるとみなされる。EC_{50}／ｆｕおよびEC_{75}／ｆｕは、ＫＲＡＳ^{G12C}腫瘍モデルにおけるｐＥＲＫの５０％および７５％阻害に対応するヒトにおけるＲＭＣ－４６３０の全推定血漿濃度である。

【図２７Ａ】経時的な血漿濃度のプロファイルを示すグラフである。ＲＭＣ－４６３０は、１日６０ｍｇで、または断続的に週２回１４０ｍｇ（Ｄ１、Ｄ４）もしくは２００ｍｇ（Ｄ１、Ｄ２）で投薬された。１日６０ｍｇの投薬については、血漿濃度プロファイルはサイクル１、２２日目（定常状態）からのものであった。１４０ｍｇ（Ｄ１、Ｄ４）および２００ｍｇ（Ｄ１、Ｄ２）スケジュールについては、１週目からの血漿濃度プロファイルを示した。週２回の投薬後は、蓄積は観察されなかった。プロット上の点線は、細胞増殖抑制およびアポトーシス閾値を示し、ｉｎ　ｖｉｖｏでのマウスの腫瘍異種移植モデルにおけるＲＡＳ経路活性をそれぞれ５０％（ＥＣ５０）および７５％（ＥＣ７５）阻害するために必要な近似的血漿濃度を表す。これらの閾値は、ＮＣＩ－Ｈ３５８　ＫＲＡＳＧ１２Ｃ異種移植モデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏでのＲＭＣ－４６３０の前臨床抗腫瘍活性に基づく。ＲＭＣ－４６３０のより低い用量（１日１０ｍｇ／ｋｇ）は、ＥＣ５０を超える長期的な適用範囲（１２～１６時間）をもたらしたがＥＣ７５を超えず、腫瘍成長阻害（細胞増殖抑制閾値）に関連していたが退縮には関連していなかった。より高い用量（１日３０ｍｇ／ｋｇ）では腫瘍退縮（アポトーシス閾値）が観察され、この用量では血漿曝露はＥＣ７５を４～６時間、またＥＣ５０を投薬間隔全体にわたり超えた。ＲＭＣ－４６３０の３０ｍｇ／ｋｇの単一用量は、ＫＲＡＳＧ１２Ｃ膵臓腫瘍細胞株ＭＩＡ　ＰａＣａ－２においてｉｎ　ｖｉｖｏでアポトーシスを誘導することが示された。細胞死（アポトーシス）が生じ得る実際の血漿濃度は、腫瘍毎に異なり得る。また、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験においては、ＫＲＡＳＧ１２Ｃ腫瘍細胞株におけるアポトーシスの誘導は、濃度および時間の両方に依存的であることに留意されたい。ＲＡＳ経路活性化の特性評価は、正常組織に対しては行われていない。しかしながら、ｉｎ　ｖｉｖｏ齧歯類試験において、より低いトラフ血漿濃度（ＥＣ５０未満）は、忍容性の改善に関連している。ＰＫは、^{1}Ｃ１Ｄ２２、^{2}Ｃ１Ｄ１投薬後およびＣ１Ｄ８トラフ（約１６８時間）、^{3}Ｃ１Ｄ１およびＣ１Ｄ２投薬後、ならびにＣ１Ｄ８トラフ（約１６８時間）でサンプリングされた。

【図２７Ｂ】図２７Ａおよび表３からのデータから導出されたＲＭＣ－４６３０のピークおよびトラフ濃度での３つの忍容用量スケジュールでのＲＭＣ－４６３０薬物動態の概略図である。６０ｍｇで毎日、１４０ｍｇで週２回断続的（Ｄ１、Ｄ４）および２００ｍｇ

で週２回断続的（Ｄ１、Ｄ２）の３つの忍容投薬レジメンのヒトにおける薬物動態プロファイルの概略図である。青色のバーは、それぞれの用量レジメンのＣｍａｘおよびトラフ血漿濃度を示す（表３および図２７Ａも参照されたい）。１日６０ｍｇの群に対する薬物動態プロファイルは、Ｎ＝１１から入手可能であった。細胞増殖抑制およびアポトーシス閾値は、図２７Ａの凡例で定義されている。

【図２８】ＲＭＣ－４６３０で処置されたＮＦ１ＬＯＦを保有するＮＳＣＬＣまたは婦人科腫瘍を有する患者のウォーターフォールプロットである。データは、ベースラインおよび少なくとも１回のベースライン後スキャンを有する参加者、または第１のベースライン後スキャンの前に死亡した、もしくは臨床的進行を有していた参加者として定義される、有効性評価可能集団（Ｎ＝６）に対して示されている。第１のスキャン前に臨床ＰＤに起因して死亡した１人の患者（ＮＳＣＬＣ）は、この図には示されていない。ＮＦ１ＬＯＦは、ニューロフィブロミンタンパク質機能の喪失または大幅な低減であり、突然変異の性質から推定される。

【図２９】フェーズ１ｂ用量漸増設計を示す概略図である。

【図３０】図２９に示されるフェーズ１ｂ試験の患者ベースライン特性を示す１対の表である。

【図３１】ＲＭＣ－４６３０またはコビメチニブのいずれかに関連する一般的有害事象を示す表である。この図に示される試験において使用される場合、ＡＥの文脈における「報告される」という用語は、臨床医からスポンサーへの極秘の通信メッセージを表すことを意図する。＊血小板数減少を含む；＊＊会社によって定義されたＭｅｄＤＲＡ質問票（ＣＭＱ）は、眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、口唇浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、および末梢腫脹を含む。＊＊＊発疹、斑状丘疹状皮疹、および膿疱性皮疹を含む；＊＊＊＊ヘモグロビン減少を含む；＊＊＊＊＊眼のかすみおよび視力障害を含むＭＥＫｉ網膜症に関連する症状を含む；£毎日のコビメチニブと共に試験されたＲＭＣ－４６３０用量：８０ｍｇ　Ｄ１Ｄ４（ｎ＝１４）および１４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ４（ｎ＝１９）；Σ断続的コビメチニブと共に試験されたＲＭＣ－４６３０用量：１４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ２。

【図３２】ＲＭＣ－４６３０　１４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ２＋コビメチニブ４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ２を用いた許容される忍容性に関するデータを示す表である。£ＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブ用量は以下を含んでいた：ＲＭＣ－４６３０　８０ｍｇ　Ｄ１Ｄ４＋コビメチニブ２０ｍｇ　２１／７（ｎ＝８）、ＲＭＣ－４６３０　８０ｍｇ　Ｄ１Ｄ４＋コビメチニブ４０ｍｇ　２１／７（ｎ＝６）、ＲＭＣ－４６３０　１４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ４＋コビメチニブ２０ｍｇ　２１／７（ｎ＝１２）、およびＲＭＣ－４６３０　１４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ２＋コビメチニブ２０ｍｇ　２１／７（ｎ＝７）。§ＲＭＣ－４６３０またはコビメチニブのいずれかに関連；¥ＲＭＣ－４６３０またはコビメチニブのいずれかの投薬の中断、低減または中止。

【図３３】ＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブの断続的投薬（Ｄ１Ｄ２）が標的血漿曝露を超えることを示す１対のグラフである。

【図３４】ＫＲＡＳ^{ＭＵＴ}結腸直腸がんにおけるベースラインからの全身腫瘍組織量の最も良好な変化を示すグラフおよび対応する表である。¥ベースラインスキャンおよび少なくとも１回のベースライン後スキャンを有する患者、または第１のベースライン後スキャンの前に死亡した、もしくは臨床的進行を有していた患者として定義される有効性評価可能集団（Ｎ＝８）からの、週２回のＲＭＣ－４６３０　１４０ｍｇならびに様々なコビメチニブ用量およびスケジュール（以下の表）で処置された、ＫＲＡＳ突然変異結腸直腸がんを有する７人の患者に対して示されたデータ。ＰＤ（進行性疾患）；ＳＤ（安定した疾患）；ＰＲ（部分的応答）。

【図３５】ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}結腸がんを有する５３歳の白人女性患者における１対の腫瘍画像である。患者は、ＲＭＣ－４６３０　１４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ２＋コビメチニブ６０ｍｇ　Ｄ１Ｄ２の投与前に、１）ＦＯＬＦＯＸ＋Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）および２）ＦＯＬＦＩＲＩ＋Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）の２つの治療を受けた。画像は、サイクル２の最後に全身腫瘍組織量の３０％の低減；サイクル４の最後に２５％の低減－未確認の部分的

応答（ＰＲ）を示している。６ヶ月での進行性疾患（ＰＤ）測定。
【発明を実施するための形態】
【００６０】
ＳＨＰ２阻害剤組成物、ならびに断続的投薬スケジュールに従って本開示のＳＨＰ２阻害剤組成物を投与する工程を含む疾患および障害を処置する方法が開示される。理論に束縛されないが、断続的投薬スケジュールは、毎日投与スケジュールと比較して、ＳＨＰ２阻害剤を含む単剤療法または併用療法のいずれかとして優れた処置有効性を提供するが、これは、断続的スケジュールが、断続的投薬（例えばＤ１Ｄ４またはＤ１Ｄ８スケジュール）の間に健康な細胞を回復させることができることに少なくとも一部起因する。代替的に、または追加的に、一連の用量が近接して連続的に提供され、次いで一連の休止日が続く断続的スケジュールは、アポトーシスを生じるように標的疾患細胞を誘導することにより、標的細胞の腫瘍細胞死滅有効性を増加させることができる一方で、このブロックされた断続的スケジュールは、ＳＨＰ２阻害剤の別の一連の投薬（例えば、７日の反復におけるＤ１Ｄ２またはＤ１Ｄ２Ｄ３Ｄ４スケジュール）の前に健康な細胞が回復する十分な期間を許容する。
【００６１】
いくつかの実施形態において、健康な細胞を回復させるのに十分な期間は、ＳＨＰ２阻害剤の血漿濃度の決定の相対レベル、およびＳＨＰ２阻害剤の投与後のＥＲＫリン酸化の阻害のためのＥＣ５０の事前に決定された値または測定値によって決定することができる。いくつかの実施形態において、ＥＲＫリン酸化の阻害のためのＥＣ５０の事前に決定された値または測定値は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏもしくはｅｘ　ｖｉｖｏアッセイにおいて、またはＳＨＰ２阻害剤の投薬後に処置下の対象におけるＥＲＫリン酸化の阻害のためのＥＣ５０の値を提供するための統計的検出力をもたらすのに十分な数の試験対象、場合により、特性が一致した健康な個人の試験対象を含む事前の試験から事前に決定または測定することができる。
【００６２】
具体的な処置の転帰の目安は、全身腫瘍組織量である。本開示で使用される場合、「全身腫瘍組織量」という用語は、限定されないが、腫瘍中のいくつかのがん細胞、生検試料中のいくつかのがん細胞、構造（例えばリンパ節もしくは器官）中のいくつかのがん細胞、対象の循環血液中のいくつかのがん細胞、もしくは対象の体内のいくつかのがん細胞；腫瘍のサイズ；腫瘍の体積；腫瘍の外周もしくは直径、または体内のがんの量の１つまたはそれ以上を表すことを意図する。全身腫瘍組織量という用語は、「腫瘍負荷」という用語と同義であることを意図する。
【００６３】
具体的な処置の転帰の目安は、ＥＲＫリン酸化の阻害である。
【００６４】
具体的な処置の転帰の目安は、疾患または障害の兆候または症状の低減または排除である。疾患または障害の兆候は、対象が兆候または兆候の変化（例えば全身腫瘍組織量）を自覚しているかどうかに関わらず、客観的に検出可能な特性として対象が示すものである。疾患または障害の症状は、患者が感じる疾患または障害の主観的経験（例えば痛み）である。
【００６５】
具体的な処置の転帰の目安は、疾患または障害の寛解の誘導である。代替的に、または追加的に、具体的な処置の転帰の目安は、疾患または障害の再発の防止である。
【００６６】
具体的な処置の転帰の目安は、治癒とも呼ばれる疾患または障害の排除である。
【００６７】
本開示の方法は、ＳＨＰ２阻害剤の投与を含む。任意のＳＨＰ２阻害剤が企図されるが、具体的なＳＨＰ２阻害剤はＲＭＣ－４６３０である。本開示のＳＨＰ２阻害剤は、単剤療法または任意の他の治療薬剤との併用療法として投与することができる。併用療法に使

用するための具体的な第２のまたは追加の治療薬剤は、増殖阻害剤を含む。例示的な増殖阻害剤は、これらに限定されないが、ＲＡＳ阻害剤およびＭＥＫ阻害剤を含む。具体的な第２のまたは追加の治療薬剤は、コビメチニブを含む。具体的な第２のまたは追加の治療薬剤は、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１阻害剤である。具体的な第２のまたは追加の治療薬剤は、ＣＤＫ４／６阻害剤である。具体的な実施形態において、ＲＭＣ－４６３０を含む本開示のＳＨＰ２阻害剤は、断続的スケジュールに従って投与される。併用療法として提供される場合、ＲＭＣ－４６３０を含む本開示のＳＨＰ２阻害剤は、断続的スケジュールに従って投与される。場合により、併用療法として提供される場合、第２のまたは追加の治療薬剤は、断続的スケジュールで提供される。代替として、第２のまたは追加の治療薬剤は、連続的、毎日、毎週または毎月のスケジュールで提供することができる。

【００６８】

ＲＭＣ－４６３０を使用した臨床データ

ＲＭＣ－４６３０フェーズ１／２プログラムは、２つの臨床試験を含む。ＲＭＣ－４６３０－０１、単剤ＲＭＣ－４６３０－０２としてのＲＭＣ－４６３０のフェーズ１用量漸増試験、ＭＥＫ阻害剤コビメチニブ（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））と組み合わせたＲＭＣ－４６３０のフェーズ１ｂ／２試験。本開示は、ＲＭＣ－４６３０－０１試験およびＲＭＣ－４６３０－０２試験の両方からの臨床データを提供する。

【００６９】

進行した固形腫瘍を有する患者における単剤ＲＭＣ－４６３０のＲＭＣ－４６３０－０１試験。ＲＭＣ－４６３０－０１は、単剤としてのＲＭＣ－４６３０の安全性、薬物動態および薬力学的効果を評価する、毎日投薬および週２回投薬の２つの異なる用量投与スケジュールでの進行した腫瘍を有する患者におけるフェーズ１用量漸増試験である。ＲＡＳ－ＭＡＰＫ経路における突然変異を保有する腫瘍を有する患者での抗腫瘍活性もまた評価される。

【００７０】

ＲＭＣ－４６３０－０１試験は、まず、毎日投薬スケジュールおよび断続的投薬スケジュール（毎週Ｄ１、Ｄ４）の２つの異なるスケジュールを評価するように設計された。断続的スケジュールは、断続的標的適用範囲を達成することを意図し、これは、前臨床モデルにおいて、同様または優れた活性ならびにより良好な忍容性に関連していた。

【００７１】

最後のデータカットオフで、６３人の患者が試験薬物を受け、安全性について評価可能であった：１４人が断続的スケジュール、４９人が毎日のスケジュールであった。毎日投薬スケジュールでは用量漸増は完了した。用量漸増は、断続的スケジュールを使用して継続する。予備データは、断続的スケジュールがＲＭＣ－４６３０の特定のスケジュールであることを示唆している。断続的スケジュールで処置された患者の安全性、忍容性およびＰＫデータは、ここでは毎日のスケジュールで処置された患者とは別個に提供されている。

【００７２】

断続的スケジュールのＲＭＣ　６４３０中間的安全性および忍容性。Ｄ１、Ｄ４スケジュールで投薬された１４人の患者を、追跡調査（中央値は２カ月）後に安全性について評価した。人工統計学的情報を、図１０に示す。

【００７３】

新規安全性プロファイルは、浮腫、赤血球産生の低下（低いヘモグロビン濃度および既存の貧血の悪化）、血小板産生の低下（血小板減少症）、高血圧および疲労を含む、ＳＨＰ２、ひいてはＲＡＳシグナル伝達カスケードに対する薬物候補の機構的効果と一致している。この安全性プロファイルは、この経路の他の周知の阻害剤の非臨床試験および臨床試験からおおまかに予測可能であった。患者の１５％超に生じる処置に関連する緊急の有害事象（ＡＥ）を、図１１に示す。このスケジュールでは、関連するグレード４またはグレード５のＡＥは報告されなかった。グレード３の腹部膨満で入院した、週２回２００ｍｇを受けた膵臓がんの患者では、１つの関連するＳＡＥが報告され、患者が試験を中止し

てホスピスケアに移された時点ではＡＥは解消されていなかった。

【００７４】

断続的スケジュールでのＲＭＣ－４６３０薬物動態。Ｄ１、Ｄ４スケジュールでの投薬後のＲＭＣ－４６３０の薬物動態プロファイルを、図１２および図１３に示す。患者への経口投与後のＲＭＣ－４６３０の血漿レベルは、ラットおよびイヌにおける前臨床試験から予測されたものと類似していた。１日目から１５日目までの蓄積は観察されなかった。両方の用量レベルでの血漿曝露は、前臨床モデルから生物学的に活性であると推測される範囲内であった。１４０ｍｇの単一用量後、ＲＭＣ－４６３０の血漿濃度はｐＥＲＫのｉｎ ｖｉｖｏ EC_{50}超を７２時間維持する。ＲＭＣ－４６３０の半減期は２５時間と推定される。

【００７５】

毎日のスケジュールによるＲＭＣ－４６３０の中間的安全性および忍容性。４９人の患者を、毎日のスケジュールで処置した。追跡調査の中央値は２カ月である（１～１４カ月の範囲）。人工統計学的情報を、図１４に示す。

【００７６】

毎日の投薬は、断続的スケジュールよりも頻繁で重度のＡＥに関連していた。断続的投薬スケジュールと同様に、毎日投薬スケジュールからの新規安全性プロファイルは、ＳＨＰ２およびＲＡＳシグナル伝達経路に対する薬物の機構的効果と一致している。毎日の投薬における最大忍容用量（ＭＴＤ）は、正式には決定されていないが、用量漸増は、すでに評価された１日８０ｍｇのレベルを超えて継続されない。このスケジュールでのさらなる進展を追及するならば、この毎日のスケジュールでの推奨されるフェーズ２用量は６０ｍｇの範囲内であろう。

【００７７】

関連するグレード３およびグレード４のＡＥを、図１５に示す。「標的外」効果に一致する毒性は報告されていない。ＲＭＣ－４６３０の毎日の投与に起因する死亡（グレード５のＡＥ）はない。アラニントランスアミナーゼおよびアスパラギン酸トランスアミナーゼのような肝酵素の増加が、全てのグレードで観察された。これらは、毎日のスケジュールで処置された患者のそれぞれ１０％または１６％において、ＲＭＣ－４６３０に完全または部分的に起因している。２人の患者（４％）において、アラニントランスアミナーゼまたはアスパラギン酸トランスアミナーゼの増加は、グレード３またはグレード４であった。

【００７８】

毎日のスケジュールで処置された８人の患者（１６％）は、処置を行う治験責任医師によりＲＭＣ－４６３０に部分的に起因するとされる、肺または呼吸器系に関わる毒性を経験した。これらは一般に、中等度または軽度であった。グレード４の呼吸不全の２つの追加的な場合を、重度の有害事象（ＳＡＥ）の説明において以下でより詳細に説明する。ＲＭＣ－４６３０で処置された対象における免疫系の全身的活性化の証拠はほとんどない。肺炎の報告はない。心臓、脳、腎臓のような他の重要な器官に関わる関連する有害事象は、一般的ではなく軽度から中等度の重症度であるか、または報告されていない。

【００７９】

スポンサーにより評価されるように、おそらくまたは十中八九試験薬物に関連すると考えられる重度の有害事象が３人（６％）に見られた（図１６）。治験責任医師が試験薬物との関連性を排除できないさらに３つのＳＡＥが生じたが、ＲＭＣ－４６３０による因果関係の証拠はなかったか、またはスポンサーにより可能性が低いと見なされた。肺に広範囲の腫瘍転移を有する１人の患者は、グレード４の息切れを発症し、入院して酸素による処置を受けた。患者が試験を中止した際に、有害事象は継続していた。発熱および感染性肺炎の放射線学的証拠を有する第２の患者は、グレード４の呼吸不全を発症し、酸素、全身的抗生物質およびコルチコステロイドによる処置を受けた。原因となるがんの進行により患者が死亡した際に、事象は継続していた。第３の患者では、グレード３のＱＴｃ延長の単一読み出しが見られた。この患者は、１日６０ｍｇのＲＭＣ－４６３０を受けていた

が、読み出しの時点では３日間いかなる投薬も受けなかった。患者はＱＴｃ延長、原因となる全身性エリテマトーデスの既往歴を有しており、オンダンセトロンを服用していた。ＱＴｃはベースラインで延長した（グレード１）。ＱＴｃ延長の読み出しから５時間後、患者は正常なＱＴｃ間隔を示す２回の追跡ＥＣＧを有していた。

【００８０】

毎日のスケジュールによるＲＭＣ－４６３０の薬物動態。毎日の投薬では、ＲＭＣ－４６３０の血漿濃度は２２日目までに定常状態に達した（図１７および１８）。全ての毎日用量レベルでの血液中のＲＭＣ－４６３０の血漿濃度は、腫瘍モデルにおけるｐＥＲＫのｉｎ　ｖｉｖｏ　EC_{50}よりも一貫して高かった。曝露は、用量の増加にほぼ比例して増加した。１日６０ｍｇの推定ＭＴＤでの２４時間の期間にわたるＲＭＣ－４６３０への全曝露は、１４．６ｕＭ．ｈｒであった。これは、動物モデルにおける抗腫瘍効果、特に腫瘍の静止を観察するために必要な曝露（６．４４ｕＭ．ｈｒ）の２倍超である。

【００８１】

ＲＭＣ－４６３０の薬力学的効果、毎日および断続的スケジュールの比較。ＲＡＳシグナル伝達経路における重要なタンパク質でありＭＥＫの基質であるタンパク質ＥＲＫの活性化は、ＳＨＰ２阻害剤による経路活性の阻害の良好な代替である。ＥＲＫの活性化に対するＲＭＣ－４６３０の薬力学的効果を、ＲＭＣ－４６３０で処置されている患者の血液細胞において試験した。患者におけるこの種の力学的アッセイにおいて一般的である著しいアッセイ変動性および患者間変動性にもかかわらず、試験した全ての用量レベルにおいて、末梢血液細胞での活性化ＥＲＫの阻害に有利な傾向が見られた。これらの効果は、ＲＭＣ－４６３０によるＳＨＰ２標的および下流ＲＡＳシグナル伝達への関与およびその阻害と一致している。

【００８２】

ＲＭＣ－４６３０を受ける前および受けている間の腫瘍において、ＥＲＫのリン酸化を評価した（図７）。３つの場合において、ＲＭＣ－４６３０が定常状態である間、腫瘍における細胞質および核ＥＲＫのリン酸化の低減が見られた。１人の患者の腫瘍は、腫瘍ｐＥＲＫの低減を示さなかったが、この腫瘍は、処置前のサンプルでは非常にわずかなリン酸化を示し、第２の腫瘍生検の前の８日間、いかなるＲＭＣ－４６３０も受けていなかった。

【００８３】

$KRAS^{G12C}$を保有する腫瘍を有する７人の患者において、試験前、および試験時少なくとも１回、循環$KRAS^{G12C}$腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）の対立遺伝子負荷を評価した（図１９）。試験前、７人の患者のうち４人に$KRAS^{G12C}$ ＤＮＡが検出された。最も良好な応答としてＰＲまたはＳＤを示した３人のＮＳＣＬＣ患者では、循環$KRAS^{G12C}$の低減が見られた。ＰＤを有する１人の結腸癌患者では、$KRAS^{G12C}$の対立遺伝子頻度が増加した。

【００８４】

毎日および断続的スケジュールでのＲＭＣ－４６３０の臨床活性の中間的証拠。ＫＲＡＳ突然変異ＮＳＣＬＣにおいて、ＲＭＣ－４６３０が単剤抗腫瘍活性を有する予備的証拠がある。１日６０ｍｇで処置された$KRAS^{G12C}$ ＮＳＣＬＣを有する１人の患者ではＰＲが確認され、ＣＴ画像化により測定されるように腫瘍体積が４９％低減した。１４０ｍｇ　Ｄ１、Ｄ４で処置された$KRAS^{G12D}$＋$SHP2^{V428M}$を有する第２のＮＳＣＬＣ患者では、ＰＲは確認されなかった。これまでのところ、$KRAS^{G12C}$ ＮＳＣＬＣを有する患者の疾患制御率（ＤＣＲ、ＰＲおよびＳＤの場合の最も良好な応答の合計）は、６／８（７５％）である。

【００８５】

$KRAS^{G12C}$ ＮＳＣＬＣを有する５人の患者は、標的病変の追跡ＣＴスキャンを受け、ＰＲまたはＳＤを有していた（図２０）；３人の患者は標的病変の追跡測定を報告していないが、そのうち１人はＳＤの最も良好な応答として記録され、２人はＰＤの最も良好な応答として記録された。ＫＲＡＳ突然変異ＮＳＣＬＣ疾患を有する全ての患者にお

いて、ＤＣＲはこれまでのところ１２／１８（６７％）である（図２１）。ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｖ} ＮＳＣＬＣを有する１人の患者は、１４カ月超の間処置を受けており、安定した疾患（腫瘍体積の約１５％の低減）を有する。ＮＳＣＬＣ以外の組織型では、最も良好な応答はこれまでのところＳＤである。

【００８６】

進行した固形腫瘍を有する患者におけるコビメチニブ（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））と組み合わせたＲＭＣ－４６３０のＲＭＣ－４６３０－０２試験。ＲＭＣ－４６３０－０２は、ＲＡＳシグナル伝達経路において突然変異を保有する進行したがんを有する患者における、ＭＥＫ阻害剤コビメチニブと組み合わせたＲＭＣ－４６３０のフェーズ１ｂ／２用量漸増試験である。この試験は、さらなる臨床試験のための推奨されるフェーズ２用量およびスケジュールを決定するために、２つの異なる用量投与スケジュールでＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブの安全性、忍容性および薬物動態を評価する。まず、試験は、毎日のコビメチニブ（２１日オン、７日オフ）と共に週２回のＲＭＣ－４６３０（Ｄ１、Ｄ４）を評価する。第２のスケジュールにおいて、ＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブの両方を断続的に投薬する。抗腫瘍活性の予備的評価もまた行われている。

【００８７】

最後のデータカットオフで、８人の患者が第１の用量レベルで試験医薬を受け、安全性に関して評価された。次に高い用量レベルへの用量漸増を行い、登録は継続中である。

【００８８】

中間的安全性および忍容性。追跡調査（中央値は２カ月未満）後に、８人の患者を安全性について評価した。人工統計学的情報を、図２２に示す。

【００８９】

新規安全性プロファイルは、浮腫、下痢および他の胃腸毒性、貧血ならびに発疹を含む、ＳＨＰ２阻害およびＭＥＫ阻害の両方の機構的効果と一致している。この安全性プロファイルは、両方の薬剤の単剤臨床試験からおおまかに予測可能である。

【００９０】

処置に関連する緊急の有害事象（ＡＥ）を、図２３および図２４に列挙する。グレード４もしくはグレード５のＡＥ、または関連する重度のＡＥ（ＳＡＥ）は報告されていない。

【００９１】

薬物動態。ＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブの薬物動態プロファイルを、図２５および図２６に示す。ＲＭＣ－４６３０の血漿レベルは、前臨床腫瘍モデルにおいてｐＥＲＫ阻害の予測EC_{50}を継続的に上回っている。

【００９２】

ＰＤおよび臨床活性。この試験では、３人の患者のみを有効性について評価した。報告の時点では、電子的データベースにおいて有効性データまたはｃｔＤＮＡデータは利用可能ではない。

【００９３】

併用療法

本発明の方法は、単独で、または１つもしくはそれ以上の追加の治療（例えば、非薬物処置もしくは治療薬剤）と組み合わせて使用される本発明の化合物を含むことができる。追加の治療（例えば、非薬物処置または治療薬剤）の１つまたはそれ以上の投薬量は、単独で投与する場合、標準投薬量から低減することができる。例えば、用量は、薬物の組合せおよび置き換えから実験的に決定することができるか、またはアイソボログラム分析により導出することができる（例えば、Ｂｌａｃｋら、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ６５：Ｓ３－Ｓ６（２００５））。

【００９４】

本発明の化合物は、そのような追加の治療の１つまたはそれ以上の前、後、またはそれと同時に投与することができる。組み合わせた場合、本発明の化合物の投薬量および１つまたはそれ以上の追加の治療（例えば、非薬物処置または治療薬剤）の投薬量は、治療効

果（例えば、相乗的または相加的治療効果）を提供する。本発明の化合物、および抗がん剤のような追加の治療は、単一の医薬組成物のように一緒に、または別個に投与することができ、別個に投与する場合は、同時または逐次投与することができる。そのような逐次投与は時間的に近くても離れていてもよい。

【００９５】

いくつかの実施形態において、追加の治療は、副作用を制限する薬剤（例えば、処置の副作用の発生または重症度を低下させることを意図した薬剤）の投与である。例えば、いくつかの実施形態において、本発明の化合物はまた、吐き気を処置する治療薬剤と組み合わせて使用することができる。吐き気を処置するために使用することができる薬剤の例は、ドロナビノール、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロンおよびプロクロルペラジン、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【００９６】

いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、非薬物処置（例えば、手術または放射線療法）を含む。いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、治療薬剤（例えば、抗血管新生薬剤、信号伝達阻害剤、抗増殖薬剤、解糖阻害剤、または自食作用阻害剤である化合物またはバイオ医薬品）を含む。いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、非薬物処置（例えば、手術または放射線療法）および治療薬剤（例えば、抗血管新生薬剤、信号伝達阻害剤、抗増殖薬剤、解糖阻害剤、または自食作用阻害剤である化合物またはバイオ医薬品）を含む。他の実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、２つの治療薬剤を含む。さらに他の実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、３つの治療薬剤を含む。いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、４つ以上の治療薬剤を含む。

【００９７】

非薬物治療

非薬物処置の例は、これらに限定されないが、放射線療法、凍結療法、温熱療法、手術（例えば、腫瘍組織の外科的切除）、およびＴ細胞養子移入（ＡＣＴ）療法を含む。

【００９８】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、手術後のアジュバント療法として使用することができる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、手術前のネオアジュバント療法として使用することができる。

【００９９】

放射線療法は、対象（例えば哺乳動物（例えばヒト））におけるがんのような異常細胞成長の阻害または過剰増殖性障害の処置に使用することができる。放射線療法を施すための技術は、当技術分野において知られている。放射線療法は、限定されないが、外部ビーム療法、内部放射線療法、インプラント照射、定位手術的照射、全身放射線療法、放射線治療、永久的または一時的組織内小線源治療を含むいくつかの方法のうちの１つによって、または方法の組合せによって施すことができる。「小線源治療」という用語は、本明細書で使用される場合、腫瘍または他の増殖性組織疾患部位、またはその近くで体内に挿入された空間的に制限された放射性物質によって達成される放射線療法を指す。この用語は、限定されないが、放射性同位体（例えば、Ａｔ－２１１、Ｉ－１３１、Ｉ－１２５、Ｙ－９０、Ｒｅ－１８６、Ｒｅ－１８８、Ｓｍ－１５３、Ｂｉ－２１２、Ｐ－３２、およびＬｕの放射性同位体）への曝露を含むことを意図する。本発明の細胞調整物質としての使用のための好適な放射線源は、固体および液体の両方を含む。限定されない例として、放射線源は、固体源としてのＩ－１２５、Ｉ－１３１、Ｙｂ－１６９、Ｉｒ－１９２、固体源としてのＩ－１２５のような放射性核種、または光子、ベータ粒子、ガンマ線、もしくは他の治療光線を放出する他の放射性核種であってもよい。放射性物質はまた、放射性核種の任意の溶液から作製された流体、例えばＩ－１２５もしくはＩ－１３１の溶液であってもよく、または、放射性流体は、Ａｕ－１９８もしくはＹ－９０のような固体放射性核種の小粒子を含有する好適な流体のスラリーを使用して生成することができる。さらに、

放射性核種は、ゲルまたは放射性ミクロスフェア中に埋め込むことができる。

【０１００】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、異常細胞を死滅させる、またはその成長を阻害することを目的として、そのような細胞を放射線による処置に対してより感受性にすることができる。したがって、本発明はさらに、哺乳動物における異常細胞を放射線による処置に対して感作するための方法に関し、この方法は、哺乳動物にある量の本発明の化合物を投与する工程を含み、この量は、放射線による処置に対して異常細胞を感作するのに有効である。この方法における化合物の量は、本明細書に記載のそのような化合物の有効量を究明するための手段に従って決定することができる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、放射線療法後のアジュバント療法として、または放射線療法前のネオアジュバント療法として使用することができる。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、非薬物処置は、Ｔ細胞養子移入（ＡＣＴ）療法である。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞は、活性化Ｔ細胞である。Ｔ細胞は、キメラ光源受容体（ＣＡＲ）を発現するように改変することができる。ＣＡＲ改変Ｔ（ＣＡＲ－Ｔ）細胞は、当技術分野において知られている任意の方法によって生成することができる。例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲをコードする好適な発現ベクターをＴ細胞に導入することにより生成することができる。Ｔ細胞の拡大および遺伝子改変の前に、Ｔ細胞の源が対象から得られる。Ｔ細胞は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、膵臓組織、および腫瘍を含むいくつかの源から得ることができる。本発明のある特定の実施形態において、当技術分野において利用可能な任意の数のＴ細胞株を使用することができる。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞は、自己Ｔ細胞である。望ましいタンパク質（例えばＣＡＲ）を発現するためのＴ細胞の遺伝子改変の前かまたは後かに関わらず、Ｔ細胞は、一般的に、例えば米国特許第６，３５２，６９４号；米国特許第６，５３４，０５５号；米国特許第６，９０５，６８０号；米国特許第６，６９２，９６４号；米国特許第５，８５８，３５８号；米国特許第６，８８７，４６６号；米国特許第６，９０５，６８１号；米国特許第７，１４４，５７５号；米国特許第７，０６７，３１８号；米国特許第７，１７２，８６９号；米国特許第７，２３２，５６６号；米国特許第７，１７５，８４３号；米国特許第７，５７２，６３１号；米国特許第５，８８３，２２３号；米国特許第６，９０５，８７４号；米国特許第６，７９７，５１４号；および米国特許第６，８６７，０４１号に記載の方法を使用して活性化および拡大することができる。

【０１０２】

治療薬剤

治療薬剤は、がんまたはそれに関連する症状の処置において使用される化合物であり得る。

【０１０３】

例えば、治療薬剤は、ステロイドであり得る。したがって、いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、ステロイドを含む。好適なステロイドは、これらに限定されないが、２１－アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメサゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキソロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセテート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾンプロピオネート、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタゾールプロピオネート、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタ

ゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン２５－ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロンナトリウムホスフェート、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサアセトニド、およびそれらの塩または誘導体を含み得る。

【０１０４】

本発明の化合物との併用療法に使用することができる治療薬剤のさらなる例は、以下の特許に記載の化合物を含む：米国特許第６，２５８，８１２号、米国特許第６，６３０，５００号、米国特許第６，５１５，００４号、米国特許第６，７１３，４８５号、米国特許第５，５２１，１８４号、米国特許第５，７７０，５９９号、米国特許第５，７４７，４９８号、米国特許第５，９９０，１４１号、米国特許第６，２３５，７６４号および米国特許第８，６２３，８８５号、ならびに国際特許出願第ＷＯ０１／３７８２０号、国際特許出願第ＷＯ０１／３２６５１号、国際特許出願第ＷＯ０２／６８４０６号、国際特許出願第ＷＯ０２／６６４７０号、国際特許出願第ＷＯ０２／５５５０１号、国際特許出願第ＷＯ０４／０５２７９号、国際特許出願第ＷＯ０４／０７４８１号、国際特許出願第ＷＯ０４／０７４５８号、国際特許出願第ＷＯ０４／０９７８４号、国際特許出願第ＷＯ０２／５９１１０号、国際特許出願第ＷＯ９９／４５００９号、国際特許出願第ＷＯ００／５９５０９号、国際特許出願第ＷＯ９９／６１４２２号、国際特許出願第ＷＯ００／１２０８９号、および国際特許出願第ＷＯ００／０２８７１号。

【０１０５】

治療薬剤は、がんまたはそれに関連する症状の処置に使用されるバイオ医薬品（例えばサイトカイン（例えばインターフェロンまたはＩＬ－２のようなインターロイキン））であり得る。いくつかの実施形態において、バイオ医薬品は、抗がん応答を刺激するように標的に対して作動剤として作用する、またはがんに重要な抗原に対して拮抗剤として作用する免疫グロブリンベースバイオ医薬品、例えばモノクローナル抗体（例えば、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、Ｆｃ融合タンパク質、またはそれらの機能的断片）である。また、抗体－薬物コンジュゲートも含まれる。

【０１０６】

治療薬剤は、Ｔ細胞チェックポイント阻害剤であり得る。一実施形態において、チェックポイント阻害剤は、阻害抗体（例えば、モノクローナル抗体のような単一特異性抗体）である。抗体は、例えば、ヒト化または完全ヒト抗体であり得る。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、融合タンパク質、例えばＦｃ－受容体融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、チェックポイントタンパク質と相互作用する抗体のような薬剤である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、チェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する抗体のような薬剤である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の阻害剤（例えば、阻害抗体または小分子阻害剤）（例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体または融合タンパク質）である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１の阻害剤または拮抗剤（例えば、阻害抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ＰＤＬ－１の阻害剤または拮抗剤（例えば、阻害抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ＰＤＬ－２の阻害剤または拮抗剤（例えば、阻害抗体またはＦｃ融合もしくは小分子阻害剤）（例えば、ＰＤＬ－２／Ｉｇ融合タンパク質）である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０、ＣＧＥＮ－１５０４９、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、Ａ２ａＲ、Ｂ－７ファミリーリガンド、またはそれらの組合せの阻害剤または拮抗剤（例えば、阻害抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ＰＤＲ００１（ＮＶＳ）、例えばアベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、ピディリズマブ、ＪＮＪ－６３７２３２８３（ＪＮＪ）、ＢＧＢ－Ａ３１７（ＢｅｉＧ

ｅｎｅ　＆　Ｃｅｌｇｅｎｅ）のようなＰＤ－Ｌ１抗体、または、限定されないが、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ＡＭＰ２２４、ＡＭＰ５１４／ＭＥＤＩ０６８０、ＢＭＳ９３６５５９、ＭＥＤｌ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＢＭＳ９８６０１６、ＩＭＰ３２１、リリルマブ、ＩＰＨ２１０１、１－７Ｆ９、およびＫＷ－６００２を含む、Ｐｒｅｕｓｓｅｒ、Ｍ．ら（２０１５）Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｌ．に開示されているチェックポイント阻害剤である。

【０１０７】

治療薬剤は、ＭＢＳＡ４３、ＢＭＳ－９８６２０７、ＭＫ－７６８４、ＣＯＭ９０２、ＡＢ１５４、ＭＴＩＧ７１９２ＡまたはＯＭＰ－３１３Ｍ３２（エチギリマブ）のような抗ＴＩＧＩＴ抗体であり得る。

【０１０８】

治療薬剤は、がんまたはそれに関連する症状を処置する薬剤（例えば、細胞毒性薬、非ペプチド小分子、またはがんもしくはそれに関連する症状の処置に有用な他の化合物、集合的に「抗がん剤」）であり得る。抗がん剤は、例えば、化学療法剤または標的化治療薬剤であり得る。

【０１０９】

抗がん剤は、有糸分裂阻害剤、挿入型抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物反応修飾物質、アルキル化剤、代謝拮抗物質、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体および関連する阻害剤、ビンカアルカロイド、エピポドフィロトキシン、抗生物質、Ｌ－アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害剤、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、アドレノコルチコステロイド、プロゲスチン、エストロゲン、抗エストロゲン、アンドロゲン、抗アンドロゲン、ならびにゴナドトロピン放出ホルモン類似体を含む。さらなる抗がん剤は、ロイコボリン（ＬＶ）、イレノテカン、オキサリプラチン、カペシタビン、パクリタキセル、およびドキセタキセルを含む。いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、２つ以上の抗がん剤を含む。２つ以上の抗がん剤は、組み合わせて投与されるカクテルとして使用することができるか、または別個に投与することができる。抗がん剤の組合せの好適な投薬レジメンは、当技術分野において知られており、例えば、Ｓａｌｔｚら、Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１８：２３３ａ（１９９９）、およびＤｏｕｉｌｌａｒｄら、Ｌａｎｃｅｔ　３５５（９２０９）：１０４１～１０４７（２０００）に記載されている。

【０１１０】

抗がん剤の他の限定されない例は、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（イマチニブメシレート）；Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標）（カーフィルゾミブ）；Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）（ボルテゾミブ）；Ｃａｓｏｄｅｘ（ビカルタミド）；Ｉｒｅｓｓａ（登録商標）（ゲフィチニブ）；チオテパおよびシクロホスファミドのようなアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファンのようなアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、およびウレドパのようなアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルメラミン；アセトゲニン（特にブラタシンおよびブラタシノン）；カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１およびクリプトフィシン８）；ドラスタチン；ズオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９およびＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エレウセロビン；パンクラティスタチン；サルコジクチンＡ；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロラナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタードのような窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォレムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチンのようなニトロソウレア；エネジイ

ン抗生物質（例えば、カリケアミシンガンマｌｌおよびカリケアミシンオメガｌｌのようなカリケアミシン（例えば、Ａｇｎｅｗ，　Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．　Ｅｄ　Ｅｎｇｌ．３３：１８３～１８６（１９９４）を参照されたい）のような抗生物質；ジネミシンＡのようなジネミシン；クロドロネートのようなビスホスホネート；エスペラミシン；ネオカルジノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エネジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カミノマイシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、デオキシドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣのようなマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキセートおよび５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）のような代謝拮抗物質；デノプテリン、プテロプテリン、トリメトレキセートのような葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンのようなプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンのようなピリミジン類似体；カルステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンのようなアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンのような抗副腎剤；フォリン酸のような葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジコン；エルフォミチン（ｅｌｆｏｍｉｔｈｉｎｅ）；エリプチニウムアセテート；エポチロンＢのようなエポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；メイタンシンおよびアンサミトシンのようなメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）ポリサッカリド複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｅｕｇｅｎｅ、ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；Ｔ－２毒素、ベラキュリンＡ、ロリジンＡおよびアンギジンのようなトリコテセン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えばＴａｘｏｌ（登録商標）（パクリタキセル）、Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標）（クレモフォアフリー、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤）、およびＴａｘｏｔｅｒｅ（登録商標）（ドキセタキセル）；クロランブシル；タモキシフェン（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（商標））；ラロキシフェン；アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール；４－ヒドロキシタモキシフェン；トリオキシフェン；ケオキシフェン；ＬＹ１１７０１８；オナプリストン；トレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ（登録商標））；フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン；クロラムブシル；Ｇｅｍｚａｒ（登録商標）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；シスプラチン、オキサリプラチンおよびカルボプラチンのような白金配位錯体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；イリノテカン（例えばＣＰＴ－１１）；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸のようなレチノイド；エスペラミシン；カペシタビン（例えばＸｅｌｏｄａ（登録商標））；ならびに上記のいずれか

の薬学的に許容される塩を含む。

【０１１１】

抗がん剤のさらなる限定されない例は、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、Ｔａｘｏｌ（登録商標）、Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標）、ＡＢＶＤ、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗ＣＤ２２免疫毒素、抗新生物剤（例えば、細胞周期非特異的抗新生物薬剤、および本明細書に記載の他の抗新生物剤）、抗腫瘍性ハーブ、アパジコン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、ＢＩＢＷ２９９２、ビリコダール、ブロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、ＣＢＶ（化学療法）、カリクリン、ジクロロ酢酸、ディスコデルモリド、エルサミトルシン、エノシタビン、エリブリン、エキサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、ホスフェストロール、ＩＣＥ化学療法レジメン、ＩＴ－１０１、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール、ラロタキセル、レナリドミド、ルカントン、ラルトテカン、マホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、ＰＡＣ－１、ポーポー、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レシキモド、ルビテカン、ＳＮ－３８、サリノスポラミドＡ、サパシタビン、スタンフォードＶ、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダル、テガフール－ウラシル、テモダール、テセタキセル、トリプラチン四硝酸塩、トリス（２－クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バディメザン、ビンフルニン、ＺＤ６１２６、およびゾスキダルを含む。

【０１１２】

抗がん剤の限定されないさらなる例は、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビン）のような天然産物、エピジポドフィロトキシン（ｅｐｉｄｉｐｏｄｏｐｈｙｌｌｏｔｏｘｉｎ）（例えば、エトポシドおよびテニポシド）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、およびイダルビシン）、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシン、酵素（例えば、Ｌ－アスパラギンを組織的に代謝し、それ自身のアスパラギンを合成する能力を有さない細胞に欠乏をもたらすＬ－アスパラギナーゼ）、抗血小板剤、窒素マスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミドおよび類似体、メルファラン、ならびにクロラムブシル）のような抗増殖／抗有糸分裂アルキル化剤、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ）、ＣＤＫ阻害剤（例えば、パルボシクリブのようなＣＤＫ４／６阻害剤；セリシクリブ、ＵＣＮ－０１、Ｐ１４４６Ａ－０５、ＰＤ－０３３２９９１、ジナシクリブ（ｄｉｎａｃｉｃｌｉｂ）、Ｐ２７－００、ＡＴ－７５１９、ＲＧＢ２８６６３８、およびＳＣＨ７２７９６５）、アルキルスルホネート（例えばブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（ＢＣＮＵ）および類似体、ならびにストレプトゾシン）、トラゼン－ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、葉酸類似体、ピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、およびシタラビン）、プリン類似体および関連する阻害剤（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、および２－クロロデオキシアデノシン）のような抗増殖／抗有糸分裂代謝拮抗剤、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、およびレトロゾール）、ならびに白金配位錯体（例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤（例えば、トリコスタチン、酪酸ナトリウム、アピシダン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、ボリノスタット、ＬＢＨ５８９、ロミデプシン、ＡＣＹ－１２１５、およびパノビノスタット）、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ビスツセルチブ（ｖｉｓｔｕｓｅｒｔｉｂ）、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、およびシロリムス）、ＫＳＰ（Ｅｇ

５）阻害剤（例えばＡｒｒａｙ　５２０）、ＤＮＡ結合剤（例えばＺａｌｙｐｓｉｓ（登録商標））、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤（例えば、ＧＳ－１１０１およびＴＧＲ－１２０２）、ＰＩ３Ｋデルタおよびガンマ阻害剤（例えばＣＡＬ－１３０）、コパンリシブ、アルペリシブおよびイデラリシブのようなＰＩ３Ｋ阻害剤；マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ＴＧ０２およびソラフェニブ）、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）作動剤（例えば、ゴセレリン、ロイプロリドおよびトリプトレリン）のようなホルモン（例えばエストロゲン）およびホルモン作動剤、ＢＡＦＦ中和抗体（例えばＬＹ２１２７３９９）、ＩＫＫ阻害剤、ｐ３８ＭＡＰＫ阻害剤、抗ＩＬ－６（例えばＣＮＴ０３２８）、テロメラーゼ阻害剤（例えばＧＲＮ１６３Ｌ）、オーロラキナーゼ阻害剤（例えばＭＬＮ８２３７）、細胞表面モノクローナル抗体（例えば、抗ＣＤ３８（ＨＵＭＡＸ－ＣＤ３８）、抗ＣＳｌ（例えばエロツズマブ）、ＨＳＰ９０阻害剤（例えば、１７ＡＡＧおよびＫＯＳ９５３）、Ｐ１３Ｋ／Ａｋｔ阻害剤（例えばペリフォシン）、Ａｋｔ阻害剤（例えばＧＳＫ－２１４１７９５）、ＰＫＣ阻害剤（例えばエンザスタウリン）、ＦＴＩ（例えばＺａｒｎｅｓｔｒａ（商標））、抗ＣＤ１３８（例えばＢＴ０６２）、Ｔｏｒｃｌ／２特異的キナーゼ阻害剤（例えばＩＮＫ１２８）、ＥＲ／ＵＰＲ標的化剤（例えばＭＫＣ－３９４６）、ｃＦＭＳ阻害剤（例えばＡＲＲＹ－３８２）、ＪＡＫ１／２阻害剤（例えばＣＹＴ３８７）、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、オラパリブおよびベリパリブ（ＡＢＴ－８８８））、ならびにＢＣＬ－２拮抗剤を含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、抗がん剤は、メクロレタミン、カンプトテシン、イホスファミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、ゲムシタビン、Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標）、ソラフェニブ、または上記の任意の類似体または誘導体の変種から選択される。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、抗がん剤は、ＨＥＲ２阻害剤である。ＨＥＲ２阻害剤の限定されない例は、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））およびペルツズマブ（Ｐｅｒｊｅｔａ（登録商標））のようなモノクローナル抗体；ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、オシメルチニブ（ＴＡＧＲＩＳＳＯ（登録商標））、ピリチニブ（ｐｉｌｉｔｉｎｉｂ）、ＣＰ－６５４５７７、ＣＰ－７２４７１４、カネルチニブ（ＣＩ１０３３）、ＨＫＩ－２７２、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６；Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標））、ＰＫＩ－１６６、ＡＥＥ７８８、ＢＭＳ－５９９６２６、ＨＫＩ－３５７、ＢＩＢＷ２９９２、ＡＲＲＹ－３３４５４３、およびＪＮＪ－２６４８３３２７のような小分子チロシンキナーゼ阻害剤を含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、抗がん剤は、ＡＬＫ阻害剤である。ＡＬＫ阻害剤の限定されない例は、セリチニブ、ＴＡＥ－６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６９４）、ＰＦ０２３４１０６６（クリゾチニブまたは１０６６）、アレクチニブ；ブリグチニブ；エントレクチニブ；エンサルチニブ（Ｘ－３９６）；ロルラチニブ；ＡＳＰ３０２６；ＣＥＰ－３７４４０；４ＳＣ－２０３；ＴＬ－３９８；ＰＬＢ１００３；ＴＳＲ－０１１；ＣＴ－７０７；ＴＰＸ－０００５、およびＡＰ２６１１３を含む。ＡＬＫキナーゼ阻害剤のさらなる例は、ＷＯ０５０１６８９４の実施例３～３９に記載されている。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、抗がん剤は、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）／成長因子受容体の下流のメンバーの阻害剤（例えば、ＳＨＰ２阻害剤（例えば、ＳＨＰ０９９、ＴＮＯ１５５、ＲＭＣ－４５５０、ＲＭＣ－４６３０、ＪＡＢ－３０６８、ＲＬＹ－１９７１）、ＳＯＳ１阻害剤（例えば、ＢＩ－１７０１９６３、ＢＩ－３４０６）、Ｒａｆ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＰＴＥＮ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、またはｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ｍＴＯＲＣ１阻害剤またはｍＴＯＲＣ２阻害剤）である。いくつかの実施形態において、抗がん剤は、ＪＡＢ－３３１２である。いくつかの実施形態において、抗がん剤は、Ｒａｓ阻害剤（例えば、ＡＭＧ５１０、ＭＲＴＸ１２５７、ＭＲＴＸ８４９、ＭＲＴＸ１１３３、ＪＮＪ－７４６９９１５７（ＡＲＳ－３２４８）

、ＬＹ３４９９４４６、もしくはＡＲＳ－１６２０）、またはＲａｓワクチン、またはＲａｓの発がん活性を直接的もしくは間接的に減少させるように設計された別の治療法である。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、本開示は、ＡＭＧ５１０、ＢＩ－２８５２、またはＡＲＳ－３２４８のようなＲＡＳの阻害剤と組み合わせてＳＨＰ２阻害剤を含む併用療法により、疾患または障害、例えばがんを処置するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、ＲＡＳの阻害剤は、

（ａ）以下のＫ－Ｒａｓ突然変異：Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ａ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１２Ｓ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｒ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｆ、Ｑ６１Ｋ、Ｌ１９Ｆ、Ｑ２２Ｋ、Ｖ１４Ｉ、Ａ５９Ｔ、Ａ１４６Ｐ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１２Ｌ、もしくはＧ１３Ｖ、およびそれらの組合せ；

（ｂ）以下のＨ－Ｒａｓ突然変異：Ｑ６１Ｒ、Ｇ１３Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｓ、Ｑ６１Ｌ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｃ、Ｋ１１７Ｎ、Ａ５９Ｔ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｃ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｓ、Ａ１８Ｖ、Ｄ１１９Ｎ、Ｇ１３Ｎ、Ａ１４６Ｔ、Ａ６６Ｔ、Ｇ１２Ａ、Ａ１４６Ｖ、Ｇ１２Ｎ、もしくはＧ１２Ｒ、およびそれらの組合せ；ならびに

（ｃ）以下のＮ－Ｒａｓ突然変異：Ｑ６１Ｒ、Ｑ６１Ｋ、Ｇ１２Ｄ、Ｑ６１Ｌ、Ｑ６１Ｈ、Ｇ１３Ｒ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１３Ｖ、Ｇ１２Ｒ、Ｐ１８５Ｓ、Ｇ１３Ｃ、Ａ１４６Ｔ、Ｇ６０Ｅ、Ｑ６１Ｐ、Ａ５９Ｄ、Ｅ１３２Ｋ、Ｅ４９Ｋ、Ｔ５０Ｉ、Ａ１４６Ｖ、もしくはＡ５９Ｔ、およびそれらの組合せ；

または上記のいずれかの組合せから選択される突然変異ＲＡＳの阻害剤である。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物と組み合わせることができる治療薬剤は、ＭＡＰキナーゼ（ＭＡＰＫ）経路の阻害剤（または「ＭＡＰＫ阻害剤」）である。ＭＡＰＫ阻害剤は、これらに限定されないが、Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ） ２０１５ Ｓｅｐ；７（３）：１７５８～１７８４に記載の１つまたはそれ以上のＭＡＰＫ阻害剤を含む。例えば、ＭＡＰＫ阻害剤は、トラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ＬＥｒａｆＡＯＮ（ＮｅｏＰｈａｒｍ）、ＩＳＩＳ５１３２；ベムラフェニブ、ピマセルチブ、ＴＡＫ７３３、ＲＯ４９８７６５５（ＣＨ４９８７６５５）；ＣＩ－１０４０；ＰＤ－０３２５９０１；ＣＨ５１２６７６６；ＭＡＰ８５５；ＡＺＤ６２４４；レファメチニブ（ＲＤＥＡ１１９／ＢＡＹ８６－９７６６）；ＧＤＣ－０９７３／ＸＬ５８１；ＡＺＤ８３３０（ＡＲＲＹ－４２４７０４／ＡＲＲＹ－７０４）；ＲＯ５１２６７６６（Ｒｏｃｈｅ、ＰＬｏＳ Ｏｎｅ． ２０１４ Ｎｏｖ ２５；９（１１）に記載）；およびＧＳＫ１１２０２１２（またはＪＴＰ－７４０５７、Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ． ２０１１ Ｍａｒ １；１７（５）：９８９～１０００に記載）の１つまたはそれ以上から選択することができる。ＭＡＰＫ阻害剤は、ＰＬＸ８３９４、ＬＸＨ２５４、ＧＤＣ－５５７３、またはＬＹ３００９１２０であってもよい。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、抗がん剤は、ＲＡＳ－ＲＡＦ－ＥＲＫまたはＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ＴＯＲまたはＰＩ３Ｋ－ＡＫＴシグナル伝達経路のかく乱物質または阻害剤である。ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤は、これらに限定されないが、Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ） ２０１５ Ｓｅｐ；７（３）：１７５８～１７８４に記載の１つまたはそれ以上のＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤を含み得る。例えば、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤は、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５；ＢＧＴ２２６；ＳＦ１１２６；ＧＤＣ－０９８０；ＰＩ－１０３；ＰＦ－０４６９１５０２；ＰＫＩ－５８７；ＧＳＫ２１２６４５８の１つまたはそれ以上から選択することができる。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、抗がん剤は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１拮抗剤である。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬剤は、ＡＬＫ阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、Ｅ

ＧＦＲ阻害剤、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＴＯＲ阻害剤、ＭＣＬ－１阻害剤、ＢＣＬ－２阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、プロテアソーム阻害剤、および免疫療法を含む。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、アファチニブのようなｐａｎ－ＲＴＫ阻害剤であり得る。

【０１２２】

ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤は、リンシチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０１２３】

ＥＧＦＲ阻害剤は、これらに限定されないが、小分子拮抗剤、抗体阻害剤、または特定のアンチセンスヌクレオチドまたはｓｉＲＮＡを含む。ＥＧＦＲの有用な抗体阻害剤は、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））、ザルツムマブ、ニモツズマブ、およびマツズマブを含む。さらなる抗体ベースＥＧＦＲ阻害剤は、その天然リガンドによりＥＧＦＲ活性化を部分的または完全にブロックすることができる任意の抗ＥＧＦＲ抗体または抗体断片を含む。抗体ベースＥＧＦＲ阻害剤の限定されない例は、Ｍｏｄｊｔａｈｅｄｉら、Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ １９９３、６７：２４７～２５３；Ｔｅｒａｍｏｔｏら、Ｃａｎｃｅｒ １９９６、７７：６３９～６４５；Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９９５、１：１３１１～１３１８；Ｈｕａｎｇら、１９９９、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１５：５９（８）：１９３５～４０；およびＹａｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９９９、５９：１２３６～１２４３に記載のものを含む。ＥＧＦＲ阻害剤は、モノクローナル抗体Ｍａｂ Ｅ７．６．３（Ｙａｎｇ、１９９９、上記参照）、またはＭａｂ Ｃ２２５（ＡＴＣＣ受託番号ＨＢ－８５０８）、またはその結合特異性を有する抗体もしくは抗体断片であってもよい。

【０１２４】

ＥＧＦＲの小分子拮抗剤は、アルモネルチニブ（Ａｍｅｉｌｅ（登録商標））、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、オシメルチニブ（ＴＡＧＲＩＳＳＯ（登録商標））およびラパチニブ（ＴｙｋｅｒＢ（登録商標））を含む。例えば、Ｙａｎら、Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｉｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ、ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ２００５、３９（４）：５６５～８；およびＰａｅｚら、ＥＧＦＲ Ｍｕｔａｔｉｏｎｓ Ｉｎ Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ Ｗｉｔｈ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｔｏ Ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ Ｔｈｅｒａｐｙ、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００４、３０４（５６７６）：１４９７～５００を参照されたい。小分子ＥＧＦＲ阻害剤のさらなる限定されない例は、以下の特許出願に記載のＥＧＦＲ阻害剤、およびそのようなＥＧＦＲ阻害剤の全ての薬学的に許容される塩のいずれかを含む：ＥＰ０５２０７２２；ＥＰ０５６６２２６；ＷＯ９６／３３９８０；米国特許第５，７４７，４９８号；ＷＯ９６／３０３４７；ＥＰ０７８７７７２；ＷＯ９７／３００３４；ＷＯ９７／３００４４；ＷＯ９７／３８９９４；ＷＯ９７／４９６８８；ＥＰ８３７０６３；ＷＯ９８／０２４３４；ＷＯ９７／３８９８３；ＷＯ９５／１９７７４；ＷＯ９５／１９９７０；ＷＯ９７／１３７７１；ＷＯ９８／０２４３７；ＷＯ９８／０２４３８；ＷＯ９７／３２８８１；ＤＥ１９６２９６５２；ＷＯ９８／３３７９８；ＷＯ９７／３２８８０；ＷＯ９７／３２８８０；ＥＰ６８２０２７；ＷＯ９７／０２２６６；ＷＯ９７／２７１９９；ＷＯ９８／０７７２６；ＷＯ９７／３４８９５；ＷＯ９６／３１５１０；ＷＯ９８／１４４４９；ＷＯ９８／１４４５０；ＷＯ９８／１４４５１；ＷＯ９５／０９８４７；ＷＯ９７／１９０６５；ＷＯ９８／１７６６２；米国特許第５，７８９，４２７号；米国特許第５，６５０，４１５号；米国特許第５，６５６，６４３号；ＷＯ９９／３５１４６；ＷＯ９９／３５１３２；ＷＯ９９／０７７０１；およびＷＯ９２／２０６４２。小分子ＥＧＦＲ阻害剤のさらなる限定されない例は、Ｔｒａｘｌｅｒら、Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ １９９８、８（１２）：１５９９～１６２５に記載のＥＧＦＲ阻害剤のいずれかを含む。

【０１２５】
ＭＥＫ阻害剤は、これらに限定されないが、ピマセルチブ、セルメチニブ、コビメチニブ（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））、トラメチニブ（Ｍｅｋｉｎｉｓｔ（登録商標））、およびビニメチニブ（Ｍｅｋｔｏｖｉ（登録商標））を含む。いくつかの実施形態において、ＭＥＫ阻害剤は、Ｄ６７Ｎ；Ｐ１２４Ｌ；Ｐ１２４Ｓ；およびＬ１７７Ｖから選択されるクラスＩ　ＭＥＫ１突然変異であるＭＥＫ突然変異を標的化する。いくつかの実施形態において、ＭＥＫ突然変異は、ΔＥ５１－Ｑ５８；ΔＦ５３－Ｑ５８；Ｅ２０３Ｋ；Ｌ１７７Ｍ；Ｃ１２１Ｓ；Ｆ５３Ｌ；Ｋ５７Ｅ；Ｑ５６Ｐ；およびＫ５７Ｎから選択されるクラスＩＩ　ＭＥＫ１突然変異である。

【０１２６】
ＰＩ３Ｋ阻害剤は、これらに限定されないが、ウォルトマンニン；ＷＯ０６／０４４５３に記載の１７－ヒドロキシウォルトマンニン類似体；４－［２－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル］モルホリン（ピクチリシブまたはＧＤＣ－０９４１としても知られ、ＷＯ０９／０３６０８２およびＷＯ０９／０５５７３０に記載されている）；２－メチル－２－［４－［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル］プロピオニトリル（ＢＥＺ２３５またはＮＶＰ－ＢＥＺ２３５としても知られ、ＷＯ０６／１２２８０６に記載されている）；（Ｓ）－１－（４－（（２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－７－メチル－４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－ヒドロキシプロパン－１－オン（ＷＯ０８／０７０７４０に記載されている）；ＬＹ２９４００２（２－（４－モルホリニル）－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン（Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）；ＰＩ１０３塩酸塩（３－［４－（４－モルホリニルピリド－［３’，２’：４，５］フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］フェノール塩酸塩（Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）；ＰＩＫ７５（２－メチル－５－ニトロ－２－［（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メチレン］－１－メチルヒドラジド－ベンゼンスルホン酸、一塩酸塩）（Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）；ＰＩＫ９０（Ｎ－（７，８－ジメトキシ－２，３－ジヒドロ－イミダゾ［１，２－ｃ］キナゾリン－５－イル）－ニコチンアミド（Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）；ＡＳ－２５２４２４（５－［１－［５－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－フラン－２－イル］－メタ－（Ｚ）－イリデン］－チアゾリジン－２，４－ジオン（Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）；ＴＧＸ－２２１（７－メチル－２－（４－モルホリニル）－９－［１－（フェニルアミノ）エチル］－４Ｈ－ピリド－［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン（Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）；ＸＬ－７６５；およびＸＬ－１４７を含む。他のＰＩ３Ｋ阻害剤は、デメトキシビリジン、ペリフォシン、ＣＡＬ１０１、ＰＸ－８６６、ＢＥＺ２３５、ＳＦ１１２６、ＩＮＫ１１１７、ＩＰＩ－１４５、ＢＫＭ１２０、ＸＬ１４７、Ｐａｌｏｍｉｄ５２９、ＧＳＫ１０５９６１５、ＺＳＴＫ４７４、ＰＷＴ３３５９７、ＩＣ８７１１４、ＴＧＩ００－１１５、ＣＡＬ２６３、ＰＩ－１０３、ＧＮＥ－４７７、ＣＵＤＣ－９０７、およびＡＥＺＳ－１３６を含む。

【０１２７】
ＡＫＴ阻害剤は、これらに限定されないが、Ａｋｔ－１－１（Ａｋｔｌを阻害する）（Ｂａｒｎｅｔｔら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．　Ｊ．　２００５、３８５（Ｐｔ．　２）：３９９～４０８）；Ａｋｔ－１－１，２（Ａｋｌおよび２を阻害する）（Ｂａｒｎｅｔｔら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．　Ｊ．　２００５、３８５（Ｐｔ．　２）：３９９～４０８）；ＡＰＩ－５９ＣＪ－Ｏｍｅ（例えば、Ｊｉｎら、Ｂｒ．　Ｊ．　Ｃａｎｃｅｒ　２００４、９１：１８０８～１２）；１－Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル化合物（例えばＷＯ０５／０１１７００）；インドール－３－カルビノールおよびその誘導体（例えば、米国特許第６，６５６，９６３号；ＳａｒｋａｒおよびＬｉ　Ｊ　Ｎｕｔｒ．　２００４、１３４（１２　Ｓｕｐｐｌ）：３４９３Ｓ～３４９８Ｓ）；ペリフォシン（例えばＡｋｔ膜局在

化に干渉する；Ｄａｓｍａｈａｐａｔｒａら、Ｃｌｉｎ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　２００４、１０（１５）：５２４２～５２）；ホスファチジルイノシトールエーテル脂質類似体（例えば、ＧｉｌｌｓおよびＤｅｎｎｉｓ　Ｅｘｐｅｒｔ．　Ｏｐｉｎ．　Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．　Ｄｒｕｇｓ　２００４、１３：７８７～９７）；ならびにトリシリビン（ＴＣＮまたはＡＰＩ－２またはＮＣＩ識別子：ＮＳＣ１５４０２０；Ｙａｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　２００４、６４：４３９４～９）を含む。

【０１２８】

ｍＴＯＲ阻害剤は、これらに限定されないが、ＡＴＰ競合性ｍＴＯＲＣ１／ｍＴＯＲＣ２阻害剤、例えばＰＩ－１０３、ＰＰ２４２、ＰＰ３０；トリン１；ＦＫＢＰ１２エンハンサー；４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン誘導体；ならびにテムシロリムス（Ｔｏｒｉｓｅｌ（登録商標））を含むラパマイシン（シロリムスとしても知られる）およびその誘導体；エベロリムス（Ａｆｉｎｉｔｏｒ（登録商標）；ＷＯ９４／０９０１０）；リダフォロリムス（デフォロリムスまたはＡＰ２３５７３としても知られる）；ラパログ、例えばＷＯ９８／０２４４１およびＷＯ０１／１４３８７に記載の通り、例えばＡＰ２３４６４およびＡＰ２３８４１；４０－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン；４０－［３－ヒドロキシ（ヒドロキシメチル）メチルプロパノエート］－ラパマイシン（ＣＣ１７７９としても知られる）；４０－エピ－（テトラゾリル）－ラパマイシン（ＡＢＴ５７８とも呼ばれる）；３２－デオキソラパマイシン；１６－ペンチニルオキシ－３２（Ｓ）－ジヒドロラパマイシン；ＷＯ０５／００５４３４に開示された誘導体；米国特許第５，２５８，３８９号、米国特許第５，１１８，６７７号、米国特許第５，１１８，６７８号、米国特許第５，１００，８８３号、米国特許第５，１５１，４１３号、米国特許第５，１２０，８４２号、および米国特許第５，２５６，７９０号、ならびにＷＯ９４／０９０１０１、ＷＯ９２／０５１７９、ＷＯ９３／１１１１３０、ＷＯ９４／０２１３６、ＷＯ９４／０２４８５、ＷＯ９５／１４０２３、ＷＯ９４／０２１３６、ＷＯ９５／１６６９１、ＷＯ９６／４１８０７、ＷＯ９６／４１８０７およびＷＯ２０１８２０４４１６に開示された誘導体；ならびにリン含有ラパマイシン誘導体（例えばＷＯ０５／０１６２５２）を含む。いくつかの実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、ＲＭＣ－５５５２のようなバイステリック（ｂｉｓｔｅｒｉｃ）阻害剤である。

【０１２９】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができるＢＲＡＦ阻害剤は、例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、およびエンコラフェニブを含む。ＢＲＡＦは、クラス３のＢＲＡＦ突然変異を含み得る。いくつかの実施形態において、クラス３のＢＲＡＦ突然変異は、ヒトＢＲＡＦの以下のアミノ酸置換の１つまたはそれ以上から選択される：Ｄ２８７Ｈ；Ｐ３６７Ｒ；Ｖ４５９Ｌ；Ｇ４６６Ｖ；Ｇ４６６Ｅ；Ｇ４６６Ａ；Ｓ４６７Ｌ；Ｇ４６９Ｅ；Ｎ５８１Ｓ；Ｎ５８１Ｉ；Ｄ５９４Ｎ；Ｄ５９４Ｇ；Ｄ５９４Ａ；Ｄ５９４Ｈ；Ｆ５９５Ｌ；Ｇ５９６Ｄ；Ｇ５９６ＲおよびＡ７６２Ｅ。

【０１３０】

ＭＣＬ－１阻害剤は、これらに限定されないが、ＡＭＧ－１７６、ＭＩＫ６６５、およびＳ６３８４５を含む。骨髄細胞白血病－１（ＭＣＬ－１）タンパク質は、Ｂ－細胞リンパ腫－２（ＢＣＬ－２）タンパク質ファミリーの重要な抗アポトーシスメンバーの１つである。ＭＣＬ－１の過剰発現は、腫瘍の進行、および従来の化学療法だけでなくＡＢＴ－２６３のようなＢＣＬ－２阻害剤を含む標的化治療薬に対する抵抗に密接に関連している。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬剤は、ＨＥＲ２阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＳＯＳ１阻害剤、またはＰＤ－Ｌ１阻害剤からなる群から選択される。例えば、Ｈａｌｌｉｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、ＤＯＩ：１０．１１５８／２１５９－８２９０（２０１９年１０月２８日）およびＣａｎｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ、５７５：２１７（２０１９）を参照されたい。

【０１３２】

プロテアソーム阻害剤は、これらに限定されないが、カーフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標））、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））、およびオプロゾミブを含む。

【０１３３】

免疫療法は、これらに限定されないが、モノクローナル抗体、免疫調整イミド（ＩＭｉＤ）、ＧＩＴＲ作動剤、遺伝子操作Ｔ－細胞（例えばＣＡＲ－Ｔ細胞）、二重特異性抗体（例えばＢｉＴＥ）、ならびに抗－ＰＤ－１、抗－ＰＤＬ－１、抗－ＣＴＬＡ４、抗－ＬＡＧｌ、および抗－ＯＸ４０薬剤を含む。

【０１３４】

免疫調整剤（ＩＭｉＤ）は、イミド基を含む免疫調整薬（免疫応答を調節する薬物）のクラスである。ＩＭｉＤクラスは、サリドマイドおよびその類似体（レナリドミド、ポマリドミド、およびアプレミラスト）を含む。

【０１３５】

例示的な抗ＰＤ－１抗体およびそれらを使用するための方法は、Ｇｏｌｄｂｅｒｇら、Ｂｌｏｏｄ　２００７、１１０（１）：１８６～１９２；Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、Ｃｌｉｎ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　２００７、１３（６）：１７５７～１７６１；およびＷＯ０６／１２１１６８Ａ１に記載されており、また本明細書の別の場所にも記載されている。

【０１３６】

ＧＩＴＲ作動剤は、これらに限定されないが、米国特許第６，１１１，０９０号、米国特許第８，５８６，０２３号、ＷＯ２０１０／００３１１８およびＷＯ２０１１／０９０７５４に記載のＧＩＴＲ融合タンパク質；または例えば米国特許第７，０２５，９６２号、ＥＰ１９４７１８３、米国特許第７，８１２，１３５号、米国特許第８，３８８，９６７号、米国特許第８，５９１，８８６号、米国特許第７，６１８，６３２号、ＥＰ１８６６３３９、ならびにＷＯ２０１１／０２８６８３、ＷＯ２０１３／０３９９５４、ＷＯ０５／００７１９０、ＷＯ０７／１３３８２２、ＷＯ０５／０５５８０８、ＷＯ９９／４０１９６、ＷＯ０１／０３７２０、ＷＯ９９／２０７５８、ＷＯ０６／０８３２８９、ＷＯ０５／１１５４５１、およびＷＯ２０１１／０５１７２６に記載の抗ＧＩＴＲ抗体のような、ＧＩＴＲ融合タンパク質および抗ＧＩＴＲ抗体（例えば二価抗ＧＩＴＲ抗体）を含む。

【０１３７】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる治療薬剤の別の例は、抗血管新生薬剤である。抗血管新生薬剤は、これらに限定されないが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで合成的に調製された化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種、ならびにそれらの組合せおよびコンジュゲートを含む。抗血管新生薬剤は、作動剤、拮抗剤、アロステリックモジュレータ、毒素であってもよく、またはより一般的には、その標的を阻害もしくは刺激し（例えば、受容体もしくは酵素の活性化もしくは阻害）、それにより細胞死を促進する、もしくは細胞成長を停止するように作用することができる。いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、抗血管新生薬剤を含む。

【０１３８】

抗血管新生薬剤は、ＭＭＰ－２（マトリックスメタロプロテイナーゼ２）阻害剤、ＭＭＰ－９（マトリックスメタロプロテイナーゼ９）阻害剤、およびＣＯＸ－ＩＩ（シクロオキシゲナーゼ１１）阻害剤であってもよい。抗血管新生薬剤の限定されない例は、ラパマイシン、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ソラフェニブ、スニチニブ、およびベバシズマブを含む。有用なＣＯＸ－ＩＩ阻害剤の例は、アレコキシブ、バンデコキシブ、およびロフェコキシブを含む。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、ＷＯ９６／３３１７２、ＷＯ９６／２７５８３、ＷＯ９８／０７６９７、ＷＯ９８／０３５１６、ＷＯ９８／３４９１８、ＷＯ９８／３４９１５、ＷＯ９８／３３７６８、ＷＯ９８／３０５６６、ＷＯ９０／０５７１９、ＷＯ９９／５２９１０、ＷＯ９９／５２８８９、ＷＯ９９／２９６６７、ＷＯ９９００７６７５、ＥＰ０６

０６０４６、ＥＰ０７８０３８６、ＥＰ１７８６７８５、ＥＰ１１８１０１７、ＥＰ０８１８４４２、ＥＰ１００４５７８、およびＵＳ２００９００１２０８５、ならびに米国特許第５，８６３，９４９号および米国特許第５，８６１，５１０号に記載されている。具体的なＭＭＰ－２およびＭＭＰ－９阻害剤は、ＭＭＰ－１を阻害する活性をほとんど、または全く有さないものである。より具体的には、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ（すなわち、ＭＡＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－４、ＭＭＰ－５、ＭＭＰ－６、ＭＭＰ－７、ＭＭＰ－８、ＭＭＰ－１０、ＭＭＰ－１１、ＭＭＰ－１２、およびＭＭＰ－１３）に比べてＭＭＰ－２またはＡＭＰ－９を選択的に阻害するものである。ＭＭＰ阻害剤のいくつかの特定の例は、ＡＧ－３３４０、ＲＯ３２－３５５５、およびＲＳ１３－０８３０である。

【０１３９】

さらなる例示的な抗血管新生薬剤は、ＫＤＲ（キナーゼドメイン受容体）阻害薬剤（例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体および抗原結合領域）、ＶＥＧＦ－ＴＲＡＰ（商標）のような抗ＶＥＧＦ薬剤（例えば、ＶＥＧＦ（例えばベバシズマブ）または可溶性ＶＥＧＦ受容体もしくはそのリガンド結合領域に特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、および抗ＶＥＧＦ受容体薬剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標）（パニツムマブ）、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、オシメルチニブ（ＴＡＧＲＩＳＳＯ（登録商標））のようなＥＧＦＲ阻害薬剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、抗Ａｎｇ１および抗Ａｎｇ２薬剤（例えば、それに、またはその受容体、例えばＴｉｅ２／Ｔｅｋに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、ならびに抗Ｔｉｅ２キナーゼ阻害薬剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）を含む。他の抗血管新生薬剤は、Ｃａｍｐａｔｈ、ＩＬ－８、Ｂ－ＦＧＦ、Ｔｅｋ拮抗剤（ＵＳ２００３／０１６２７１２；ＵＳ６，４１３，９３２）、抗ＴＷＥＡＫ薬剤（例えば、特異的結合抗体もしくは抗原結合領域、または可溶性ＴＷＥＡＫ受容体拮抗剤；ＵＳ６，７２７，２２５を参照されたい）、インテグリンのそのリガンドへの結合に対して拮抗剤として作用するＡＤＡＭディスインテグリンドメイン（ＵＳ２００２／００４２３６８）、特異的結合抗ｅｐｈ受容体または抗エフリン抗体または抗原結合領域（米国特許第５，９８１，２４５号；米国特許第５，７２８，８１３号；米国特許第５，９６９，１１０号；米国特許第６，５９６，８５２号；米国特許第６，２３２，４４７号；米国特許第６，０５７，１２４号およびそのパテントファミリーメンバー）、ならびに抗ＰＤＧＦ－ＢＢ拮抗剤（例えば、特異的結合抗体または抗原結合領域）およびＰＤＧＦ－ＢＢリガンドに特異的に結合する抗体または抗原結合領域、ならびにＰＤＧＦＲキナーゼ阻害薬剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）を含む。さらなる抗血管新生薬剤は、ＳＤ－７７８４（Ｐｆｉｚｅｒ、ＵＳＡ）；シレンジタイド（Ｍｅｒｃｋ　ＫＧａＡ、ドイツ、ＥＰＯ０７７０６２２）；ペガプタニブ八ナトリウム（Ｇｉｌｅａｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＵＳＡ）；アルファスタチン（ＢｉｏＡｃｔａ、ＵＫ）；Ｍ－ＰＧＡ（Ｃｅｌｇｅｎｅ、ＵＳＡ、ＵＳ５７１２２９１）；イロマスタット（Ａｒｒｉｖａ、ＵＳＡ、ＵＳ５８９２１１２）；エマキサニブ（Ｐｆｉｚｅｒ、ＵＳＡ、ＵＳ５７９２７８３）；バタラニブ（Ｎｏｖａｒｔｉｓ、スイス）；２－メトキシエストラジオール（ＥｎｔｒｅＭｅｄ、ＵＳＡ）；ＴＬＣ　ＥＬＬ－１２（Ｅｌａｎ、アイルランド）；酢酸アネコルタブ（Ａｌｃｏｎ、ＵＳＡ）；アルファ－Ｄ１４８　Ｍａｂ（Ａｍｇｅｎ、ＵＳＡ）；ＣＥＰ－７０５５（Ｃｅｐｈａｌｏｎ、ＵＳＡ）；抗－Ｖｎ　Ｍａｂ（Ｃｒｕｃｅｌｌ、オランダ）、ＤＡＣ抗血管新生（ＣｏｎｊｕＣｈｅｍ、カナダ）；アンジオシジン（ＩｎＫｉｎｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ、ＵＳＡ）；ＫＭ－２５５０（協和発酵、日本）；ＳＵ－０８７９（Ｐｆｉｚｅｒ、ＵＳＡ）；ＣＧＰ－７９７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ、スイス、ＥＰ０９７００７０）；ＡＲＧＥＮＴ技術（Ａｒｉａｄ、ＵＳＡ）；ＹＩＧＳＲ－ステルス（Ｊｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ、ＵＳＡ）；フィブリノゲン－Ｅ断片（ＢｉｏＡｃｔａ、ＵＫ）；血管新生阻害剤（Ｔｒｉｇｅｎ、ＵＫ）；ＴＢＣ－１６３５（Ｅｎｃｙｓｉｖｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、ＵＳＡ）；ＳＣ－２３６（Ｐｆｉｚｅｒ、ＵＳＡ）；

ＡＢＴ－５６７（Ａｂｂｏｔｔ、ＵＳＡ）；メタスタチン（ＥｎｔｒｅＭｅｄ、ＵＳＡ）；マスピン（そーせい、日本）；２－メトキシエストラジオール（Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、ＵＳＡ）；ＥＲ－６８２０３－００（ＩＶＡＸ、ＵＳＡ）；ＢｅｎｅＦｉｎ（Ｌａｎｅ Ｌａｂｓ、ＵＳＡ）；Ｔｚ－９３（ツムラ、日本）；ＴＡＮ－１１２０（武田、日本）；ＦＲ－１１１１４２（藤沢、日本、ＪＰ０２２３３６１０）；血小板因子４（ＲｅｐｌｉＧｅｎ、ＵＳＡ、ＥＰ４０７１２２）；血管内皮増殖因子拮抗剤（Ｂｏｒｅａｎ、デンマーク）；ベバシズマブ（ｐＩＮＮ）（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ、ＵＳＡ）；血管新生阻害剤（ＳＵＧＥＮ、ＵＳＡ）；ＸＬ７８４（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ、ＵＳＡ）；ＸＬ６４７（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ、ＵＳＡ）；ＭＡｂ、アルファ５ベータ３インテグリン、第二世代（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ、ＵＳＡおよびＭｅｄｌｍｍｕｎｅ、ＵＳＡ）；エンザスタウリン塩酸塩（Ｌｉｌｌｙ、ＵＳＡ）；ＣＥＰ７０５５（Ｃｅｐｈａｌｏｎ、ＵＳＡおよびＳａｎｏｆｉ－Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ、フランス）；ＢＣ１（Ｇｅｎｏａ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、イタリア）；ｒＢＰＩ２１およびＢＰＩ由来抗血管新生（ＸＯＭＡ、ＵＳＡ）；ＰＩ８８（Ｐｒｏｇｅｎ、オーストラリア）；シレンジチド（Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡ、ドイツ；ミュンヘン工科大学、ドイツ、Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｃｌｉｎｉｃ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ、ＵＳＡ）；ＡＶＥ８０６２（味の素、日本）；ＡＳ１４０４（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、ニュージーランド）；ＳＧ２９２（Ｔｅｌｉｏｓ、ＵＳＡ）；エンドスタチン（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ、ＵＳＡ）；ＡＴＮ１６１（Ａｔｔｅｎｕｏｎ、ＵＳＡ）；２－メトキシエストラジオール（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ、ＵＳＡ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ、ＵＫ）；ＺＤ６１２６（Ａｎｇｉｏｇｅｎｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、ＵＫ）；ＰＰＩ２４５８（Ｐｒａｅｃｉｓ、ＵＳＡ）；ＡＺＤ９９３５（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ、ＵＫ）；ＡＺＤ２１７１（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ、ＵＫ）；バタラニブ（ｐＩＮＮ）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ、スイスおよびＳｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ、ドイツ）；組織因子経路阻害剤（ＥｎｔｒｅＭｅｄ、ＵＳＡ）；ペガプタニブ（Ｐｉｎｎ）（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＵＳＡ）；キサントリゾール（延世大学、韓国）；ワクチン、遺伝子ベース、ＶＥＧＦ－２（Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｃｌｉｎｉｃ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ、ＵＳＡ）；ＳＰＶ５．２（Ｓｕｐｒａｔｅｋ、カナダ）；ＳＤＸ１０３（カリフォルニア大学サンディエゴ校、ＵＳＡ）；ＰＸ４７８（ＰｒｏｌＸ、ＵＳＡ）；ＭＥＴＡＳＴＡＴＩＮ（ＥｎｔｒｅＭｅｄ、ＵＳＡ）；トロポニンＩ（ハーバード大学、ＵＳＡ）；ＳＵ６６６８（ＳＵＧＥＮ、ＵＳＡ）；ＯＸＩ４５０３（ＯＸｉＧＥＮＥ、ＵＳＡ）；ｏ－グアニジン（Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、ＵＳＡ）；モツポラミンＣ（ブリティッシュコロンビア大学、カナダ）；ＣＤＰ７９１（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｇｒｏｕｐ、ＵＫ）；アチプリモド（ｐＩＮＮ）（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ、ＵＫ）；Ｅ７８２０（エーザイ、日本）；ＣＹＣ３８１（ハーバード大学、ＵＳＡ）；ＡＥ９４１（Ａｅｔｅｒｎａ、カナダ）；ワクチン、血管新生（ＥｎｔｒｅＭｅｄ、ＵＳＡ）；ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子阻害剤（Ｄｅｎｄｒｅｏｎ、ＵＳＡ）；オグルファニド（ｐＩＮＮ）（Ｍｅｌｍｏｔｔｅ、ＵＳＡ）；ＨＩＦ－ｌアルファ阻害剤（Ｘｅｎｏｖａ、ＵＫ）；ＣＥＰ５２１４（Ｃｅｐｈａｌｏｎ、ＵＳＡ）；ＢＡＹ ＲＥＳ２６２２（Ｂａｙｅｒ、ドイツ）；アンジオシジン（ＩｎＫｉｎｅ、ＵＳＡ）；Ａ６（Ａｎｇｓｔｒｏｍ、ＵＳＡ）；ＫＲ３１３７２（韓国化学技術研究所、韓国）；ＧＷ２２８６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ、ＵＫ）；ＥＨＴ０１０１（ＥｘｏｎＨｉｔ、フランス）；ＣＰ８６８５９６（Ｐｆｉｚｅｒ、ＵＳＡ）；ＣＰ５６４９５９（ＯＳＩ、ＵＳＡ）；ＣＰ５４７６３２（Ｐｆｉｚｅｒ、ＵＳＡ）；７８６０３４（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ、ＵＫ）；ＫＲＮ６３３，（キリンビール、日本）；薬物送達系、眼内、２－メトキシエストラジオール；アンジネックス（マーストリヒト大学、オランダおよびミネソタ大学、ＵＳＡ）；ＡＢＴ５１０（Ａｂｂｏｔｔ、ＵＳＡ）；ＡＡＬ９９３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ、スイス）；ＶＥＧＩ（ＰｒｏｔｅｏｍＴｅｃｈ、ＵＳＡ）；腫瘍壊死

因子－アルファ阻害剤；ＳＵ１１２４８（Ｐｆｉｚｅｒ、ＵＳＡおよびＳＵＧＥＮ ＵＳＡ）；ＡＢＴ５１８（Ａｂｂｏｔｔ、ＵＳＡ）；ＹＨ１６（Ｙａｎｔａｉ Ｒｏｎｇｃｈａｎｇ、中国）；Ｓ－３ＡＰＧ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ、ＵＳＡおよびＥｎｔｒｅＭｅｄ、ＵＳＡ）；ＭＡｂ、ＫＤＲ（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＵＳＡ）；ＭＡｂ、アルファ５ベータ（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ、ＵＳＡ）；ＫＤＲキナーゼ阻害剤（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｇｒｏｕｐ、ＵＫおよびＪｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ、ＵＳＡ）；ＧＦＢ１１６（南フロリダ大学、ＵＳＡおよびイェール大学、ＵＳＡ）；ＣＳ７０６（三共、日本）；コンブレタスタチンＡ４プロドラッグ（アリゾナ州立大学、ＵＳＡ）；コンドロイチナーゼＡＣ（ＩＢＥＸ、カナダ）；ＢＡＹ ＲＥＳ２６９０（Ｂａｙｅｒ、ドイツ）；ＡＧＭ１４７０（ハーバード大学、ＵＳＡ、武田、日本およびＴＡＰ、ＵＳＡ）；ＡＧ１３９２５（Ａｇｏｕｒｏｎ、ＵＳＡ）；テトラチオモリブデート（ミシガン大学、ＵＳＡ）；ＧＣＳ１００（ウェイン州立大学、ＵＳＡ）；ＣＶ２４７（Ｉｖｙ Ｍｅｄｉｃａｌ、ＵＫ）；ＣＫＤ７３２（Ｃｈｏｎｇ Ｋｕｎ Ｄａｎｇ、韓国）；イルソグラジン（日本新薬、日本）；ＲＧ１３５７７；ＷＸ３６０（Ｗｉｌｅｘ、ドイツ）；スクアラミン（Ｇｅｎａｅｒａ、ＵＳＡ）；ＲＰＩ４６１０（Ｓｉｒｎａ、ＵＳＡ）；ヘパラナーゼ阻害剤（ＩｎＳｉｇｈｔ、イスラエル）；ＫＬ３１０６（Ｋｏｌｏｎ、韓国）；ホノキオール（エモリー大学、ＵＳＡ）；ＺＫ ＣＤＫ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ、ドイツ）；ＺＫ Ａｎｇｉｏ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ、ドイツ）；ＺＫ２２９５６１（Ｎｏｖａｒｔｉｓ、スイスおよびＳｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ、ドイツ）；ＸＭＰ３００（ＸＯＭＡ、ＵＳＡ）；ＶＧＡ１１０２（大正、日本）；ＶＥ－カドヘリン－２拮抗剤（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＵＳＡ）；バソスタチン（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、ＵＳＡ）；Ｆｌｋ－１（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＵＳＡ）；ＴＺ９３（ツムラ、日本）；ＴｕｍＳｔａｔｉｎ（Ｂｅｔｈ Ｉｓｒａｅｌ Ｈｏｓｐｉｔａｌ、ＵＳＡ）；一部切除可溶性ＦＬＴ１（血管内皮増殖因子受容体１）（Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｏ、ＵＳＡ）；Ｔｉｅ－２リガンド（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ、ＵＳＡ）；ならびにトロンボスポンジン１阻害剤（Ａｌｌｅｇｈｅｎｙ Ｈｅａｌｔｈ，Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ、ＵＳＡ）を含む。

【０１４０】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる治療薬剤のさらなる例は、肝細胞成長因子（ＨＧＦ、分散因子としても知られる）の拮抗剤のような成長因子に特異的に結合してその活性を阻害する薬剤（例えば、抗体、抗原結合領域または可溶性受容体）、およびその受容体ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する抗体または抗原結合領域を含む。

【０１４１】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる治療薬剤の別の例は、自食作用阻害剤である。自食作用阻害剤は、これらに限定されないが、クロロキン、３－メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン（Ｐｌａｑｕｅｎｉｌ（商標））、バフィロマイシンＡ１、５－アミノ－４－イミダゾールカルボキサミドリボシド（ＡＩＣＡＲ）、オカダ酸、２Ａ型または１型のタンパク質ホスファターゼを阻害する自食作用抑制藻類毒素、ｃＡＭＰの類似体、ならびにアデノシン、ＬＹ２０４００２、Ｎ６－メルカプトプリンリボシド、およびビンブラスチンのようなｃＡＭＰレベルを上昇させる薬物を含む。さらに、これに限定されないがＡＴＧ５（自食作用に関与する）を含むタンパク質の発現を阻害するアンチセンスまたはｓｉＲＮＡもまた使用することができる。いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、自食作用阻害剤を含む。

【０１４２】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる治療薬剤の別の例は、抗新生物薬剤である。いくつかの実施形態において、１つまたはそれ以上の追加の治療は、抗新生物薬剤を含む。抗新生物薬剤の限定されない例は、アセマンナン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレライド、アナストロゾール、アン

サー（ａｎｃｅｒ）、アンセスチム、アルグラビン、三酸化ヒ素、ＢＡＭ－００２（Ｎｏｖｅｌｏｓ）、ベキサロテン、ビカルタミド、ブロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクフォスフェート、ＤＡ３０３０（Ｄｏｎｇ－Ａ）、ダクリズマブ、デニロイキンジフティトックス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼプ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ブロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、ＨＩＴジクロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキソルビシン、トレチノイン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフール、エピルビシン、エポエチンベータ、エトポシドホスフェート、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、フルダラビンホスフェート、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ギメラシル／オテラシル／テガフールの組合せ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、（イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンアルファ－２、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファ－Ｎｌ、インターフェロンアルファ－ｎ３、インターフェロンアルファコン－１、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ－ｌａ、インターフェロンベータ－ｌｂ、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ－ｌａ、インターフェロンガンマ－ｌｂ、インターロイキン－１ベータ、イオベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、ＬＣ９０１８（ヤクルト）、レフルノミド、レノグラスチム、レンチナンサルフェート、レトロゾール、白血球アルファインターフェロン、リュープロレリン、レバミソール＋フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミスマッチ二本鎖ＲＮＡ、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球形成刺激タンパク質、ＮＳＣ６３１５７０オクトレオチド、オプレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、ペントサンポリサルフェートナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ－２ａ、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリエンボディメント（ｒａｓｂｕｒｉｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）、レニウムＲｅ１８６エチドロネート、ＲＩＩレチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム（１５３Ｓｍ）レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン（ｓｏｎｅｒｍｉｎ）、塩酸ストロンチウム－８９、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフール、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、サイマルファシン、甲状腺刺激ホルモンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ－ヨウ素１３１、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、天然、ウベニメクス、膀胱がんワクチン、丸山ワクチン、黒色腫溶解物ワクチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビルルジン、ジノスタチンスチマラマー、またはゾレドロン酸；アバレリクス；ＡＥ９４１（Ａｅｔｅｒｎａ）、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｂｃｌ－２（Ｇｅｎｔａ）、ＡＰＣ８０１５（Ｄｅｎｄｒｅｏｎ）、デシタビン、デクスアミノグルテチミド、ジアジコン、ＥＬ５３２（Ｅｌａｎ）、ＥＭ８００（Ｅｎｄｏｒｅｃｈｅｒｃｈｅ）、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムＳＤ０１（Ａｍｇｅｎ）、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン１７免疫原、ＨＬＡ－Ｂ７遺伝子治療（Ｖｉｃａｌ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、ＩＭ８６２（Ｃｙｔｒａｎ）、インターロイキ

ン－２、イプロキシフェン、ＬＤＩ２００（Ｍｉｌｋｈａｕｓ）、レリジスチム、リンツズマブ、ＣＡ１２５ＭＡｂ（Ｂｉｏｍｉｒａ）、がんＭＡｂ（日本薬品開発）、ＨＥＲ－２およびＦｃ　ＭＡｂ（Ｍｅｄａｒｅｘ）、イディオタイプ１０５ＡＤ７　ＭＡｂ（ＣＲＣ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、イディオタイプＣＥＡ　ＭＡｂ（Ｔｒｉｌｅｘ）、ＬＹＭ－１－ヨウ素１３１　ＭＡｂ（Ｔｅｃｈｎｉ　ｃｌｏｎｅ）、多形性上皮ムチン－イットリウム９０　ＭＡｂ（Ａｎｔｉｓｏｍａ）、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、ＭＸ６（Ｇａｌｄｅｒｍａ）、ネララビン、ノラトレキシド、Ｐ３０タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、ＲＬ０９０３（Ｓｈｉｒｅ）、ルビテカン、サトラプラチン、ナトリウムフェニルアセテート、スパルホス酸、ＳＲＬ１７２（ＳＲ　Ｐｈａｒｍａ）、ＳＵ５４１６（ＳＵＧＥＮ）、ＴＡ０７７（田辺）、テトラチオモリブデート、サリブラスチン、トロンボポエチン、スズエチルエチオプルプリン、チラパザミン、がんワクチン（Ｂｉｏｍｉｒａ）、黒色腫ワクチン（ニューヨーク大学）、黒色腫ワクチン（Ｓｌｏａｎ　Ｋｅｔｔｅｒｉｎｇ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、黒色腫腫瘍崩壊物ワクチン（ニューヨーク医科大学）、ウイルス性黒色腫細胞溶解物ワクチン（Ｒｏｙａｌ　Ｎｅｗｃａｓｔｌｅ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ）、またはバルスポダールを含む。

【０１４３】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる治療薬剤のさらなる例は、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標））；トレメリムマブ；ガリキシマブ；ＢＭＳ－９３６５５８（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））としても知られるニボルマブ；ペンブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））；アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））；ＡＭＰ２２４；ＢＭＳ－９３６５５９；ＲＧ７４４６としても知られるＭＰＤＬ３２８０Ａ；ＭＥＤＩ－５７０；ＡＭＧ５５７；ＭＧＡ２７１；ＩＭＰ３２１；ＢＭＳ－６６３５１３；ＰＦ－０５０８２５６６；ＣＤＸ－１１２７；抗ＯＸ４０（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｅ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ）；ｈｕＭＡｂＯＸ４０Ｌ；アタシセプト；ＣＰ－８７０８９３；ルカツムマブ；ダセツズマブ；ムロモナブ－ＣＤ３；イピルムマブ；ＭＥＤＩ４７３６（Ｉｍｆｉｎｚｉ（登録商標））；ＭＳＢ００１０７１８Ｃ；ＡＭＰ２２４；アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（登録商標））；アド－トラスツズマブエムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ（登録商標））；アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））；バシリキシマブ（Ｓｉｍｕｌｅｃｔ（登録商標））；ベリムマブ（Ｂｅｎｌｙｓｔａ（登録商標））；バシリキシマブ（Ｓｉｍｕｌｅｃｔ（登録商標））；ベリムマブ（Ｂｅｎｌｙｓｔａ（登録商標））；ブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標））；カナキヌマブ（Ｉｌａｒｉｓ（登録商標））；セルトリズマブペゴール（Ｃｉｍｚｉａ（登録商標））；ダクリズマブ（Ｚｅｎａｐａｘ（登録商標））；ダラツムマブ（Ｄａｒｚａｌｅｘ（登録商標））；デノスマブ（Ｐｒｏｌｉａ（登録商標））；エクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標））；エファリズマブ（Ｒａｐｔｉｖａ（登録商標））；ゲムツズマブオゾガマイシン（Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標））；ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標））；イブリツモマブチウキセタン（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））；インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））；モタビズマブ（Ｎｕｍａｘ（登録商標））；ナタリズマブ（Ｔｙｓａｂｒｉ（登録商標））；オビヌツズマブ（Ｇａｚｙｖａ（登録商標））；オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））；オマリズマブ（Ｘｏｌａｉｒ（登録商標））；パリビズマブ（Ｓｙｎａｇｉｓ（登録商標））；ペルツズマブ（Ｐｅｒｊｅｔａ（登録商標））；ペルツズマブ（Ｐｅｒｊｅｔａ（登録商標））；ラニビズマブ（Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（登録商標））；ラキシバクマブ（Ａｂｔｈｒａｘ（登録商標））；トシリズマブ（Ａｃｔｅｍｒａ（登録商標））；トシツモマブ；トシツモマブ－ｉ－１３１；トシツモマブおよびトシツモマブ－ｉ－１３１（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））；ウステキヌマブ（Ｓｔｅｌａｒａ（登録商標））；ＡＭＧ１０２；ＡＭＧ３８６；ＡＭＧ４７９；ＡＭＧ６５５；ＡＭＧ７０６；ＡＭＧ７４５；およびＡＭＧ９５１を含む。

【０１４４】

疾患および障害

本開示の方法は、任意の増殖性疾患または障害を処置するために使用することができる。本開示の方法のいくつかの実施形態において、増殖性障害は、がんである。

【０１４５】

本開示の方法は、ＭＡＰＫを活性化する発がん性ＲＴＫ融合に関連する任意の増殖性疾患または障害を処置するために使用することができる。いくつかの実施形態において、ＭＡＰＫを活性化する発がん性ＲＴＫ融合は、ＳＨＰ２のアロステリック阻害剤に対して突然変異細胞を感作する。本開示に従って処置することができるいくつかのそのような疾患または状態は、当技術分野において知られている。例えば、ある特定の実施形態において、本開示は、これらに限定されないが、骨髄増殖性症候群、骨髄異形成症候群、および白血病、例えば急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病を含む造血およびリンパ系の腫瘍；食道がん；乳がん；肺がん；結腸がん；胃がん、神経芽細胞腫、膀胱がん、前立腺がん；膠芽細胞腫；尿路上皮癌、子宮癌、腺様および卵巣漿液性嚢胞腺がん、傍神経節腫、褐色細胞腫、膵臓がん、副腎皮質癌、胃腺癌、肉腫、横紋筋肉腫、リンパ腫、頭頸部がん、皮膚がん、腹膜がん、腸がん（小腸および大腸）、甲状腺がん、子宮内膜がん、胆道のがん、軟組織がん、卵巣がん、中枢神経系がん（例えば、原発性ＣＮＳリンパ腫）、胃のがん、下垂体がん、生殖管がん、尿路がん、唾液腺がん、子宮頚部がん、肝臓がん、眼のがん、副腎のがん、自律神経節のがん、上気道および上部消化管のがん、骨がん、精巣がん、胸膜がん、腎臓がん、陰茎がん、副甲状腺がん、髄膜のがん、外陰部がんおよび黒色腫から選択される疾患または状態を処置するための方法を提供し、これは、例えば、ＳＨＰ２阻害剤を含む本明細書に開示された単剤療法または併用療法のような、本明細書に開示されている方法を含む。

【０１４６】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、例えばＭＡＰＫ活性化ＲＴＫ融合を含むがんを有する対象へのＳＨＰ２阻害剤の投与は、がんを有する対象の母集団へのＳＨＰ２阻害剤の投与に比べ、相加的改善を超える有効性の改善をもたらすことができる。例えば、ある特定の態様において、本開示は、対象のがん細胞におけるＭＡＰＫ活性化ＲＴＫ融合の存在または非存在に基づくＳＨＰ２阻害剤による処置の患者層別を提供し、そのようなＭＡＰＫ活性化ＲＴＫ融合を有することが断定されている患者へのＳＨＰ２阻害剤の投与は、がんを有する患者の母集団へのＳＨＰ２阻害剤の投与から得られると推定される処置と比較して、がんの相乗的処置をもたらす。処置の効力は、任意の検出可能な読み出しに基づくことができる。例えば、いくつかの場合において、相乗的処置は、全身腫瘍組織量の低減に基づく。いくつかの場合において、相乗的処置は、ＳＨＰ２阻害剤により誘導される腫瘍死滅に基づく。

【０１４７】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、がん、例えば婦人科がんを有する対象へのＳＨＰ２阻害剤の投与。本開示の限定されない実施形態によるいくつかの例において、婦人科がんは、子宮がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮頚部がん、膣がん、外陰部がん、およびそれらのがんのサブタイプまたは変種のうちの１つまたはそれ以上を含む。本開示の限定されない実施形態によるいくつかの例において、婦人科がんは、子宮がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮頚部がん、膣がん、外陰部がん、およびそれらのがんのサブタイプまたは変種のうちの１つまたはそれ以上の転移を含む。

【０１４８】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、がんは、子宮がん、子宮がんのサブタイプもしくは変種、または子宮がんの転移である。本開示の子宮がんは、子宮内膜がん、子宮内膜腺癌、腺扁平上皮癌、漿液性乳頭癌、および／または子宮肉腫を含み得る。子宮内膜腺癌は、子宮内膜の腺に局在化し得る、または子宮内膜の線から転移し得る。腺扁平上皮癌は、扁平上皮細胞および／または腺様細胞を含み得る。漿液性乳頭癌は、早期に発見された場合であっても復活する傾向を有する侵襲性のがんまたは子宮がんの侵襲性のサブタイプとして特徴付けることができる。子宮肉腫は、子宮の筋肉壁（子宮筋層）に局在化し得る、または子宮の筋肉壁（子宮筋層）から転移し得る。子宮肉腫は、子宮内膜がんよ

りも急速に広がる、急速拡散性がんまたは子宮がんのサブタイプとして特徴付けることができる。いくつかの実施形態において、本開示の子宮がんは、肺の一方または両方に転移する。いくつかの実施形態において、本開示の子宮肉腫は、肺の一方または両方に転移する。

【０１４９】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、がんは、卵巣がん、卵巣がんのサブタイプもしくは変種、または卵巣がんの転移である。本開示の卵巣がんは、Ｉ型癌またはＩＩ型癌を含み得る。Ｉ型癌は、進行の遅い無痛性新生物として特徴付けることができ、前駆病変から生じ得る。Ｉ型癌の例示的形態は、これらに限定されないが、卵巣類内膜癌、明細胞癌および低グレードの漿液性癌を含む。ＩＩ型癌は、漿液性卵管上皮内癌（ＳＴＩＣ）および／または卵巣表面上皮からデノボで発達し得る臨床的に侵襲性の新生物として特徴付けることができる。ＩＩ型癌の例示的形態は、これらに限定されないが、高グレードの漿液性癌を含む。本開示のいくつかの実施形態において、卵巣がんを有するとして特徴付けられた対象は、前駆病変を有し得る。

【０１５０】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、がん、例えば婦人科がんを有し、これらに限定されないが、疲労、痛み（がんの局所部位外のエリアへの局所的または関連痛）、局所的な痒み、局所的な灼熱感、排せつ習慣の変化（便秘、下痢、排尿頻度の増加、血便または血尿）、膨満感、異常出血または排出、摂食困難、摂食中にすぐに満腹感を覚えること（特に卵巣がんの場合）、原因不明の体重減少および／または肌のきめ、色の変化、もしくは発疹の出現、外陰部のびらんもしくはいぼを含む、婦人科がんの兆候または症状を示す。痛みに関して、卵巣がんを有する対象では、痛みは対象の背部および／または腹部エリア内に存在し得る。痛みに関して、子宮または子宮内膜がんを有する対象では、痛みは対象の骨盤内に存在し得る、または骨盤内の圧力として存在し得る。

【０１５１】

ＭＡＰＫ経路の活性化は、当技術分野において知られている、または本明細書に記載の任意の好適な方法を使用して決定することができる。例えば、ＭＡＰＫ経路の活性化は、免疫ブロット法；免疫蛍光法；またはＥＬＩＳＡにより；例えば、ＭＡＰＫシグナル伝達分子のリン酸化型に特異的な抗体を利用して決定することができる。

【０１５２】

多くの好適な遺伝子型決定方法が当技術分野において知られており、以下で議論され、また本発明における使用に好適である。これらは、例えば単分子レベルでの、配列決定手法、マイクロアレイ手法、質量分析、ハイスループット配列決定手法等を含み得る。

【０１５３】

例えば、決してこれらに限定されないが、いくつかの態様において、ハイブリダイゼーション検出法を使用して患者からの生体サンプル（例えば腫瘍細胞のような細胞）を遺伝子型決定し、細胞が発がん性ＲＴＫ融合（例えば、ＭＡＰＫ経路を活性することが知られている発がん性ＲＴＫ融合）を含んでいるか否かを決定することができる。

【０１５４】

ハイブリダイゼーション検出法は、核酸配列突然変異を検出するのに役立つ相補的核酸配列間の特定のハイブリッドの形成に基づく。そのような方法は、例えば、マイクロアレイ分析およびリアルタイムＰＣＲを含む。サザン分析、ノーザン分析、またはｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーションのようなハイブリダイゼーション法もまた使用することができる（参照によってその全体を組み入れるＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌら編、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ ２００３を参照されたい）。

【０１５５】

細胞（例えば腫瘍細胞）を遺伝子型決定して、それがＲＴＫ融合（例えば、ＭＡＰＫ経路を活性化することが知られている発がん性ＲＴＫ融合）を含むか否かを決定するための他の好適な方法は、例えば、直接的な手作業による配列決定（それぞれ全ての目的におい

て参照によってその全体を組み入れる、ＣｈｕｒｃｈおよびＧｉｌｂｅｒｔ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：１９９１～１９９５（１９８８）；Ｓａｎｇｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７４：５４６３～５４６７（１９７７）；Ｂｅａｖｉｓら、米国特許第５，２８８，６４４号）；自動的な蛍光配列決定；一本鎖高次構造多形分析（ＳＳＣＰ）；クランプ変性ゲル電気泳動法（ＣＤＧＥ）；二次元ゲル電気泳動法（２ＤＧＥもしくはＴＤＧＥ）；構造感受性ゲル電気泳動法（ＣＳＧＥ）；変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法（ＤＧＧＥ）（Ｓｈｅｆｆｉｅｌｄら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：２３２～２３６（１９８９））、移動度シフト分析（参照によってその全体を組み入れるＯｒｉｔａら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：２７６６～２７７０（１９８９））、制限酵素分析（参照によってその全体を組み入れるＦｌａｖｅｌｌら、Ｃｅｌｌ １５：２５（１９７８）；Ｇｅｅｖｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７８：５０８１（１９８１））；定量的リアルタイムＰＣＲ（参照によってその全体を組み入れるＲａｃａら、Ｇｅｎｅｔ Ｔｅｓｔ ８（４）：３８７～９４（２００４））；ヘテロ二重鎖分析；化学的ミスマッチ開裂（ＣＭＣ）（参照によってその全体を組み入れるＣｏｔｔｏｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：４３９７～４４０１（１９８５））；ＲＮａｓｅ保護分析（参照によってその全体を組み入れるＭｙｅｒｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：１２４２（１９８５））；ヌクレオチドミスマッチを認識するポリペプチド、例えば大腸菌ｍｕｔＳタンパク質の使用；対立遺伝子特異的ＰＣＲを含む。例えば、参照によってその全体を本明細書に組み入れる米国特許出願公開第２００４／００１４０９５号を参照されたい。

【０１５６】

一実施形態において、対象から得られたサンプル中に存在するＲＴＫ融合の部位を含むゲノムＤＮＡ（ｇＤＮＡ）またはその断片（「領域」）が、最初に増幅される。一実施形態において、ＲＴＫ融合ｇＤＮＡは、本明細書に記載の発がん性ＲＴＫ融合の１つまたはそれ以上である。そのような領域は、その部位に隣接するゲノムおよび／またはｃＤＮＡ配列に基づいて設計されたオリゴヌクレオチドプライマーを使用したＰＣＲにより増幅および単離することができる。例えば、ＰＣＲ Ｐｒｉｍｅｒ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、ＤｉｅｆｆｅｎｂａｃｈおよびＤｖｅｋｓｌｅｒ（編集）；ＭｃＰｈｅｒｓｏｎら、ＰＣＲ Ｂａｓｉｃｓ： Ｆｒｏｍ Ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ ｔｏ Ｂｅｎｃｈ（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ、２０００、参照によってその全体を組み入れる）；参照によってその全体を組み入れるＭａｔｔｉｌａら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．、１９：４９６７（１９９１）；参照によってその全体を組み入れるＥｃｋｅｒｔら、ＰＣＲ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ、１：１７（１９９１）；参照によってその全体を組み入れるＰＣＲ（編集：ＭｃＰｈｅｒｓｏｎら、ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ）；ならびに参照によってその全体を組み入れる米国特許第４，６８３，２０２号を参照されたい。採用することができる他の増幅方法は、参照によってその全体を組み入れる、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）（ＷｕおよびＷａｌｌａｃｅ、Ｇｅｎｏｍｉｃｓ、４：５６０（１９８９）、Ｌａｎｄｅｇｒｅｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２４１：１０７７（１９８８）、転写増幅（Ｋｗｏｈら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８６：１１７３（１９８９））、自己持続配列複製（Ｇｕａｔｅｌｌｉら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８７：１８７４（１９９０））、および核酸ベース配列増幅（ＮＡＳＢＡ）を含む。ＰＣＲ増幅のためのプライマーの選択のガイドラインは、当業者に知られている。例えば、参照によってその全体を組み入れるＭｃＰｈｅｒｓｏｎら、ＰＣＲ Ｂａｓｉｃｓ： Ｆｒｏｍ Ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ ｔｏ Ｂｅｎｃｈ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ、２０００を参照されたい。

【０１５７】

一例において、サンプル（例えば、ゲノムＤＮＡを含むサンプル）が対象から得られる。次いで、サンプル中のＤＮＡは、そのＲＴＫ融合プロファイルを決定するために、本明

細書に記載のように検査される。「ＲＴＫ融合プロファイル」という用語は、任意の１つまたはそれ以上の既知のＲＴＫ融合突然変異（例えば、本明細書に記載の発がん性ＲＴＫ融合を含む）の存在または非存在を指す。プロファイルは、本明細書に記載の任意の方法により、例えば、ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ、またはｃＤＮＡ中の遺伝子の配列決定または核酸プローブ、例えばＤＮＡプローブ（ｃＤＮＡおよびオリゴヌクレオチドプローブを含む）もしくはＲＮＡプローブへのハイブリダイゼーションにより決定される。核酸プローブは、ＲＴＫ融合のｇＤＮＡ領域と特異的または優先的にハイブリダイズするように設計することができる。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、交互のＲＴＫ融合が制限部位の形成または排除をもたらす場合に、ＲＴＫ融合の存在を検出するために制限消化分析を使用することができる。ゲノムＤＮＡを含むサンプルが、個体から得られる。ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）は、ＲＴＫ融合部位を含む領域（例えば、ＲＴＫに融合したタンパク質のＣ末端およびＲＴＫタンパク質のＮ末端）を増幅するために使用することができ、制限断片長分析が行われる（参照によってその全体を組み入れるＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌら編、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ ２００３を参照されたい）。関連するＤＮＡ断片の消化パターンは、特定のＲＴＫ融合の存在または非存在を示し、したがって、ＳＨＰ２阻害剤での処置に対する感受性の存在または非存在を示す。

【０１５９】

１つまたはそれ以上のＲＴＫ融合（例えば、本明細書に記載の発がん性ＲＴＫ融合）を検出するために、配列分析もまた使用することができる。ＤＮＡまたはＲＮＡを含むサンプルが、対象から得られる。所望により、ＲＴＫ融合部位を包含する部分を増幅するために、ＰＣＲまたは他の適切な方法を使用することができる。次いで、任意の標準的方法を使用して配列が確認され、ＲＴＫ融合の存在が決定される。

【０１６０】

ＲＴＫ融合の存在を検出するために、例えば対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）プローブによる増幅オリゴヌクレオチドのドット－ブロットハイブリダイゼーション（例えば、Ｓａｉｋｉら、Ｎａｔｕｒｅ （Ｌｏｎｄｏｎ） ３２４：１６３～１６６（１９８６）を参照されたい）の使用により、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドを使用することもできる。「対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド」（本明細書において「対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブ」とも呼ばれる）は、典型的には、ＲＴＫ融合を含む核酸領域に特異的にハイブリダイズする、約１０～５０塩基対、好ましくは約１５～３０塩基対のオリゴヌクレオチドである。特定のＲＴＫ融合に特異的な対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブは、標準的方法を使用して調製することができる（参照によってその全体を組み入れるＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌら編、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ ２００３を参照されたい）。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、対象にどのＲＴＫ融合が存在するかを決定するために、ＤＮＡを含むサンプルを対象から得ることができる。ＲＴＫ融合部位を包含する部分を増幅するために、ＰＣＲまたは別の増幅手順を使用することができる。

【０１６２】

リアルタイムピロリン酸ＤＮＡ配列決定は、ＲＴＫ融合を検出するためのさらに別の手法である（参照によってその全体を組み入れるＡｌｄｅｒｂｏｒｎら、（２０００） Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、１０（８）：１２４９～１２５８）。さらなる方法は、例えば、変性高速液体クロマトグラフィー（ｄＨＰＬＣ）と組み合わせたＰＣＲ増幅を含む（全ての目的において参照によってその全体を組み入れるＵｎｄｅｒｈｉｌｌら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、第７巻、第１０号、９９６～１００５頁、１９９７）。

【０１６３】

ハイスループット配列決定、または次世代配列決定もまた、本明細書に記載のＲＴＫ融合の１つまたはそれ以上を検出するために採用することができる。そのような方法は、当技術分野において知られており（例えば、全ての目的において参照によってその全体を組み入れるＺｈａｎｇら、Ｊ Ｇｅｎｅｔ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ． ２０１１年３月２０日；３８（３）：９５～１０９；全ての目的において参照によってその全体を組み入れるＭｅｔｚｋｅｒ、Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｇｅｎｅｔ． ２０１０年１月；１１（１）：３１～４６を参照されたい）、これらに限定されないが、ＡＢＩ ＳＯＬｉＤ配列決定技術（現在Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡが所有）；パイロシーケンシングとしても知られる合成技術による配列決定を使用するＲｏｃｈｅ ４５４ ＦＬＸ（Ｒｏｃｈｅ、Ｂａｓｅｌ、スイス）；Ｉｌｌｕｍｉｎａ Ｇｅｎｏｍｅ Ａｎａｌｙｚｅｒ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）；Ｄｏｖｅｒ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｐｏｌｏｎａｔｏｒ Ｇ．００７（Ｓａｌｅｍ、ＮＨ）；Ｈｅｌｉｃｏｓ（Ｈｅｌｉｃｏｓ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｍａｓｓ．、ＵＳＡ）、およびＳａｎｇｅｒのような技術を含む。一実施形態において、ＤＮＡ配列決定は、質量分析技術および全ゲノム配列決定技術、単分子配列決定等を含む、当技術分野において周知の方法を使用して行うことができる。

【０１６４】

一実施形態において、本明細書に記載の１つまたはそれ以上のＲＴＫ融合の存在を決定するために、核酸、例えばゲノムＤＮＡがナノポアシーケンシングを使用して配列決定される（例えば、全ての目的において参照によってその全体を組み入れるＳｏｎｉら（２００７）． Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ ５３、１９９６～２００１頁に記載の通り）。ナノポアシーケンシングは、ＤＮＡの単分子がナノポアを通過する際に直接配列決定される単分子配列決定技術である。ナノポアは、直径約１ナノメートルの微小孔である。導電性流体にナノポアを浸漬し、それに電位（電圧）を印加することにより、ナノポアを通るイオンの伝導に起因してわずかな電流が生じる。流れる電流の量は、ナノポアのサイズおよび形状に感受性である。ＤＮＡ分子がナノポアを通過すると、ＤＮＡ分子上の各ヌクレオチドが様々な程度でナノポアを遮り、ナノポアを通る電流の大きさを様々な程度で変化させる。したがって、ＤＮＡ分子がナノポアを通過する際のこの電流の変化が、ＤＮＡ配列の読み出しを表す。それぞれ全ての目的において参照によってその全体を組み入れる、米国特許第５，７９５，７８２号、米国特許第６，０１５，７１４号、米国特許第６，６２７，０６７号、米国特許第７，２３８，４８５号、米国特許第７，２５８，８３８号、ならびに米国特許出願公開第２００６／００３１７１号および米国特許出願公開第２００９／００２９４７７号に開示されたナノポアシーケンシング技術は、本明細書に記載の方法との使用に適している。

【０１６５】

ＲＴＫ融合

本開示のいくつかの実施形態において、ＲＴＫ融合は、発がん性ＲＴＫ融合であり得る。ＲＴＫ融合は、腫瘍形成を誘導、促進、または伝播し得る。例示的なＲＴＫ融合は、これらに限定されないが、ＡＬＫ融合、ＲＯＳ１融合、ＲＥＴ融合、およびＮＴＲＫ融合（例えばＮＴＲＫ１）を含む。代替的に、または追加的に、ＮＴＲＫ融合は、ＮＴＲＫ２またはＮＴＲＫ３融合を含み得る。ＲＴＫ融合は、ＲＴＫと、ＳＤＣ４、ＳＬＣ３４Ａ２、ＦＩＧ、ＬＲＩＧ３、ＥＺＲ、ＴＰＭ３、ＣＤ７４、ＧＯＰＣ、ＫＤＥＬＲ３、ＣＣＤＣ６、またはＥＭＬ４の少なくとも一部とを含み得る。例えば、ＲＴＫ融合は、ＡＬＫ、ＲＯＳ１、ＲＥＴ、ＮＴＲＫ１に融合したＳＤＣ４、ＳＬＣ３４Ａ２、ＦＩＧ、ＬＲＩＧ３、ＥＺＲ、ＴＰＭ３、ＣＤ７４、ＧＯＰＣ、ＫＤＥＬＲ３、ＣＣＤＣ６、またはＥＭＬ４を含み得る。ＲＴＫ融合は、ＡＬＫ、ＲＯＳ１、ＲＥＴ、ＮＴＲＫ１のＮ末端に融合したＳＤＣ４、ＳＬＣ３４Ａ２、ＦＩＧ、ＬＲＩＧ３、ＥＺＲ、ＴＰＭ３、またはＥＭＬ４を含み得る。いくつかの実施形態において、例示的なＲＴＫ融合は、これらに限定されないが、ＳＤＣ４－ＲＯＳ１、ＳＬＣ３４Ａ２－ＲＯＳ１、ＦＩＧ－ＲＯＳ１、ＬＲＩＧ３－ＲＯＳ１、ＥＺＲ－ＲＯＳ１、ＴＰＭ３－ＲＯＳ１、ＣＤ７４－ＲＯＳ１、ＧＯＰＣ－Ｒ

ＯＳ１、ＫＤＥＬＲ３ｖ、ＣＣＤＣ６－ＲＯＳ１を含む。具体的な実施形態において、ＲＴＫ融合は、ＳＤＣ４－ＲＯＳ１融合またはＳＬＣ３４Ａ２－ＲＯＳ１融合を含み得る。具体的な実施形態において、ＲＴＫ融合は、ＦＩＧ－ＲＯＳ１融合；ＬＲＩＧ３－ＲＯＳ１融合；ＥＺＲ－ＲＯＳ１融合、およびＴＰＭ３－ＲＯＳ１融合を含み得る。具体的な実施形態において、ＲＴＫ融合は、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を含み得る。具体的な実施形態において、ＲＴＫ融合は、ＥＴＶ６－ＮＴＲＫ３融合；ＴＰＭ３－ＮＴＲＫ１融合、ＭＰＲＩＰ－ＮＴＲＫ１融合、ＣＤ７４－ＮＴＲＫ１融合を含み得る。具体的な実施形態において、ＲＴＫ融合は、ＲＴＫに（例えばＮＴＲＫに）融合したＭＰＲＩＰ；ＣＤ７４；ＲＡＢＧＡＰ１Ｌ；ＴＰＭ３；ＴＰＲ；ＴＦＧ；ＰＰＬ；ＣＨＴＯＰ；ＡＲＨＧＥＦ２；ＮＦＡＳＣ；ＢＣＡＮ；ＬＭＮＡ；ＴＰ５３；ＱＫＩ；ＮＡＣＣ２；ＶＣＬ；ＡＧＢＬ４；ＴＲＩＭ２４；ＡＦＡＰ１；ＳＱＳＴＭ１；ＥＴＶ６；ＢＴＢ１；ＬＹＮ；ＲＢＰＭＳを含み得る。具体的な実施形態において、ＲＴＫ融合は、ＭＰＲＩＰ－ＮＴＲＫ１；ＣＤ７４－ＮＴＲＫ１；ＲＡＢＧＡＰ１Ｌ－ＮＴＲＫ１；ＴＰＭ３－ＮＴＲＫ１；ＴＰＲ－ＮＴＲＫ１；ＴＦＧ－ＮＴＲＫ１；ＰＰＬ－ＮＴＲＫ１；ＣＨＴＯＰ－ＮＴＲＫ１；ＡＲＨＧＥＦ２－ＮＴＲＫ１；ＮＦＡＳＣ－ＮＴＲＫ１；ＢＣＡＮ－ＮＴＲＫ１；ＬＭＮＡ－ＮＴＲＫ１；ＴＰ５３－ＮＴＲＫ１；ＱＫＩ－ＮＴＲＫ２；ＮＡＣＣ２－ＮＴＲＫ２；ＶＣＬ－ＮＴＲＫ２；ＡＧＢＬ４－ＮＴＲＫ２；ＴＲＩＭ２４－ＮＴＲＫ２；ＡＦＡＰ１－ＮＴＲＫ２；ＳＱＳＴＭ１－ＮＴＲＫ２；ＥＴＶ６－ＮＴＲＫ３；ＢＴＢ１－ＮＴＲＫ３；ＬＹＮ－ＮＴＲＫ３；ＲＢＰＭＳ－ＮＴＲＫ３を含み得る。いくつかの実施形態において、具体的な、または企図されるＲＴＫ融合の１つまたはそれ以上は、ＭＡＰＫ経路を活性化する。

【０１６６】

ＳＨＰ２阻害剤

本開示のいくつかの実施形態において、本明細書に開示された組成物および方法、例えば本明細書において議論されるような疾患または障害（例えばがん）を処置するための方法は、有効量のＳＨＰ２阻害剤またはＳＨＰ２阻害剤を含む組成物（例えば医薬組成物）を対象に投与する工程を含む。「ＳＨＰ２阻害剤」および「ＳＨＰ２の阻害剤」という用語は、本明細書において、ＳＨＰ２を阻害することができる任意の化合物または物質を指すように同義的に使用される。これらの用語は、限定されないが、本明細書に記載の「アロステリックＳＨＰ２阻害剤」および他のＳＨＰ２阻害剤を含む。ＳＨＰ２を阻害することができる任意のそのような化合物または物質は、本開示による用途においてＳＨＰ２を阻害するために利用することができる。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、表１に示される１つまたはそれ以上のＳＨＰ２阻害剤を含み得る。

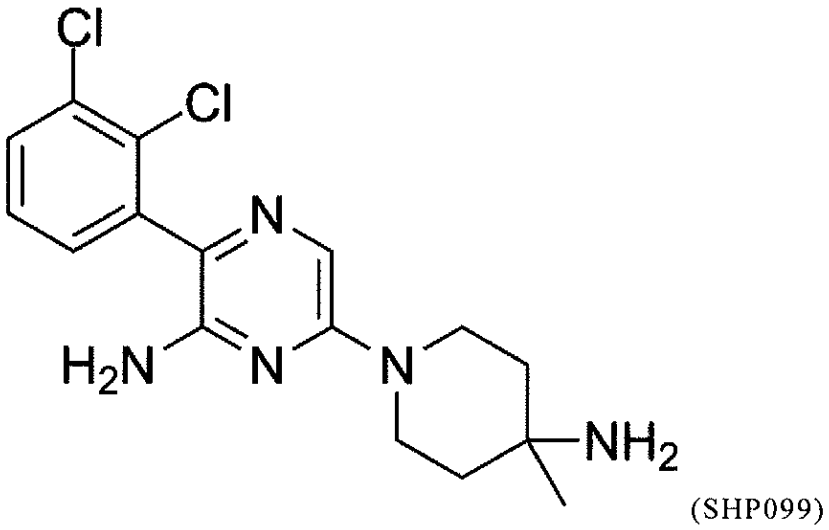
【０１６８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、表２に示される１つまたはそれ以上のＳＨＰ２阻害剤を含み得る。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、

【化２１】



(SHP099)

を含み得る。

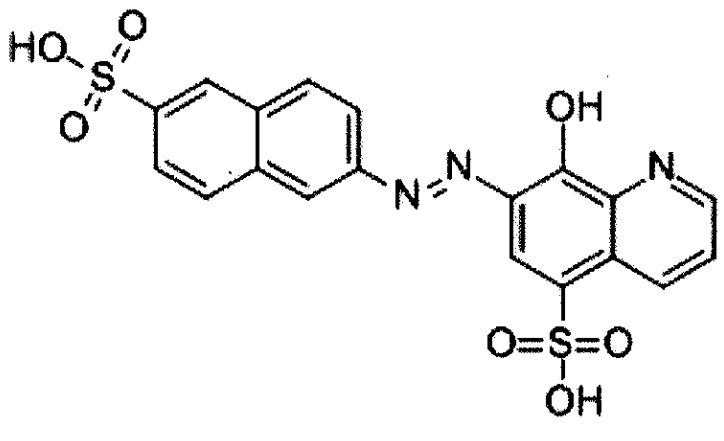
【０１７０】

本明細書に記載の組成物および方法は、これらに限定されないが、それぞれ参照によってその全体を本明細書に組み入れる、ＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０４１５７７（ＷＯ２０１８０１３５９７）；ＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０１３０１８（ＷＯ２０１８１３６２６４）；およびＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０１３０２３（ＷＯ２０１８１３６２６５）のいずれか１つに開示された任意のＳＨＰ２阻害剤から選択される１つまたはそれ以上のＳＨＰ２阻害剤を利用することができる。本明細書に記載の組成物および方法は、これらに限定されないが、それぞれ参照によってその全体を本明細書に組み入れる、ＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＩＢ２０１５／０５０３４３（ＷＯ２０１５１０７４９３）；ＰＣＴ／ＩＢ２０１５／０５０３４４（ＷＯ２０１５１０７４９４）；ＰＣＴ／ＩＢ２０１５／０５０３４５（ＷＯ２０１５０７４９５）；ＰＣＴ／ＩＢ２０１６／０５３５４８（ＷＯ２０１６／２０３４０４）；ＰＣＴ／ＩＢ２０１６／０５３５４９（ＷＯ２０１６２０３４０５）；ＰＣＴ／ＩＢ２０１６／０５３５５０（ＷＯ２０１６２０３４０６）；ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０４５８１７（ＷＯ２０１１０２２４４０）；ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０２１７８４（ＷＯ２０１７１５６３９７）；ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６０７８７（ＷＯ２０１７０７９７２３）；およびＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０８７４７１（ＷＯ２０１７２１１３０３）に開示された任意のＳＨＰ２阻害剤から選択される１つまたはそれ以上のＳＨＰ２阻害剤を利用することができる。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、

【化２２】



(NSC-87877)

を含み得る。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、ＴＮＯ１５５を含み得る（参照によってその全体を本明細書に組み入れる、ワールドワイドウェブアドレス：ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ＮＣＴ０３１１４３１９で利用可能なＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ： ＮＣＴ０３１１４３１９も参照されたい）。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、ＲＬＹ－１９７１を含み得る（参照によってその全体を本明細書に組み入れる、ワールドワイドウェブアドレス：ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ＮＣＴ０４２５２３３９で利用可能なＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ：ＮＣＴ０４２５２３３９も参照されたい）。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、本明細書で開示された式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式Ｉ－Ｖ１、式Ｉ－Ｖ２、式Ｉ－Ｗ、式Ｉ－Ｘ、式Ｉ－Ｙ、式Ｉ－Ｚ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＩＶ－Ｘ、式ＩＶ－Ｙ、式ＩＶ－Ｚ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、および式Ｘのいずれか１つのＳＨＰ２阻害剤化合物を含み得る。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、ＳＨＰ２阻害剤化合物ＲＭＣ－４５５０を含み得る。

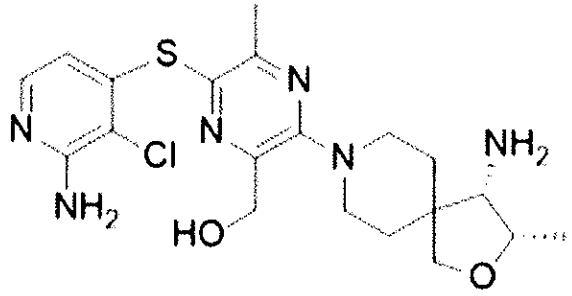
【０１７６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、ＳＨＰ２阻害剤化合物ＲＭＣ－３９４３を含み得る。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および方法は、ＳＨＰ２阻害剤化合物ＲＭＣ－４６３０を含み得る。いくつかの実施形態において、化合物ＲＭＣ－４６３０は、以下の構造を有する：

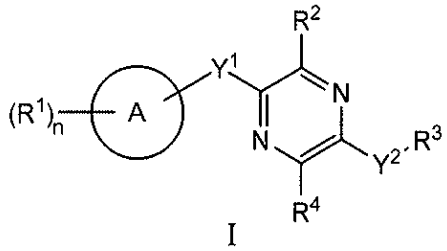
【化２３】



【０１７８】

本開示は、式Ｉ：

【化２４】



Ｉ

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、

Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^1は、－Ｓ－または直接的な結合であり；

Y^2は、$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、$-C(O)-$、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$、または$-OC(O)O-$であり；Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピラジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、R^3に結合しており；

R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、$-C_1$～C_6アルキル、$-C_2$～C_6アルケニル、$-C_4$～C_8シクロアルケニル、$-C_2$～C_6アルキニル、$-C_3$～C_8シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$、または$-CO_2R^5$であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、$-NO_2$、オキソ、－ＣＮ、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

R^2は、独立して、$-OR^b$、－ＣＮ、$-C_1$～C_6アルキル、$-C_2$～C_6アルケニル、$-C_4$～C_8シクロアルケニル、$-C_2$～C_6アルキニル、$-C_3$～C_8シクロアルキ

ル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－NR^5S（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（Ｏ）$_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－NR^5S（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5S（Ｏ）R^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_3～C_8シクロアルキル、または－C_1～C_6アルキルであり、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；

R^bは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_3～C_8シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－NR^5S（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（Ｏ）$_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－NR^5S（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5S（Ｏ）R^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

R^3は、独立して、－C_1～C_6アルキルもしくは３～１２員単環式もしくは多環式複素環であり、各アルキルもしくは複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、もしくは－NH_2で場合により置換されており；または

R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、もしくは－NH_2で場合により置換されており；

R^4は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、もしくは－C_1～C_6アルキルであり、各アルキルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；または

R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；

R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、または－ＣＮであり；

R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1－C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；

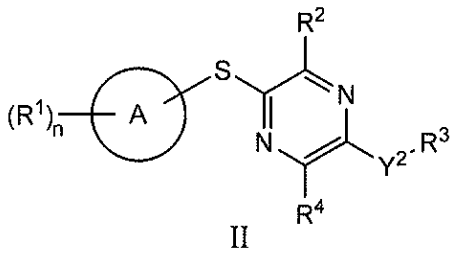
ｍは、独立して、出現する毎に、１、２、３、４、５または６であり；

ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１７９】

本開示は、式ＩＩ：

【化２５】



II

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、

Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^2は、－ＮＲ^a－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$ＮＨ－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－、または－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－であり；Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピラジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、R^3に結合しており；

R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、または－ＣＯ$_2$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

R^2は、独立して、－ＯＲ^b、－ＣＮ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、または－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＮＨ$_2$で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；

R^bは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シ

クロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはN、S、P、およびOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－OH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－$S(O)_2NR^5R^6$、－$S(O)_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－$S(O)NR^5R^6$、－$S(O)R^5$、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

R^3は、独立して、－C_1～C_6アルキルもしくは３～１２員単環式もしくは多環式複素環であり、各アルキルもしくは複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－OH、もしくは－NH_2で場合により置換されており；または

R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－OH、もしくは－NH_2で場合により置換されており；

R^4は、独立して、－H、－D、もしくは－C_1～C_6アルキルであり、各アルキルは、１つもしくはそれ以上の－OH、－NH_2、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；または

R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；

R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、または－CNであり；

R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－H、－D、－C_1－C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－OH、－SH、－NH_2、－NO_2、または－CNで場合により置換されており；

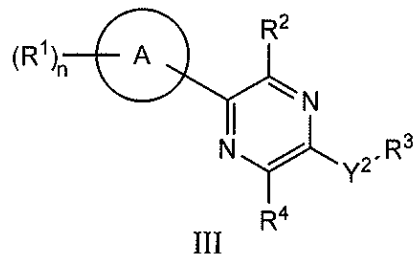
mは、独立して、出現する毎に、１、２、３、４、５または６であり；

nは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８０】

本開示は、式ＩＩＩ：

【化２６】



III

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、

Aは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^2は、－NR^a－、－$(CR^a_2)_m$－、－C(O)－、－$C(R^a)_2NH$－、－$(CR^a_2)_mO$－、－C(O)N(R^a)－、－N(R^a)C(O)－、－$S(O)_2N$

（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、または－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－であり；Ｙ^{2}の左側の結合は、描かれているように、ピラジン環に結合しており、Ｙ^{2}部分の右側の結合は、Ｒ^{3}に結合しており；

Ｒ^{1}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、または－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

Ｒ^{2}は、独立して、－ＯＲ^{b}、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

Ｒ^{a}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、または－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＮＨ$_{2}$で場合により置換されており、２つのＲ^{a}は、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；

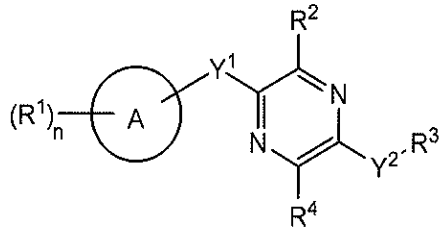
Ｒ^{b}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

Ｒ^{3}は、独立して、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルもしくは３～１２員単環式もしくは多環式複素環であり、各アルキルもしくは複素環は、１つもしくはそれ以上の－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、もしくは－ＮＨ$_{2}$で場合により置換されており；または

Ｒ^{3}は、Ｒ^{a}と組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、１つもしくはそれ以上の－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、もしくは－ＮＨ$_{2}$で場合により置換されており；

Ｒ^{4}は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、もしくは－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、各アルキルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換

されており；または
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；
R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、または－ＣＮであり；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1－C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、出現する毎に、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。
【０１８１】
本開示は、式Ｉ－Ｖ１：
【化２７】



I-V1

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、５～１２員単環式または５～１２員多環式であり；
Y^1は、－Ｓ－、直接的な結合、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（＝CH_2）－、－ＣＨ－、または－Ｓ（Ｏ）－であり；
Y^2は、－NR^a－であり、Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピラジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わされて単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルまたは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し、シクロアルキルまたは複素環は、オキソで場合により置換されており；複素環は、複素環内に－Ｓ（Ｏ）$_2$－を場合により含み；
R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、－ＯＨ、－OR^6、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$R^6$、－Ｃ（Ｏ）$R^5$、－$CO_2R^5$、－Ｃ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｃ（Ｏ）$R^6$、単環式または多環式ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはオキソであり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、

シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

Ｒ^{2}は、独立して、－ＮＨ$_2$、－ＯＲ^b、－ＣＮ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

Ｒ^{b}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル，－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_2$）$_n$－アリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＨ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＨ$_2$Ｆで場合により置換されており；

Ｒ^{3}は、独立して、－Ｈ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、５～１２員スピロ複素環、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、または－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｒ^{b}であり、各アルキル、スピロ複素環、複素環、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＯＲ^b、－ＮＨＲ^b、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＨ、ヘテロシクリル、またはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－ＯＲ^7、－ＳＲ^7、ハロゲン、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＯ$_2$、－ＣＦ$_3$、または－ＣＮであり；

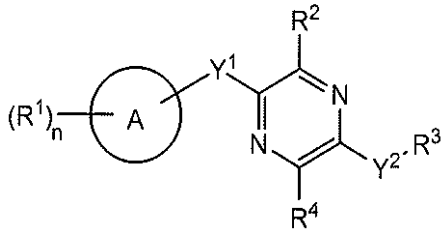
Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、－ＯＲ^b、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、または－ＣＮで場合により置換されており；

ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８２】

本開示は、式Ｉ－Ｖ２：

【化２８】



I-V2

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、および異性体を提供し、式中、

Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、５～１２員単環式または５～１２員多環式であり；

Y^1は、－Ｓ－、直接的な結合、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（＝CH_2）－、－ＣＨ－、または－Ｓ（Ｏ）－であり；

Y^2は、$-NR^a-$であり、Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピラジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；

R^3は、R^aと組み合わされて３～１２員多環式複素環または５～１２員スピロ複素環を形成し、各複素環またはスピロ複素環は、１つまたはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、$-OR^b$、$-NH_2$、$-NHR^b$、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－（CH_2）$_n$$NH_2$、－（$CH_2$）$_n$ＯＨ、$-COOR^b$、$-CONHR^b$、－ＣＯＮＨ（$CH_2$）$_n$$COOR^b$、$-NHCOOR^b$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、または＝Ｏで場合により置換されており；

R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、－ＯＨ、$-OR^6$、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、－Ｃ（Ｏ）$R^5$、－$CO_2R^5$、－Ｃ（Ｏ）$NR^5R^6$、$-NR^5C(O)R^6$、単環式または多環式ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはオキソであり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、＝Ｏ、－ＣＮ、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

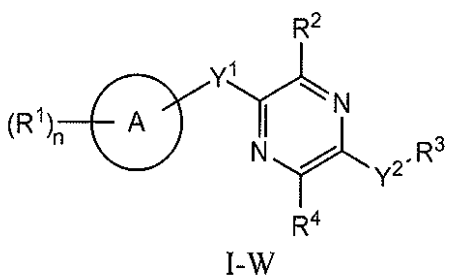
R^2は、独立して、$-NH_2$、$-OR^b$、－ＣＮ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）OR^b、－C_3～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルま

たはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
R^bは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_1～C_6アルキル、－C_3～C_8シクロアルキル，－C_2～C_6アルケニル、－（CH_2）$_n$－アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環、ヘテロアリール、または－（CH_2）$_n$－アリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－NR^5Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－NR^5Ｓ（Ｏ）$_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－NR^5Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5Ｓ（Ｏ）R^6、－Ｃ（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5Ｃ（Ｏ）R^6、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（CH_2）$_n$ＯＨ、－C_1～C_6アルキル、－CF_3、－CHF_2、または－CH_2Fで場合により置換されており；
R^4は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6ヒドロキシアルキル、－CF_2ＯＨ、－ＣＨＦＯＨ、－ＮＨ－ＮＨR^5、－ＮＨ－OR^5、－Ｏ－NR^5R^6、－NHR^5、－OR^5、－ＮＨＣ（Ｏ）R^5、－ＮＨＣ（Ｏ）NHR^5、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^5$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2NHR^5$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）OR^5、－ＮＨ（CH_2）$_n$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_n$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_nR^b$、－Ｃ（Ｏ）R^b、－NH_2、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、C_3～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、－OR^b、ハロゲン、またはオキソで場合により置換されており；各アリールまたはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、またはハロゲンで場合により置換されており；
R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、－CF_3、または－ＣＮであり；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、－OR^b、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８３】

本開示は、式Ｉ－Ｗ：

【化２９】



I-W

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、および異性体を提供し、式中、
Aは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、５～１２員単環式または５～１２員多環式であり；
Y^1は、－Ｓ－、直接的な結合、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（＝CH_2）－、－ＣＨ－、または－Ｓ（Ｏ）－であり；
Y^2は、－NR^a－、－（CR^a_2）$_m$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（R^a）$_2$ＮＨ－、－（CR^a_2）$_m$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^a）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）Ｏ－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^a）－、または－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－であり；Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピラジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；
R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、－ＯＨ、－OR^6、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$R^6$、－Ｃ（Ｏ）$R^5$、－$CO_2R^5$、－Ｃ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｃ（Ｏ）$R^6$、単環式または多環式ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはオキソであり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、＝Ｏ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
R^2は、独立して、－OR^b、－ＣＮ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）OR^b、－C_3～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_3～C_8シクロアルキル、－C_1～C_6アルキル、３～１２員ヘテロシクリル、または－（CH_2）$_n$－アリールであり、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_1～C_6アルキル、－C_3～C_8シクロアルキル，－C_2～C_6アルケニル、－（CH_2）$_n$－アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロ

アリールであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環、ヘテロアリール、または－（CH_2）$_n$－アリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－NR^5S（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（Ｏ）$_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－NR^5S（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5S（Ｏ）R^6、－Ｃ（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5C（Ｏ）R^6、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（CH_2）$_n$ＯＨ、－C_1～C_6アルキル、－CF_3、－CHF_2、または－CH_2Fで場合により置換されており；

R^3は、独立して、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、５～１２員スピロ複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－（CH_2）$_n$－R^bであり、各アルキル、スピロ複素環、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－OR^b、－NHR^b、－（CH_2）$_n$ＯＨ、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または

R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－OR^b、－NH_2、－NHR^b、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－（CH_2）$_n$$NH_2$、－（$CH_2$）$_n$ＯＨ、－ＣＯＯ$R^b$、－ＣＯＮＨ$R^b$、－ＣＯＮＨ（$CH_2$）$_n$ＣＯＯ$R^b$、－ＮＨＣＯＯ$R^b$、－$CF_3$、－$CHF_2$、－$CH_2F$、もしくは＝Ｏで場合により置換されており；

R^4は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6ヒドロキシアルキル、－CF_2OH、－ＣＨＦＯＨ－ＮＨ－NHR^5、－ＮＨ－OR^5、－Ｏ－NR^5R^6、－NHR^5、－OR^5、－ＮＨＣ（Ｏ）R^5、－ＮＨＣ（Ｏ）NHR^5、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^5$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2NHR^5$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）OR^5、－ＮＨ（CH_2）$_n$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_n$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_n$$R^b$、－Ｃ（Ｏ）$R^b$、－$NH_2$、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、$C_3$～$C_8$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、もしくはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクリルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、－OR^b、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；各アリールもしくはヘテロアリールは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、もしくはハロゲンで場合により置換されており；または

R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；複素環は、複素環内に－Ｓ（Ｏ）$_2$－を場合により含み；

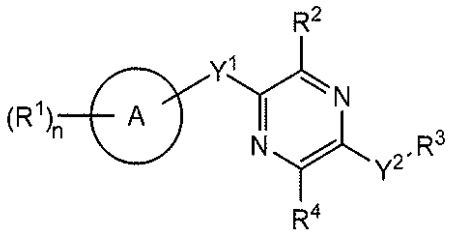
R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、－CF_3、または－ＣＮであり；

R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、－OR^b、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；

ｍは、独立して、出現する毎に、１、２、３、４、５または６であり；

ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８４】
本開示は、式Ｉ－Ｘ：
【化３０】



I-X

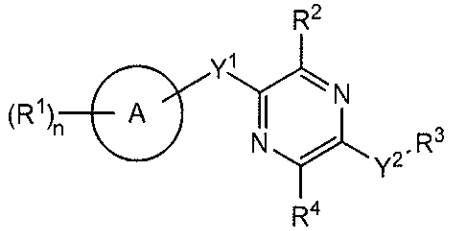
の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
Y^1は、－Ｓ－または直接的な結合であり；
Y^2は、$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、$-C(O)-$、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$、または$-OC(O)O-$であり；Y^2の左側の結合は、描かれていように、ピラジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；
R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、$-C_1$～C_6アルキル、$-C_2$～C_6アルケニル、$-C_4$～C_8シクロアルケニル、$-C_2$～C_6アルキニル、$-C_3$～C_8シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$、または$-CO_2R^5$であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、$-NO_2$、オキソ、－ＣＮ、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
R^2は、独立して、$-OR^b$、－ＣＮ、$-C_1$～C_6アルキル、$-C_2$～C_6アルケニル、$-C_4$～C_8シクロアルケニル、$-C_2$～C_6アルキニル、$-C_3$～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、$-NO_2$、オキソ、－ＣＮ、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、$-C_3$～C_8シクロアルキル、

または－C_1～C_6アルキルであり、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_3～C_8シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－$S(O)_2NR^5R^6$、－$S(O)_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－$S(O)NR^5R^6$、－$S(O)R^5$、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
R^3は、独立して、－Ｈ、－C_1～C_6アルキルもしくは３～１２員単環式もしくは多環式複素環であり、各アルキルもしくは複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、もしくは－NH_2で場合により置換されており；または
R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、もしくは－NH_2で場合により置換されており；
R^4は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－NHR^5、－ＮＨ－OR^5、－Ｏ－NR^5R^6、－NHR^5、－OR^5、－$NHC(O)R^5$、－$NHC(O)NHR^5$、－$NHS(O)_2R^5$、－$NHS(O)_2NHR^5$、－$S(O)_2OH$、－$C(O)OR^5$、－$C(O)NR^5R^6$、－$S(O)_2NR^5R^6$、C_3～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、もしくはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクリルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；各アリールもしくはヘテロアリールは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、もしくはハロゲンで場合により置換されており；または
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；複素環は、複素環内に－$S(O)_2$－を場合により含み；
R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、または－ＣＮであり；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、出現する毎に、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８５】

本開示は、式Ｉ－Ｙ：

【化３１】



I-Y

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、

Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Ｙ^{1}は、－Ｓ－または直接的な結合であり；

Ｙ^{2}は、－ＮＲ^{a}－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$ＮＨ－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{m}$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、または－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－であり；Ｙ^{2}の左側の結合は、描かれていように、ピラジン環に結合しており、Ｙ^{2}部分の右側の結合は、描かれているように、Ｒ^{3}に結合しており；

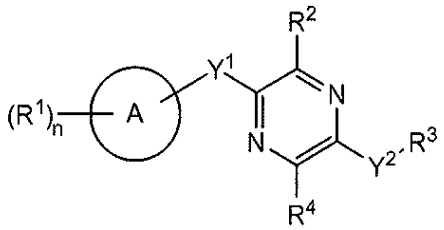
Ｒ^{1}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、または－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

Ｒ^{2}は、独立して、－ＯＲ^{b}、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

Ｒ^{a}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、または－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＮＨ$_{2}$で場合により置換されており、２つのＲ^{a}は、それらの両方が結合して

いる炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_3～C_8シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－$S(O)_2NR^5R^6$、－$S(O)_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－$S(O)NR^5R^6$、－$S(O)R^5$、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、ヘテロアリール、－$(CH_2)_nOH$、－C_1～C_6アルキル、－CF_3、－CHF_2、または－CH_2Fで場合により置換されており；
R^3は、独立して、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－$(CH_2)_n$－R^bであり、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－OR^b、－NHR^b、－$(CH_2)_nOH$、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または
R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－$(CH_2)_nNH_2$、－$COOR^b$、－$CONHR^b$、－$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、－$NHCOOR^b$、－CF_3、－CHF_2、もしくは－CH_2Fで場合により置換されており；
R^4は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－$NH-NHR^5$、－$NH-OR^5$、－$O-NR^5R^6$、－NHR^5、－OR^5、－$NHC(O)R^5$、－$NHC(O)NHR^5$、－$NHS(O)_2R^5$、－$NHS(O)_2NHR^5$、－$S(O)_2OH$、－$C(O)OR^5$、－$NH(CH_2)_nOH$、－$C(O)NH(CH_2)_nOH$、－$C(O)NH(CH_2)_nR^b$、－$C(O)R^b$、－NH_2、－ＯＨ、－ＣＮ、－$C(O)NR^5R^6$、－$S(O)_2NR^5R^6$、C_3～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、もしくはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクリルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；各アリールもしくはヘテロアリールは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、もしくはハロゲンで場合により置換されており；または
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；複素環は、複素環内に－$S(O)_2$－を場合により含み；
R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、または－ＣＮであり；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、出現する毎に、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８６】
本開示は、式Ｉ－Ｚ：
【化３２】



I-Z

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；
Y^1は、－Ｓ－、直接的な結合、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－、－ＣＨ－、または－Ｓ（Ｏ）－であり；
Y^2は、－ＮＲ^a－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$－、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$ＮＨ－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－であり；Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピラジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；
R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、または－ＣＯ$_2$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
R^2は、独立して、－ＯＲ^b、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
R^aは、独立して、出現する毎に、－ＯＨ、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、または－Ｃ$_1$

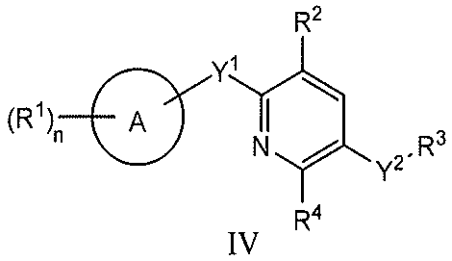
～C_6アルキルであり、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_3～C_8シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－$S(O)_2NR^5R^6$、－$S(O)_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－$S(O)NR^5R^6$、－$S(O)R^5$、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、ヘテロアリール、－$(CH_2)_nOH$、－C_1～C_6アルキル、－CF_3、－CHF_2、または－CH_2Fで場合により置換されており；
R^3は、独立して、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－$(CH_2)_n$－R^bであり、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－OR^b、－NHR^b、－$(CH_2)_nOH$、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または
R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－$(CH_2)_nNH_2$、－$COOR^b$、－$CONHR^b$、－$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、－$NHCOOR^b$、－CF_3、－CHF_2、もしくは－CH_2Fで場合により置換されており；
R^4は、独立して、－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－NHR^5、－ＮＨ－OR^5、－Ｏ－NR^5R^6、－NHR^5、－OR^5、－$NHC(O)R^5$、－$NHC(O)NHR^5$、－$NHS(O)_2R^5$、－$NHS(O)_2NHR^5$、－$S(O)_2OH$、－$C(O)OR^5$、－$NH(CH_2)_nOH$、－$C(O)NH(CH_2)_nOH$、－$C(O)NH(CH_2)_nR^b$、－$C(O)R^b$、－NH_2、－ＯＨ、－$C(O)NR^5R^6$、－$S(O)_2NR^5R^6$、C_3～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、およびＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、ハロゲン、またはオキソで場合により置換されており；各アリールまたはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、またはハロゲンで場合により置換されており；
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わされて単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルまたは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し、シクロアルキルまたは複素環は、オキソで場合により置換されており；複素環は、複素環内に－$S(O)_2$－を場合により含み；
R^5およびR^6は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、または－ＣＮであり；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、または単環式もしくは多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、出現する毎に、１、２、３、４、５または６であり；

ｎは、独立して、出現する毎に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８７】

本開示は、式ＩＶ：

【化３３】



IV

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、

Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；

Y^1は、－Ｓ－または直接的な結合であり；

Y^2は、－ＮＲ^a－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$ＮＨ－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－、およびＯＣ（Ｏ）Ｏからなる群から選択され；Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピリジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、R^3に結合しており；

R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、または－ＣＯ$_2$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

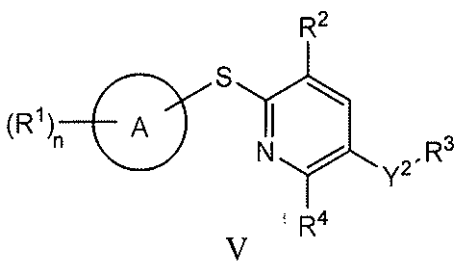
R^2は、独立して、－ＯＲ^b、－ＣＮ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子

を介して結合しておらず；
R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_3～C_8シクロアルキル、および－C_1～C_6アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上のＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－NR^5Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－NR^5Ｓ（Ｏ）$_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－NR^5Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5Ｓ（Ｏ）R^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
R^3は、独立して、出現する毎に、－C_1～C_6アルキルもしくは３～１２員単環式もしくは多環式複素環からなる群から選択され、各アルキルもしくは複素環は、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、もしくは－NH_2で場合により置換されており；または
R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、もしくは－NH_2で場合により置換されており；
R^4は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、もしくは－C_1～C_6アルキルであり、各アルキルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；または
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；
R^5およびR^6は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、および－ＣＮからなる群から選択され；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１８８】

本開示は、式Ｖ：

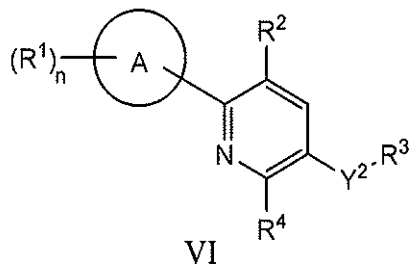
【化３４】



Ｖ

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Aは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Y^2は、－NR^a－、－（CR^a_2）$_m$－、－C（O）－、－C（R^a）$_2$NH－、－（CR^a_2）$_m$O－、－C（O）N（R^a）－、－N（R^a）C（O）－、－S（O）$_2$N（R^a）－、－N（R^a）S（O）$_2$－、－N（R^a）C（O）N（R^a）－、－N（R^a）C（S）N（R^a）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－OC（O）N（R^a）－、－N（R^a）C（O）O－、－C（O）N（R^a）O－、－N（R^a）C（S）－、－C（S）N（R^a）－、および－OC（O）O－からなる群から選択され；Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピリジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、R^3に結合しており；
R^1は、独立して、出現する毎に、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、－OH、ハロゲン、－NO_2、－CN、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2$$NR^5R^6$、－S（O）$_2$$R^5$、－$NR^5$S（O）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$S（O）$_2$$R^6$、－S（O）$NR^5R^6$、－S（O）$R^5$、－$NR^5$S（O）$NR^5R^6$、－$NR^5$S（O）$R^6$、－C（O）$R^5$、または－$CO_2R^5$であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－OH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2$$NR^5R^6$、－S（O）$_2$$R^5$、－$NR^5$S（O）$_2$$R^6$、－S（O）$NR^5R^6$、－S（O）$R^5$、－$NR^5$S（O）$NR^5R^6$、－$NR^5$S（O）$R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
R^2は、独立して、－OR^b、－CN、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、アリール、N、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはN、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－OH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2$$NR^5R^6$、－S（O）$_2$$R^5$、－$NR^5$S（O）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$S（O）$_2$$R^6$、－S（O）$NR^5R^6$、－S（O）$R^5$、－$NR^5$S（O）$NR^5R^6$、－$NR^5$S（O）$R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
R^aは、独立して、出現する毎に、－H、－D、－OH、－C_3～C_8シクロアルキル、および－C_1～C_6アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはN、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上のOH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2$$NR^5R^6$、－S（O）$_2$$R^5$、－$NR^5$S（O）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$S（O）$_2$$R^6$、－S（O）$NR^5R^6$、－S（O）$R^5$、－$NR^5$S（O）$NR^5R^6$、－$NR^5$S（O）$R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
R^3は、独立して、出現する毎に、－C_1～C_6アルキルもしくは３～１２員単環式もし

くは多環式複素環からなる群から選択され、各アルキルもしくは複素環は、１つもしくはそれ以上の－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＨ、もしくは－ＮＨ$_2$で場合により置換されており；または
Ｒ^{3}は、Ｒ^{a}と組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＨ、もしくは－ＮＨ$_2$で場合により置換されており；
Ｒ^{4}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、もしくは－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、各アルキルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；または
Ｒ^{a}およびＲ^{4}は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－ＯＲ^7、－ＳＲ^7、ハロゲン、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＯ$_2$、および－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。
【０１８９】
本開示は、式ＶＩ：
【化３５】



VI

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Ｙ^{2}は、－ＮＲ^a－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$ＮＨ－、－（ＣＲ$^a{}_2$）$_m$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^a）－、および－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され；Ｙ^{2}の左側の結合は、描かれているように、ピリジン環に結合しており、Ｙ^{2}部分の右側の結合は、Ｒ^{3}に結合しており；
Ｒ^{1}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シク

ロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、または－ＣＯ$_2$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

Ｒ^{2}は、独立して、－ＯＲ^b、－ＣＮ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

Ｒ^{a}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、および－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＮＨ$_2$で場合により置換されており、２つのＲ^{a}は、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；

Ｒ^{b}は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上のＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

Ｒ^{3}は、独立して、出現する毎に、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルもしくは３～１２員単環式もしくは多環式複素環からなる群から選択され、各アルキルもしくは複素環は、１つもしくはそれ以上の－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＨ、もしくは－ＮＨ$_2$で場合により置換されており；または

Ｒ^{3}は、Ｒ^{a}と組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＨ、もしくは－ＮＨ$_2$で場合により置換されており；

Ｒ^{4}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、もしくは－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、各アルキルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；または

Ｒ^{a}およびＲ^{4}は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；

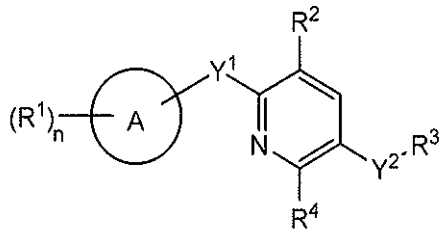
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル

、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－ＯＲ７、－ＳＲ７、ハロゲン、－ＮＲ７Ｒ８、－ＮＯ２、および－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ７およびＲ８は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－ＮＯ２、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１９０】

本開示は、式ＩＶ－Ｙ：

【化３６】



IV-Y

の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Ｙ１は、－Ｓ－または直接的な結合であり；
Ｙ２は、－ＮＲａ－、－（ＣＲａ２）ｍ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｒａ）２ＮＨ－、－（ＣＲａ２）ｍＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）－、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒａ）－、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）２－、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）－、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒａ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）－、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒａ）－、および－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され；Ｙ２の左側の結合は、描かれているように、ピリジン環に結合しており、Ｙ２部分の右側の結合は、描かれているように、Ｒ３に結合しており；
Ｒ１は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＲ５Ｒ６、－ＳＲ５、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）Ｒ６、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、または－ＣＯ２Ｒ５であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ５、－ＯＲ５、－ＮＲ５Ｒ６、－ＳＲ５、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）Ｒ６、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
Ｒ２は、独立して、－ＯＲｂ、－ＣＮ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子

を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－$S(O)_2NR^5R^6$、－$S(O)_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－$S(O)NR^5R^6$、－$S(O)R^5$、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_3～C_8シクロアルキル、および－C_1～C_6アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；

R^bは、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－$S(O)_2NR^5R^6$、－$S(O)_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－$S(O)NR^5R^6$、－$S(O)R^5$、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、ヘテロアリール、－$(CH_2)_n$ＯＨ、－C_1～C_6アルキル、CF_3、CHF_2、またはCH_2Fで場合により置換されており；

R^3は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－$(CH_2)_n$－R^bからなる群から選択され、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－OR^a、－NHR^a、－$(CH_2)_n$ＯＨ、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または

R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－$(CH_2)_nNH_2$、－$COOR^a$、－$CONHR^b$、－$CONH(CH_2)_nCOOR^a$、－$NHCOOR^a$、－CF_3、－CHF_2、もしくは－CH_2Fで場合により置換されており；

R^4は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－NHR^5、－ＮＨ－OR^5、－Ｏ－NR^5R^6、－NHR^5、－OR^5、－$NHC(O)R^5$、－$NHC(O)NHR^5$、－$NHS(O)_2R^5$、－$NHS(O)_2NHR^5$、－$S(O)_2OH$、－$C(O)OR^5$、－$NH(CH_2)_n$ＯＨ、－$C(O)NH(CH_2)_n$ＯＨ、－$C(O)NH(CH_2)_nR^b$、－$C(O)R^b$、NH_2、－ＯＨ、－ＣＮ、－$C(O)NR^5R^6$、－$S(O)_2NR^5R^6$、C_3～C_8シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、またはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、Ｎ、Ｓ、Ｐ、またはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクリルは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；各アリールもしくはヘテロアリールは、１つもしくはそれ以上の－ＯＨ、－NH_2、もしくはハロゲンで場合により置換されており；または

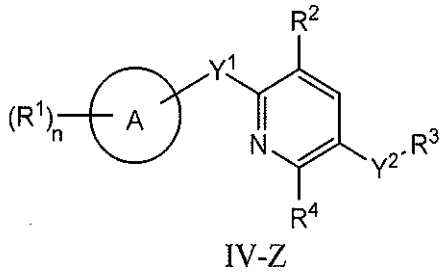
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多環式C_3～C_{12}シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；複素環は、複素環内に－Ｓ（Ｏ）$_2$－を場合により含み；

R^5およびR^6は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、および－ＣＮからなる群から選択され；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１９１】

本開示は、式ＩＶ－Ｚ：

【化３７】



IV-Z

の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Y^1は、－Ｓ－、直接的な結合、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（＝CH_2）－、－ＣＨ－、または－Ｓ（Ｏ）－であり；
Y^2は、－NR^a－、－（$CR^a{}_2$）$_m$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（R^a）$_2$ＮＨ－、－（$CR^a{}_2$）$_m$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^a）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）Ｏ－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^a）－、および－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され；Y^2の左側の結合は、描かれているように、ピリジン環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；
R^1は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$R^6$、－Ｃ（Ｏ）$R^5$、または－$CO_2R^5$であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$R^5$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$NR^5R^6$、－$NR^5$Ｓ（Ｏ）$R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；

R^2は、独立して、－OR^b、－CN、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－NH_2、ハロゲン、－C（O）OR^a、－C_3～C_8シクロアルキル、アリール、N、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはN、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－OH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2NR^5R^6$、－S（O）$_2R^5$、－NR^5S（O）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（O）$_2R^6$、－S（O）NR^5R^6、－S（O）R^5、－NR^5S（O）NR^5R^6、－NR^5S（O）R^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

R^aは、独立して、出現する毎に、－H、－D、－OH、－C_3～C_8シクロアルキル、および－C_1～C_6アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；

R^bは、独立して、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはN、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－OH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2NR^5R^6$、－S（O）$_2R^5$、－NR^5S（O）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（O）$_2R^6$、－S（O）NR^5R^6、－S（O）R^5、－NR^5S（O）NR^5R^6、－NR^5S（O）R^6、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（CH_2）$_n$OH、－C_1～C_6アルキル、CF_3、CHF_2、またはCH_2Fで場合により置換されており；

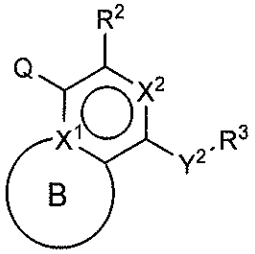
R^3は、独立して、出現する毎に、－H、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－（CH_2）$_n$－R^bからなる群から選択され、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－OH、－NH_2、－OR^a、－NHR^a、－（CH_2）$_n$OH、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または

R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－C_1～C_6アルキル、－OH、－NH_2、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－（CH_2）$_n$$NH_2$、－$COOR^a$、－$CONHR^b$、－CONH（$CH_2$）$_n$$COOR^a$、－$NHCOOR^a$、－$CF_3$、－$CHF_2$、もしくは－$CH_2F$で場合により置換されており；

R^4は、独立して、出現する毎に、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－NH－NHR^5、－NH－OR^5、－O－NR^5R^6、－NHR^5、－OR^5、－NHC（O）R^5、－NHC（O）NHR^5、－NHS（O）$_2R^5$、－NHS（O）$_2NHR^5$、－S（O）$_2OH$、－C（O）OR^5、－NH（CH_2）$_n$OH、－C（O）NH（CH_2）$_n$OH、－C（O）NH（CH_2）$_n$$R^b$、－C（O）$R^b$、$NH_2$、－OH、－CN、－C（O）$NR^5R^6$、－S（O）$_2NR^5R^6$、$C_3$～$C_8$シクロアルキル、アリール、N、S、P、またはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、N、S、P、またはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクリルは、１つもしくはそれ以上の－OH、－NH_2、ハロゲン、もしくはオキソで場合により置換されており；各アリールもしくはヘテロアリールは、１つもしくはそれ以上の－OH、－NH_2、もしくはハロゲンで場合により置換されており；または

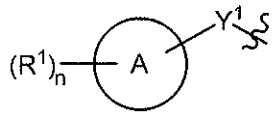
R^aおよびR^4は、それらが結合している原子と共に、組み合わさって単環式もしくは多

環式Ｃ３～Ｃ１２シクロアルキルもしくは単環式もしくは多環式３～１２員複素環を形成し得、シクロアルキルもしくは複素環は、オキソで場合により置換されており；複素環は、複素環内に－Ｓ（Ｏ）２－を場合により含み；
Ｒ５およびＲ６は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－ＯＲ７、－ＳＲ７、ハロゲン、－ＮＲ７Ｒ８、－ＮＯ２、および－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ７およびＲ８は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－ＮＯ２、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。
【０１９２】
本開示は、式ＶＩＩ：
【化３８】



VII

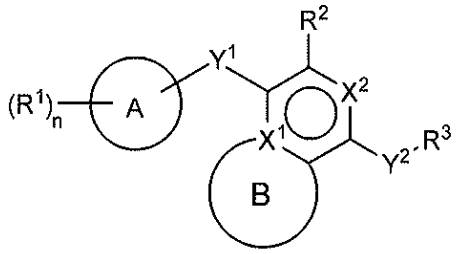
の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ｑは、Ｈまたは
【化３９】



であり；
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Ｒ１は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＲ５Ｒ６、－ＳＲ５、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）Ｒ６、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、または－ＣＯ２Ｒ５であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ５、－ＯＲ５、－ＮＲ５Ｒ６、－ＳＲ５、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｎ

$R^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
Y^1は、－Ｓ－、直接的な結合、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（＝CH_2）－、－ＣＨ－、または－Ｓ（Ｏ）－であり；
X^1は、ＮまたはＣであり；
X^2は、ＮまたはＣＨであり；
Ｂは、結合点の原子を含めて、単環式もしくは多環式５～１２員複素環または単環式もしくは多環式５～１２員ヘテロアリールであり；
R^2は、独立して、Ｈ、－OR^b、－NR^5R^6、－ＣＮ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－NH_2、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）OR^a、－C_3～C_8シクロアルキル、Ｎ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
Y^2は、－NR^a－、－（$CR^a{}_2$）$_m$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（R^a）$_2$ＮＨ－、－（$CR^a{}_2$）$_m$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^a）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）Ｏ－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^a）－、および－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され；Y^2の左側の結合は、描かれているように、環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；
R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_3～C_8シクロアルキル、および－C_1～C_6アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、－$NR^5S(O)_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－$NR^5S(O)NR^5R^6$、－$NR^5S(O)R^6$、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（CH_2）$_n$ＯＨ、－C_1～C_6アルキル、CF_3、CHF_2、またはCH_2Fで場合により置換されており；
R^3は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－（CH_2）$_n$－R^bからなる群から選択され、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－OR^a、－NHR^a、－（CH_2）$_n$ＯＨ、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または
R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－C_1～C_6アルキル、

－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＲ^a、－ＣＯＮＨＲ^b、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＲ^a、－ＮＨＣＯＯＲ^a、－ＣＦ$_3$、ＣＨＦ$_2$、もしくはＣＨ$_2$Ｆで場合により置換されており；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－ＯＲ^7、－ＳＲ^7、ハロゲン、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＯ$_2$、および－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。
【０１９３】
本開示は、式ＶＩＩＩ：
【化４０】



VIII

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Ｒ^{1}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、または－ＣＯ$_2$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^5、－ＯＲ^5、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＳＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
Ｙ^{1}は、－Ｓ－、直接的な結合、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－、－ＣＨ－、または－Ｓ（Ｏ）－であり；
Ｘ^{1}は、ＮまたはＣであり；
Ｘ^{2}は、ＮまたはＣＨであり；
Ｂは、結合点の原子を含めて、単環式もしくは多環式５～１２員複素環または単環式もしくは多環式５～１２員ヘテロアリールであり；

R^2は、独立して、H、－OR^b、－NR^5R^6、－CN、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－NH_2、ハロゲン、－C（O）OR^a、－C_3～C_8シクロアルキル、N、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはN、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－OH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2NR^5R^6$、－S（O）$_2R^5$、－NR^5S（O）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（O）$_2R^6$、－S（O）NR^5R^6、－S（O）R^5、－NR^5S（O）NR^5R^6、－NR^5S（O）R^6、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；

Y^2は、－NR^a－、－（$CR^a{}_2$）$_m$－、－C（O）－、－C（R^a）$_2$NH－、－（$CR^a{}_2$）$_m$O－、－C（O）N（R^a）－、－N（R^a）C（O）－、－S（O）$_2$N（R^a）－、－N（R^a）S（O）$_2$－、－N（R^a）C（O）N（R^a）－、－N（R^a）C（S）N（R^a）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－OC（O）N（R^a）－、－N（R^a）C（O）O－、－C（O）N（R^a）O－、－N（R^a）C（S）－、－C（S）N（R^a）－、および－OC（O）O－からなる群から選択され；Y^2の左側の結合は、描かれているように、環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；

R^aは、独立して、出現する毎に、－H、－D、－OH、－C_3～C_8シクロアルキル、および－C_1～C_6アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；

R^bは、独立して、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはN、S、P、もしくはOからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－OH、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－CN、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－S（O）$_2NR^5R^6$、－S（O）$_2R^5$、－NR^5S（O）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（O）$_2R^6$、－S（O）NR^5R^6、－S（O）R^5、－NR^5S（O）NR^5R^6、－NR^5S（O）R^6、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（CH_2）$_n$OH、－C_1～C_6アルキル、CF_3、CHF_2、またはCH_2Fで場合により置換されており；

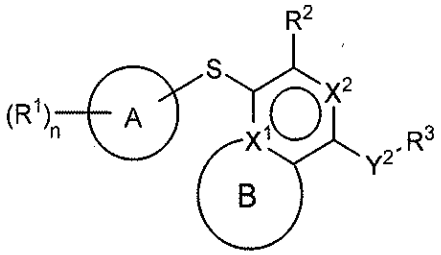
R^3は、独立して、出現する毎に、－H、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－（CH_2）$_n$－R^bからなる群から選択され、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－OH、－NH_2、－OR^a、－NHR^a、－（CH_2）$_n$OH、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または

R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－C_1～C_6アルキル、－OH、－NH_2、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－（CH_2）$_n$$NH_2$、－$COOR^a$、－$CONHR^b$、－$CONH$（$CH_2$）$_n$$COOR^a$、－$NHCOOR^a$、－$CF_3$、$CHF_2$、もしくは$CH_2F$で場合により置換されており；

R^5およびR^6は、それぞれ独立して、出現する毎に、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、および－CNからなる群から選択され；

R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－H、－D、－C_1～C_6アルキル、－C

２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－ＮＯ２、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。
【０１９４】
本開示は、式ＩＸ：
【化４１】



IX

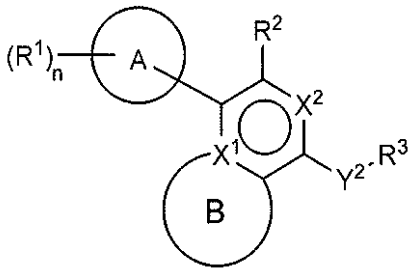
の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Ｒ１は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＲ５Ｒ６、－ＳＲ５、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）Ｒ６、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、または－ＣＯ２Ｒ５であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ５、－ＯＲ５、－ＮＲ５Ｒ６、－ＳＲ５、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）Ｒ６、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
Ｘ１は、ＮまたはＣであり；
Ｘ２は、ＮまたはＣＨであり；
Ｂは、結合点の原子を含めて、単環式もしくは多環式５～１２員複素環または単環式もしくは多環式５～１２員ヘテロアリールであり；
Ｒ２は、独立して、Ｈ、－ＯＲｂ、－ＮＲ５Ｒ６、－ＣＮ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、－Ｃ２～Ｃ６アルケニル、－Ｃ４～Ｃ８シクロアルケニル、－Ｃ２～Ｃ６アルキニル、－ＮＨ２、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、アリール、Ｎ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ２、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ５、－ＯＲ５、－ＮＲ５Ｒ６、－ＳＲ５、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５Ｒ６、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）２Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ５Ｓ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、

－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
Ｙ^{2}は、－ＮＲ^{a}－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$ＮＨ－、－（ＣＲ$^{a}_{2}$）$_{m}$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、および－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され；Ｙ^{2}の左側の結合は、描かれているように、環に結合しており、Ｙ^{2}部分の右側の結合は、描かれているように、Ｒ^{3}に結合しており；
Ｒ^{a}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、および－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＮＨ$_{2}$で場合により置換されており、２つのＲ^{a}は、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
Ｒ^{b}は、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＨ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、またはＣＨ$_{2}$Ｆで場合により置換されており；
Ｒ^{3}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、もしくは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｒ^{b}からなる群から選択され、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＲ^{a}、－ＮＨＲ^{a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＨ、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または
Ｒ^{3}は、Ｒ^{a}と組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯＲ^{a}、－ＣＯＮＨＲ^{b}、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＯＲ^{a}、－ＮＨＣＯＯＲ^{a}、－ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、もしくはＣＨ$_{2}$Ｆで場合により置換されており；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－ＯＲ^{7}、－ＳＲ^{7}、ハロゲン、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＯ$_{2}$、および－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【０１９５】

本開示は、式Ｘ：

【化４２】



X

の化合物およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供し、式中、
Ａは、５～１２員単環式または多環式シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され；
Ｒ^{1}は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、または－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；
Ｘ^{1}は、ＮまたはＣであり；
Ｘ^{2}は、ＮまたはＣＨであり；
Ｂは、結合点の原子を含めて、単環式もしくは多環式５～１２員複素環または単環式もしくは多環式５～１２員ヘテロアリールであり；
Ｒ^{2}は、独立して、Ｈ、－ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルケニル、－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、－ＮＨ$_{2}$、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｎ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、－ＣＮ、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{6}、複素環、アリール、またはヘテロアリールで場合により置換されており；ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、窒素原子を介して結合しておらず；
Ｙ^{2}は、－ＮＲ^{a}－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$ＮＨ－、－（ＣＲ$^{a}{}_{2}$）$_{m}$Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、および－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－からなる群から選択され；Ｙ^{2}の左側

の結合は、描かれているように、環に結合しており、Y^2部分の右側の結合は、描かれているように、R^3に結合しており；
R^aは、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－ＯＨ、－C_3～C_8シクロアルキル、および－C_1～C_6アルキルからなる群から選択され、各アルキルまたはシクロアルキルは、１つまたはそれ以上の－NH_2で場合により置換されており、２つのR^aは、それらの両方が結合している炭素原子と共に、組み合わさって３～８員シクロアルキルを形成し得；
R^bは、独立して、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－C_2～C_6アルケニル、またはＮ、Ｓ、Ｐ、もしくはＯからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり；各アルキル、シクロアルキル、アルケニル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、ハロゲン、－NO_2、オキソ、－ＣＮ、－R^5、－OR^5、－NR^5R^6、－SR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、－NR^5S（Ｏ）$_2NR^5R^6$、－NR^5S（Ｏ）$_2R^6$、－Ｓ（Ｏ）NR^5R^6、－Ｓ（Ｏ）R^5、－NR^5S（Ｏ）NR^5R^6、－NR^5S（Ｏ）R^6、複素環、アリール、ヘテロアリール、－（CH_2）$_n$ＯＨ、－C_1～C_6アルキル、CF_3、CHF_2、またはCH_2Fで場合により置換されており；
R^3は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、３～１２員単環式もしくは多環式複素環、C_3～C_8シクロアルキル、もしくは－（CH_2）$_n$－R^bからなる群から選択され、各アルキル、複素環、もしくはシクロアルキルは、１つもしくはそれ以上の－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－OR^a、－NHR^a、－（CH_2）$_n$ＯＨ、ヘテロシクリル、もしくはスピロヘテロシクリルで場合により置換されており；または
R^3は、R^aと組み合わさって３～１２員単環式もしくは多環式複素環もしくは５～１２員スピロ複素環を形成し得、各複素環もしくはスピロ複素環は、－C_1～C_6アルキル、－ＯＨ、－NH_2、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－（CH_2）$_n$$NH_2$、－$COOR^a$、－$CONHR^b$、－$CONH$（$CH_2$）$_n$$COOR^a$、－$NHCOOR^a$、－$CF_3$、$CHF_2$、もしくは$CH_2F$で場合により置換されており；
R^5およびR^6は、それぞれ独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式もしくは多環式３～１２員複素環、－OR^7、－SR^7、ハロゲン、－NR^7R^8、－NO_2、および－ＣＮからなる群から選択され；
R^7およびR^8は、独立して、出現する毎に、－Ｈ、－Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_4～C_8シクロアルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－C_3～C_8シクロアルキル、単環式または多環式３～１２員複素環であり、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または複素環は、１つまたはそれ以上の－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－NO_2、または－ＣＮで場合により置換されており；
ｍは、独立して、１、２、３、４、５または６であり；
ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

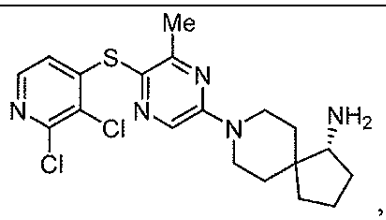
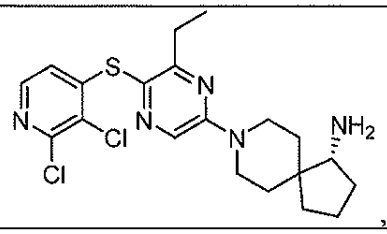
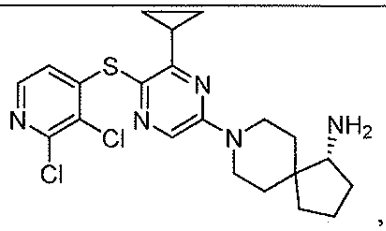
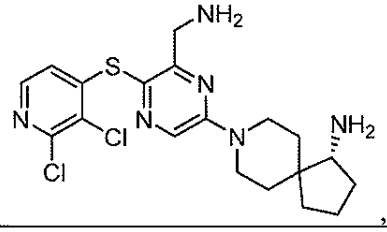
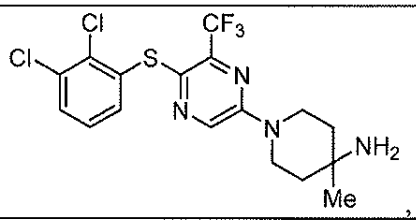
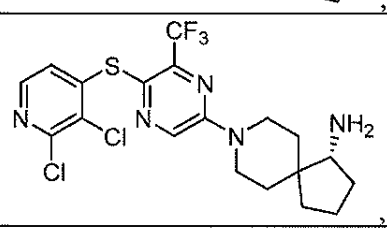
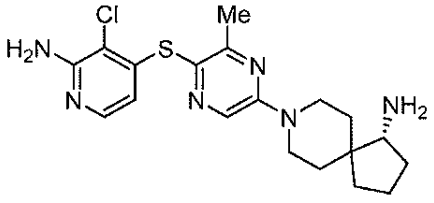
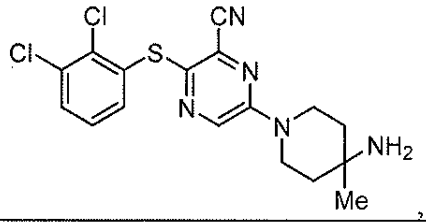
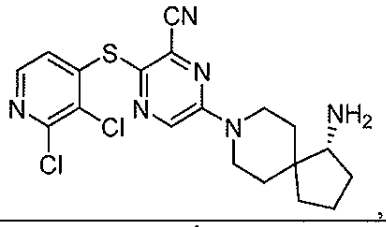
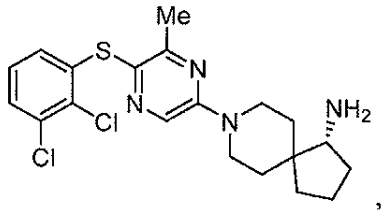
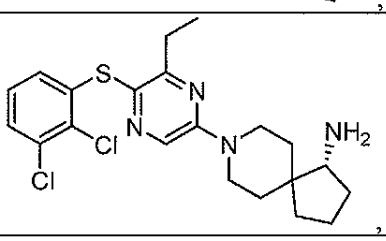
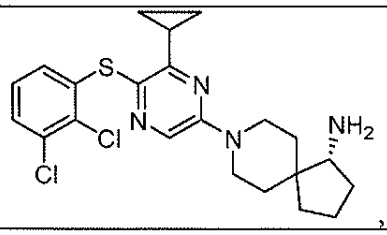
【０１９６】

本開示は、表１の化合物、およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供する。

【０１９７】

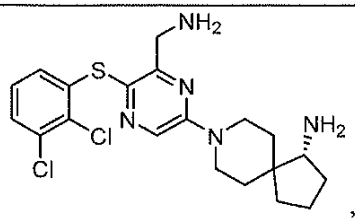
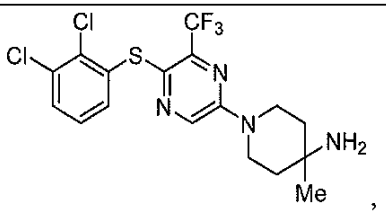
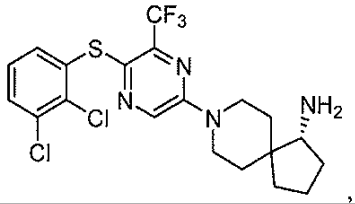
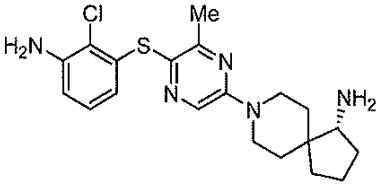
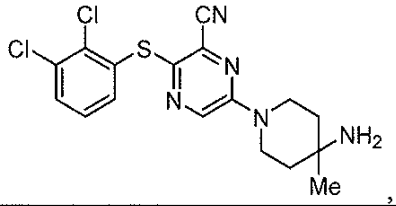
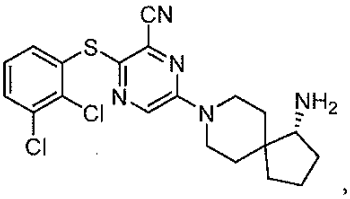
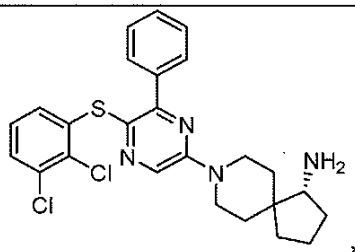
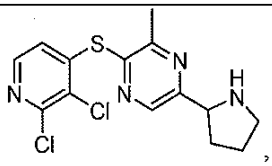
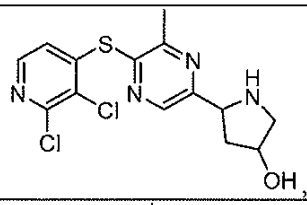
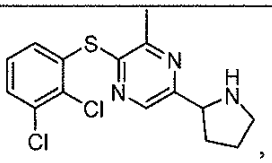
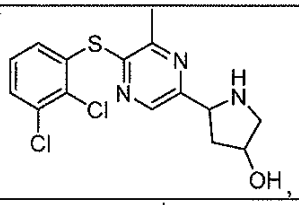
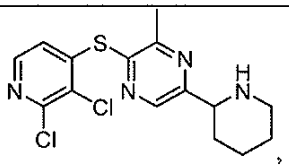
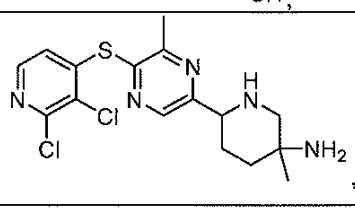
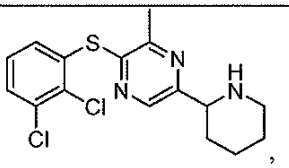
【表１－１】

表1

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

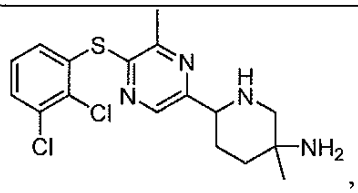
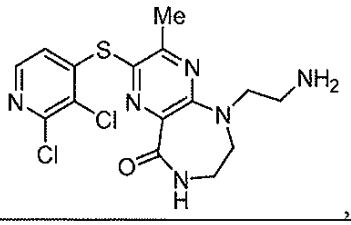
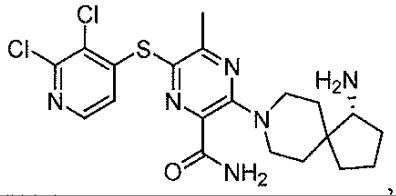
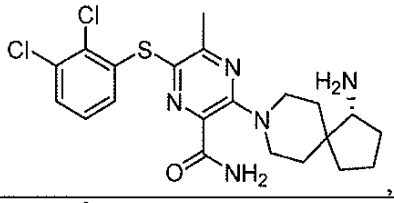
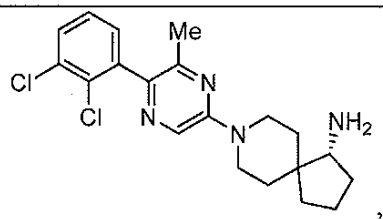
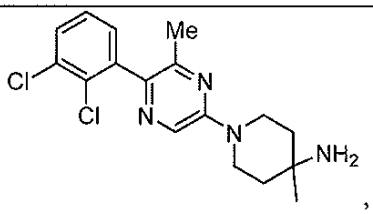
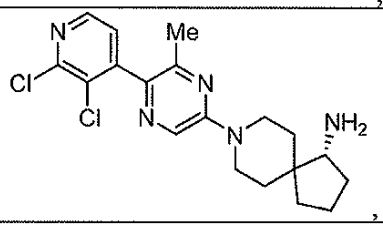
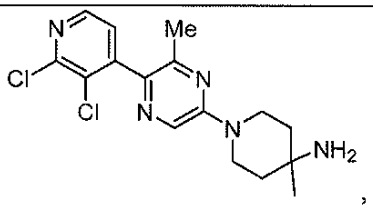
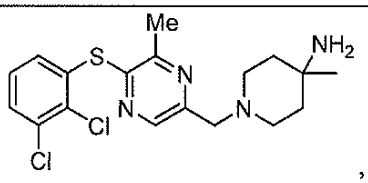
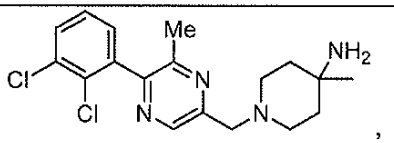
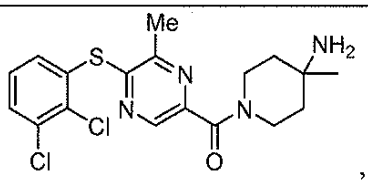
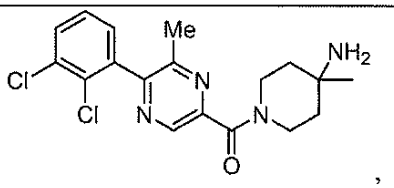
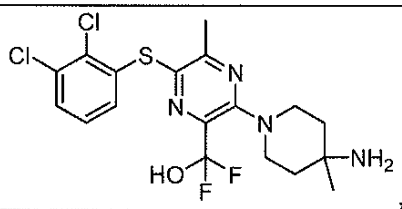
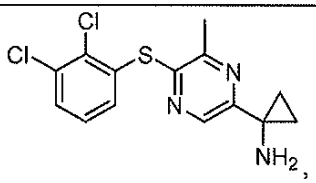
【０１９８】

【表１－２】

13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

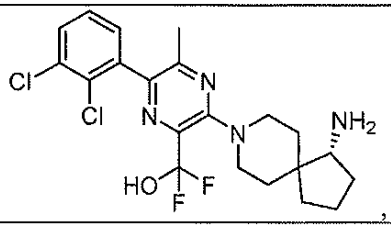
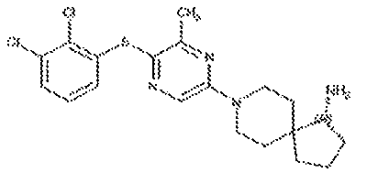
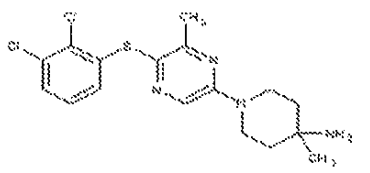
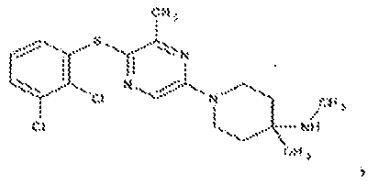
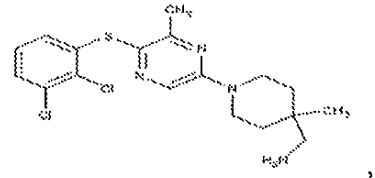
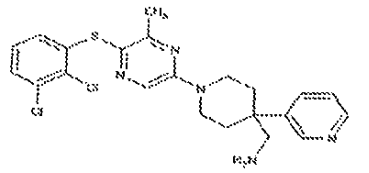
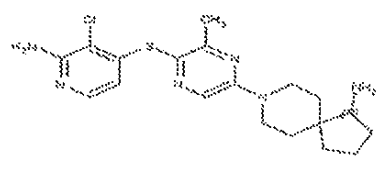
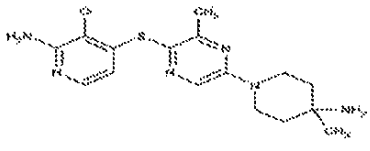
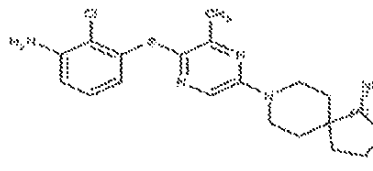
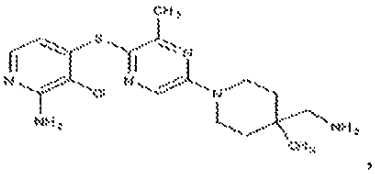
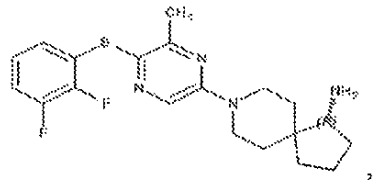
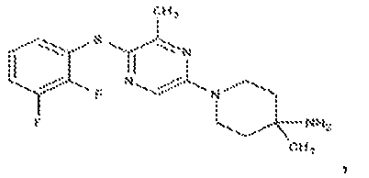
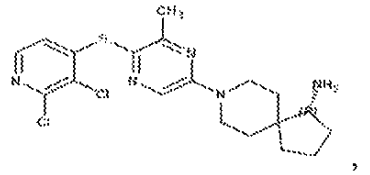
【０１９９】

【表１－３】

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

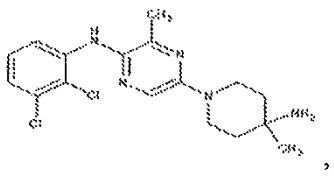
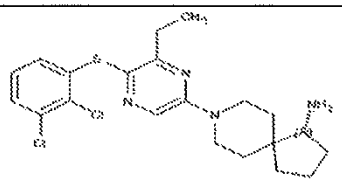
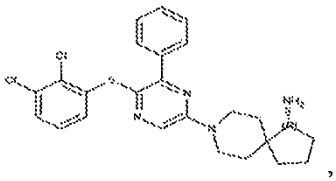
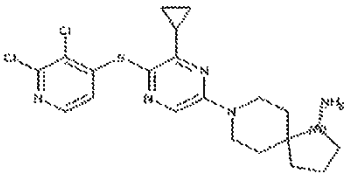
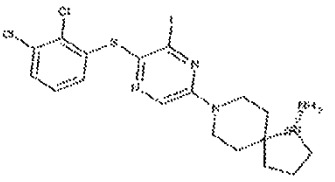
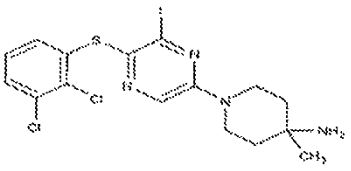
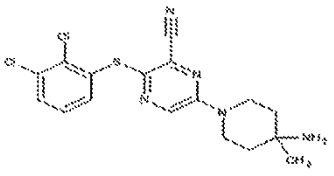
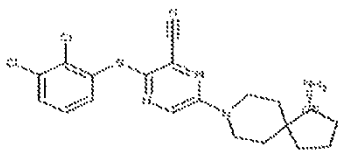
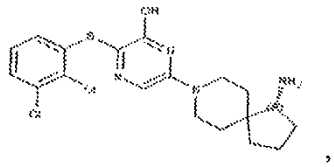
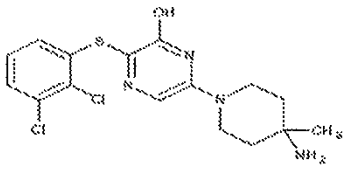
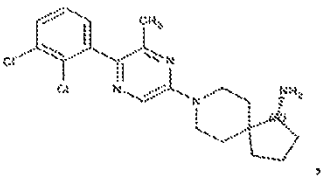
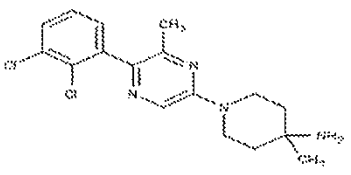
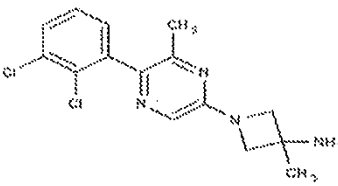
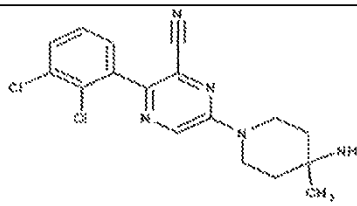
【０２００】

【表１－４】

41			
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	

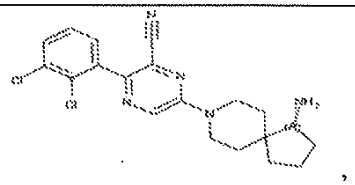
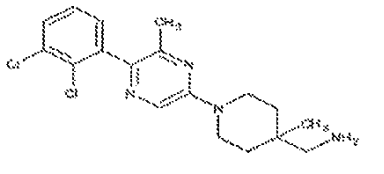
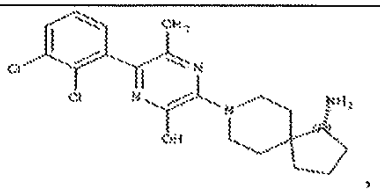
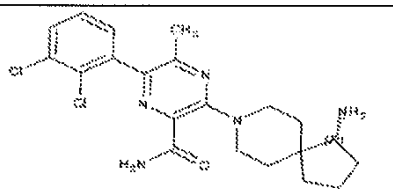
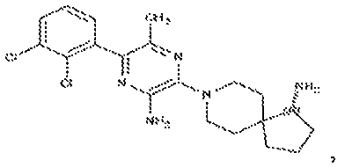
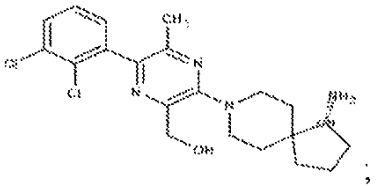
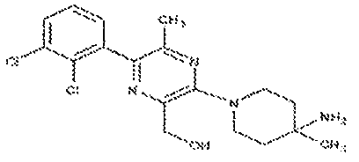
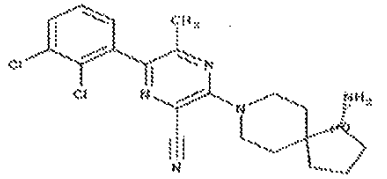
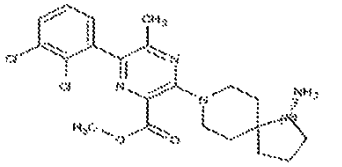
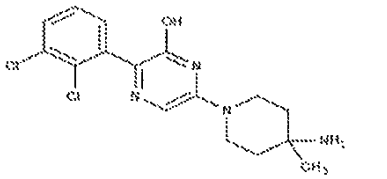
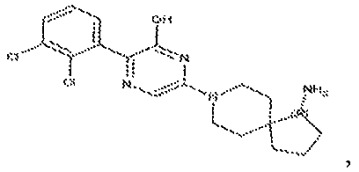
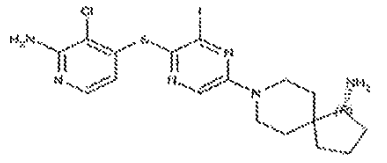
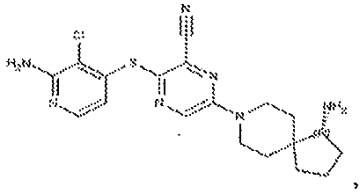
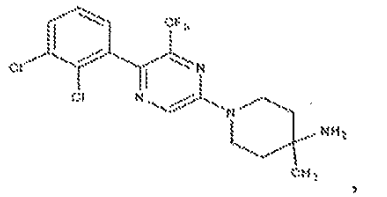
【０２０１】

【表１－５】

A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	

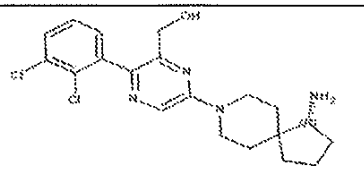
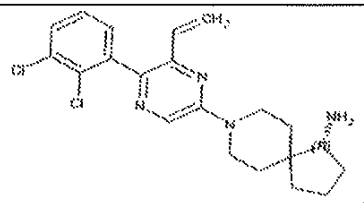
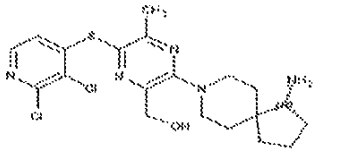
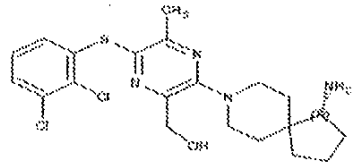
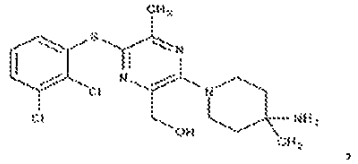
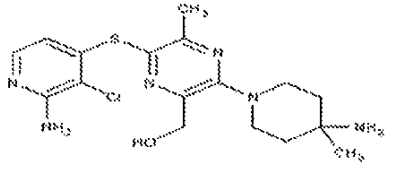
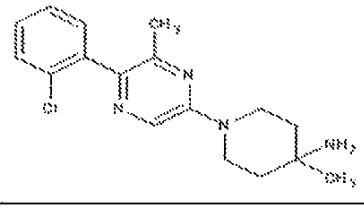
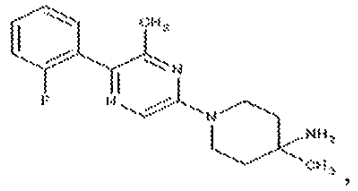
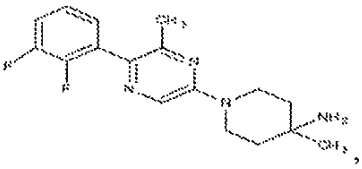
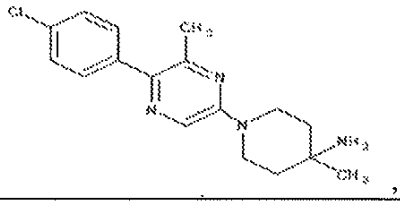
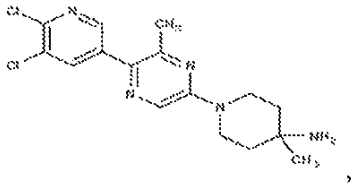
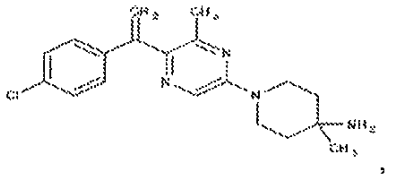
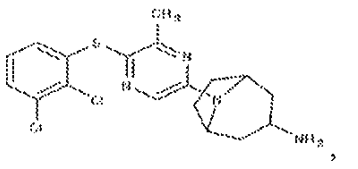
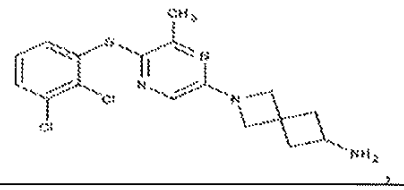
【０２０２】

【表１－６】

A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	

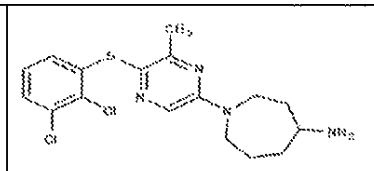
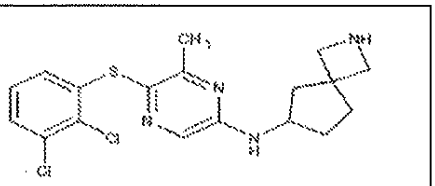
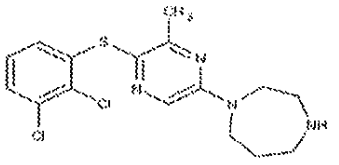
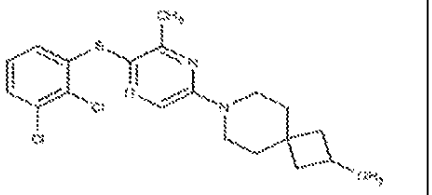
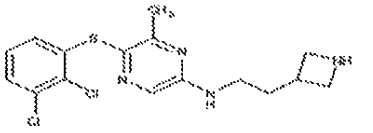
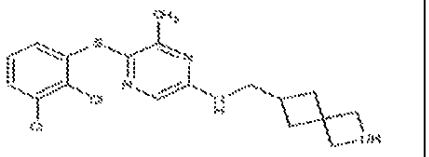
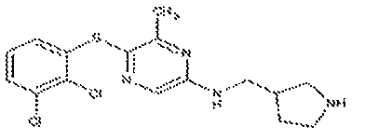
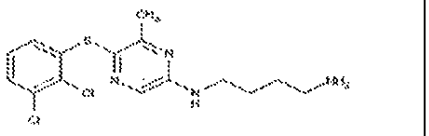
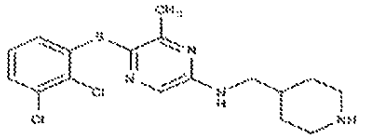
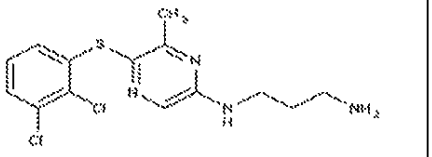
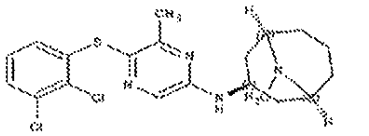
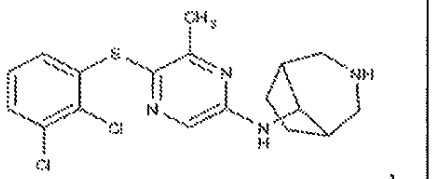
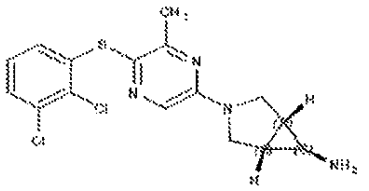
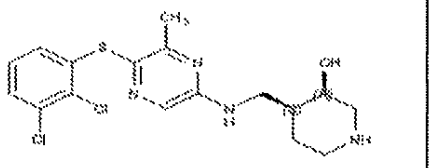
【０２０３】

【表１－７】

A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	

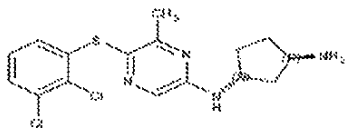
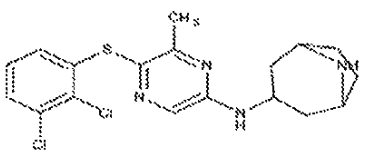
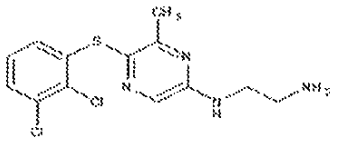
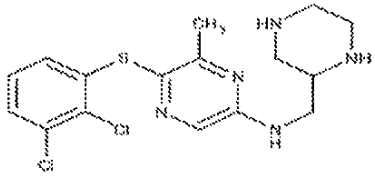
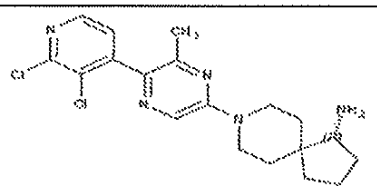
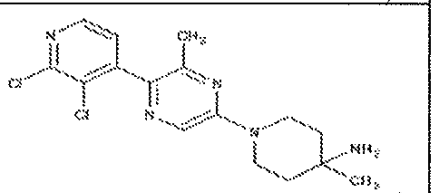
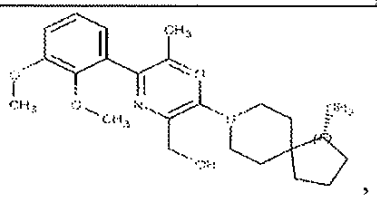
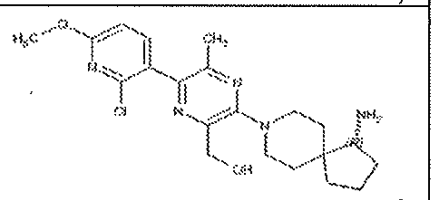
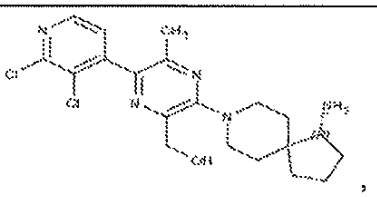
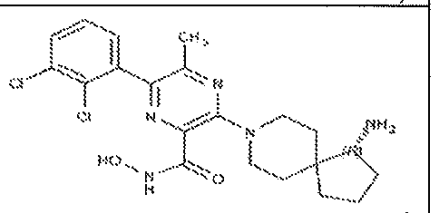
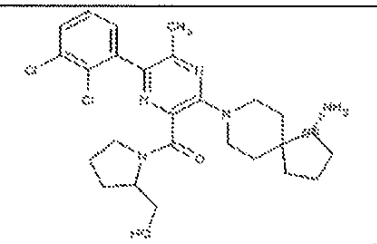
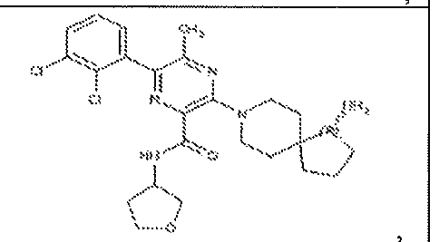
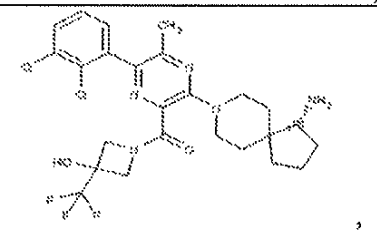
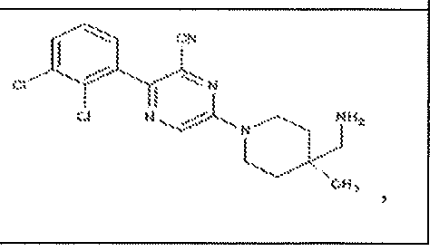
【０２０４】

【表１－８】

A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	
A-67		A-68	

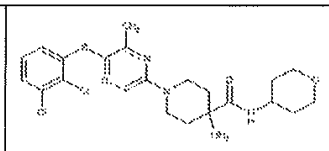
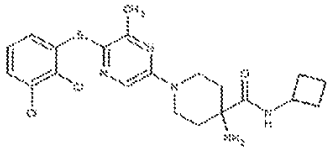
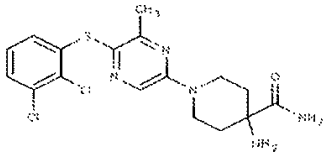
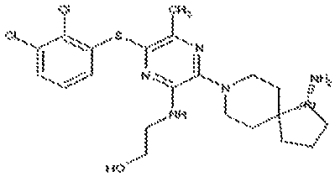
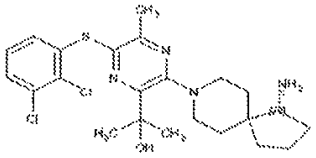
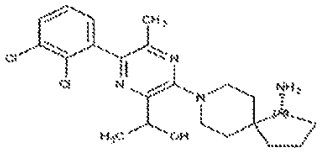
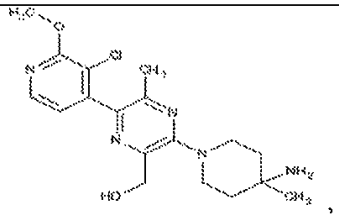
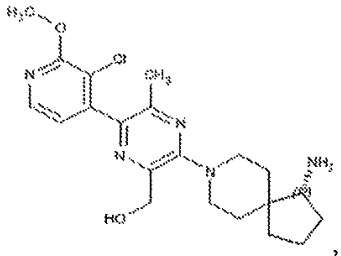
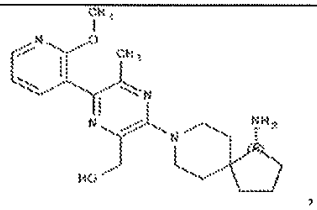
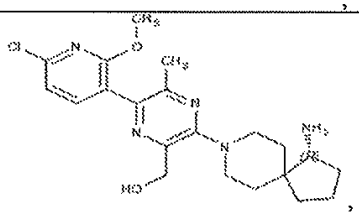
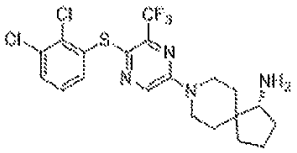
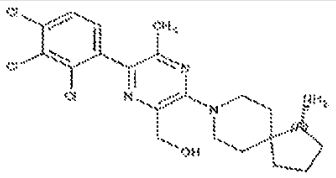
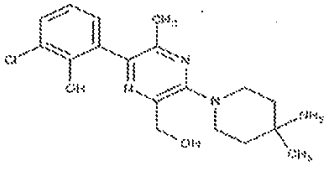
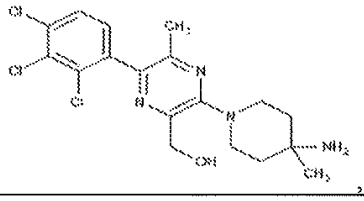
【０２０５】

【表１－９】

A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	
A-75		A-76	
A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	

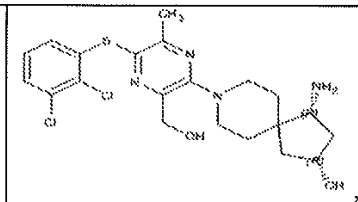
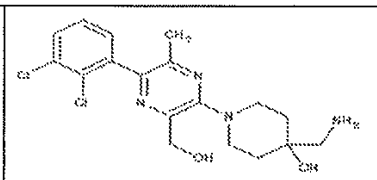
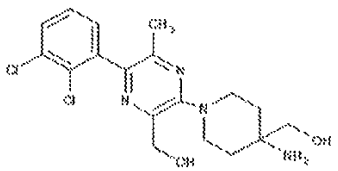
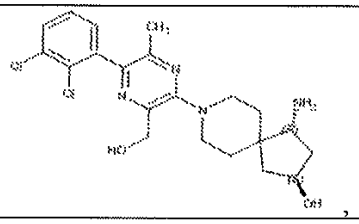
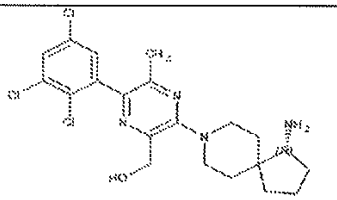
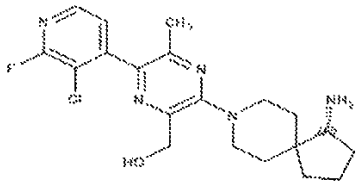
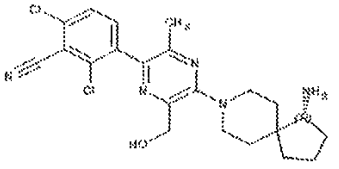
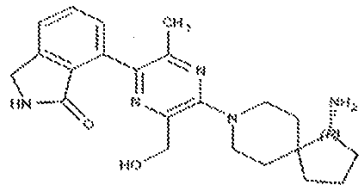
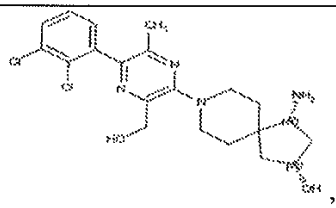
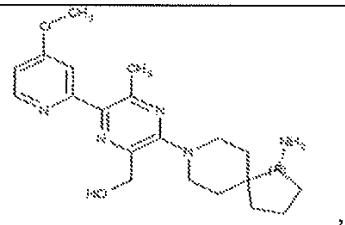
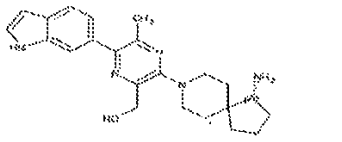
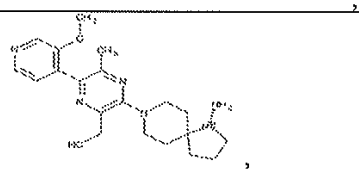
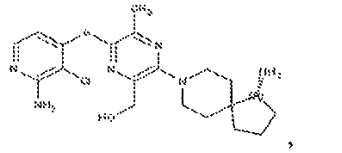
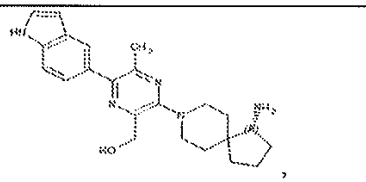
【０２０６】

【表１－１０】

A-83		A-84	
A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	
A-95		A-96	

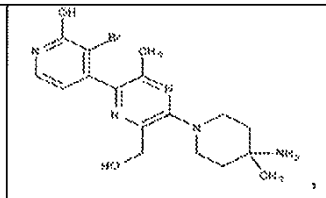
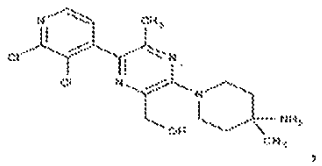
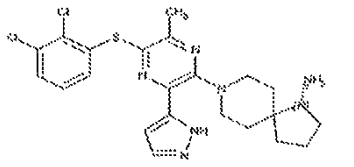
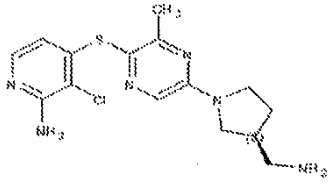
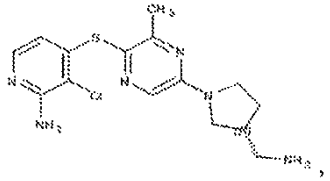
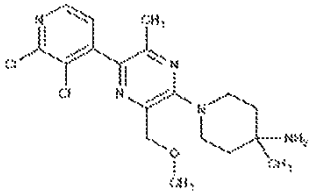
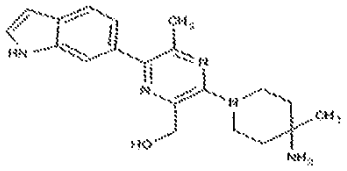
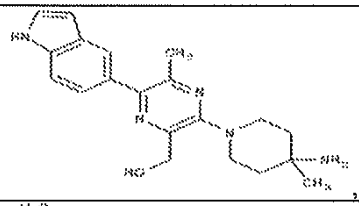
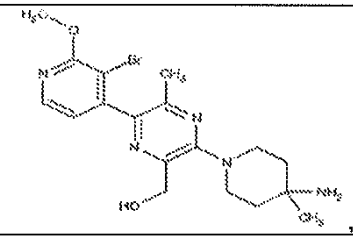
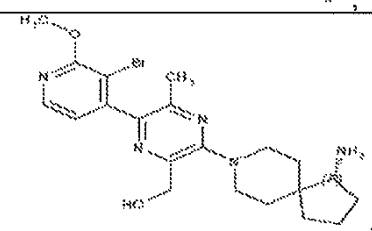
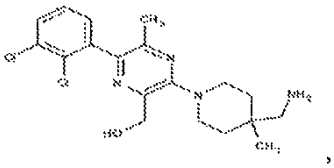
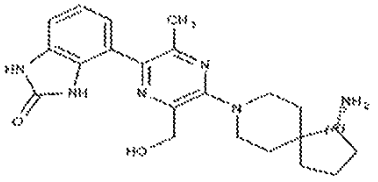
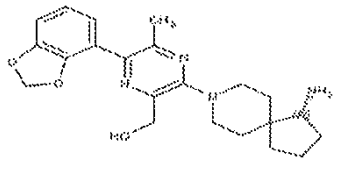
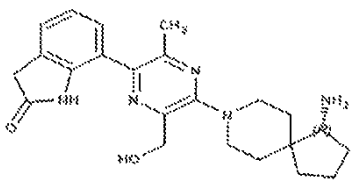
【０２０７】

【表１－１１】

A-97		A-98	
A-99		A-100	
A-101		A-102	
A-103		A-104	
A-105		A-106	
A-107		A-108	
A-109		A-110	

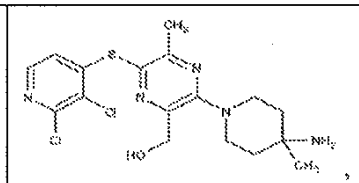
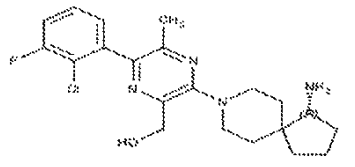
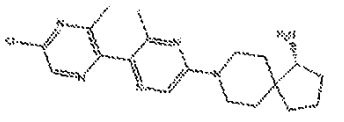
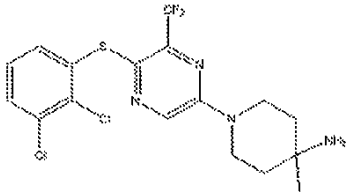
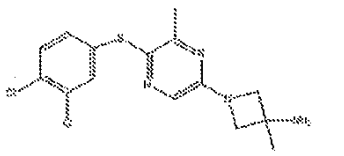
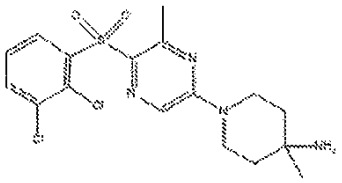
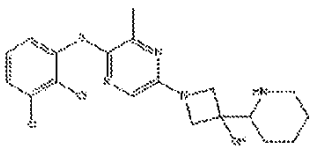
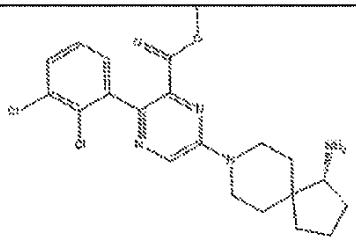
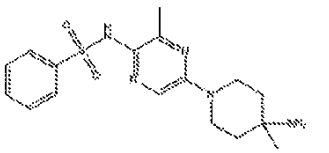
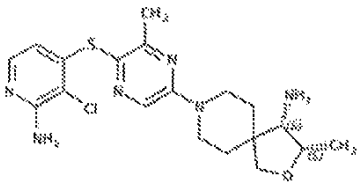
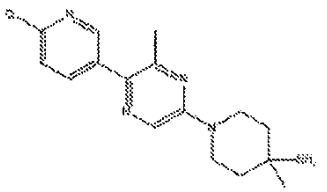
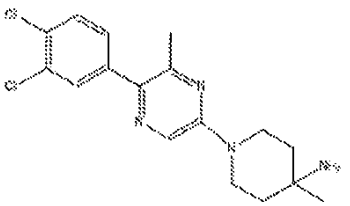
【０２０８】

【表１－１２】

A-111		A-112	
A-113		A-114	
A-115		A-116	
A-117		A-118	
A-119		A-120	
A-121		A-122	
A-123		A-124	

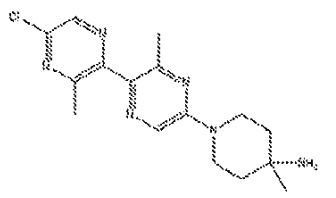
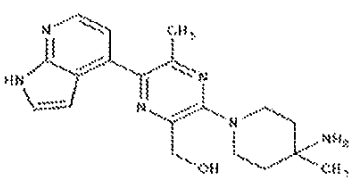
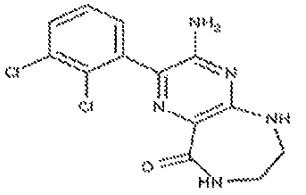
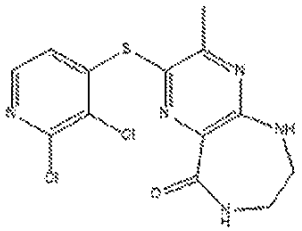
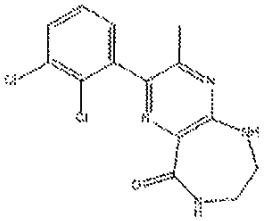
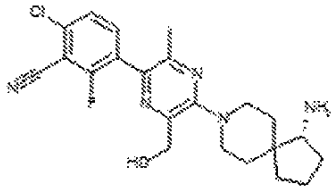
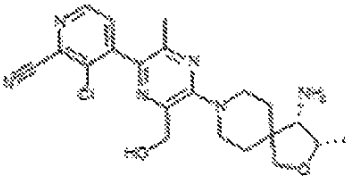
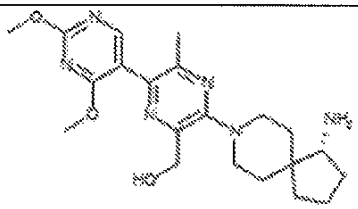
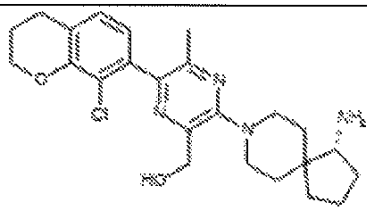
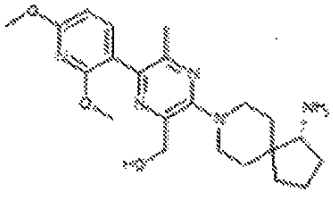
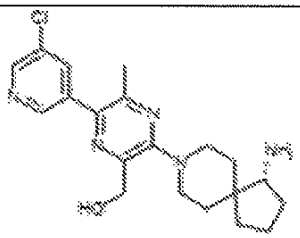
【０２０９】

【表１－１３】

A-125		A-126	
A-127		A-128	
A-129		A-130	
A-131		A-132	
A-133		A-134	
A-135		A-136	

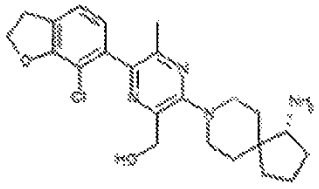
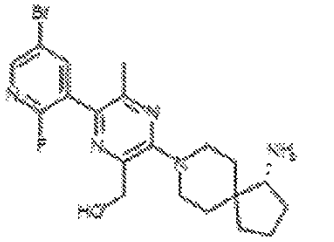
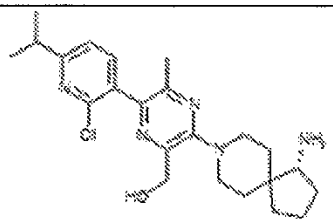
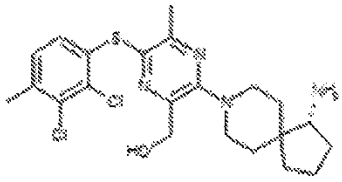
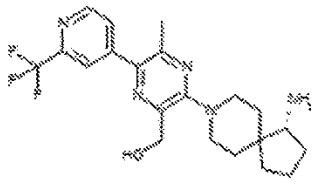
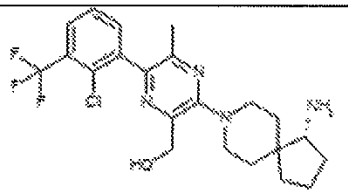
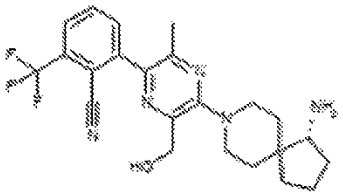
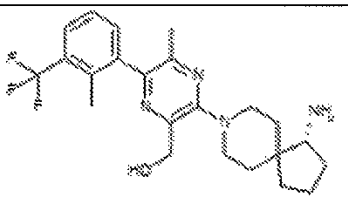
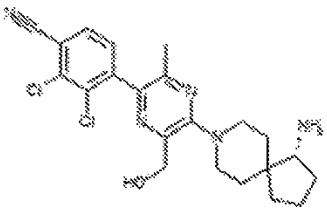
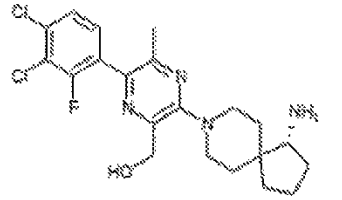
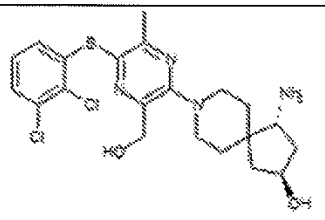
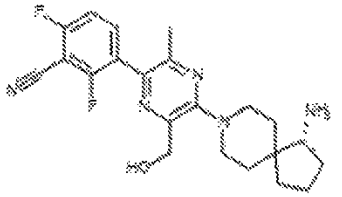
【０２１０】

【表１－１４】

A-137		A-138	
A-139		A-140	
A-141			
A-142		A-143	
A-144		A-145	
A-146		A-147	

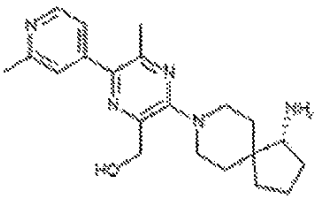
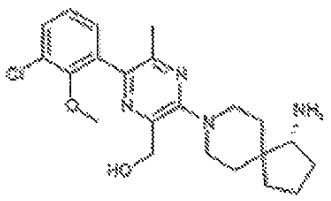
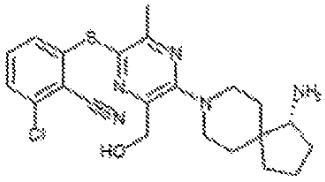
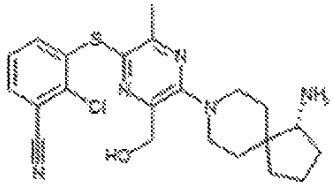
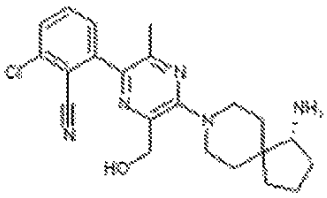
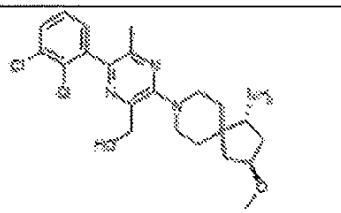
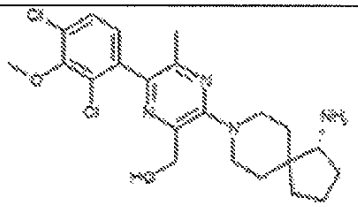
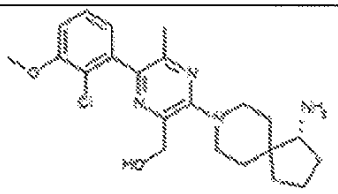
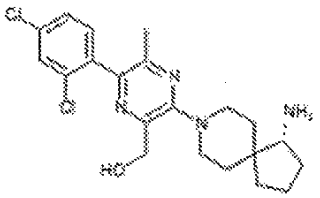
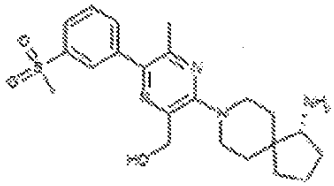
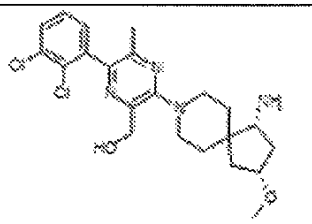
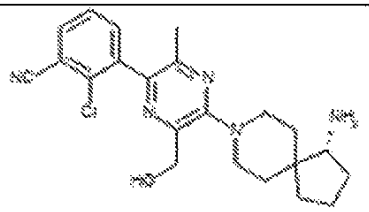
【０２１１】

【表１－１５】

A-148		A-149	
A-150		A-151	
A-152		A-153	
A-154		A-155	
A-156		A-157	
A-158		A-159	

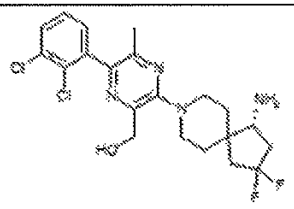
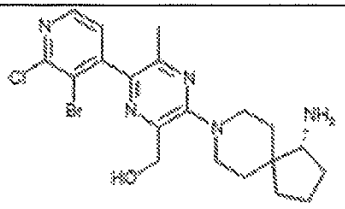
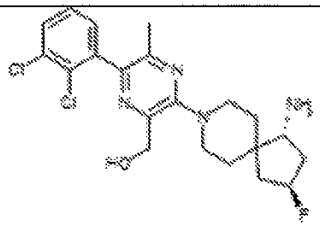
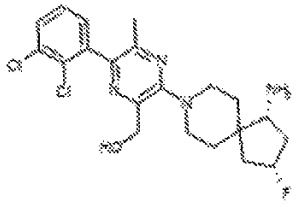
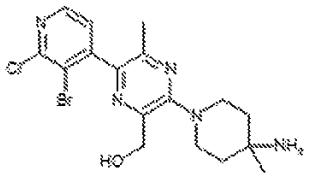
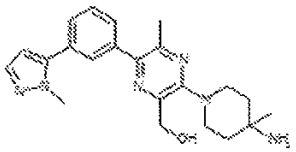
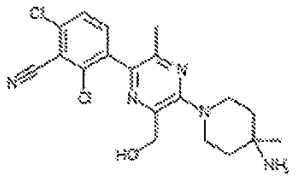
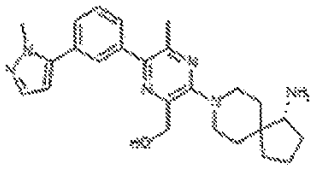
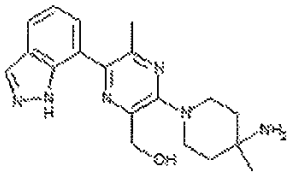
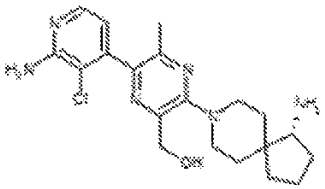
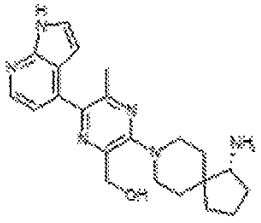
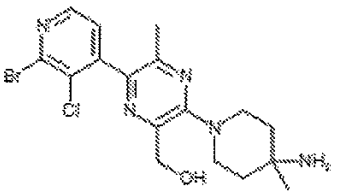
【０２１２】

【表１－１６】

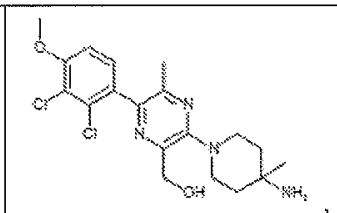
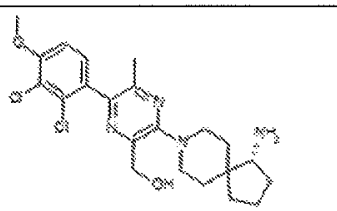
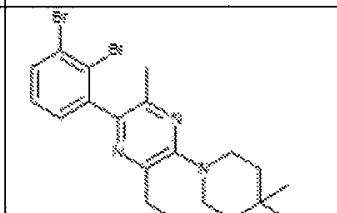
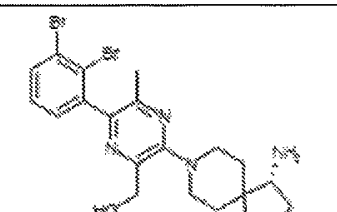
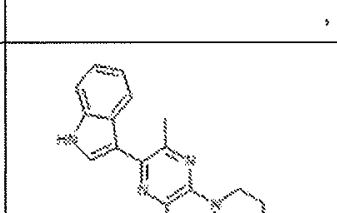
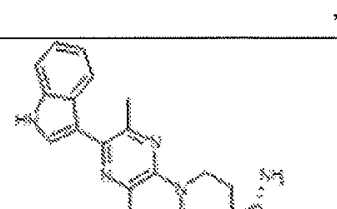
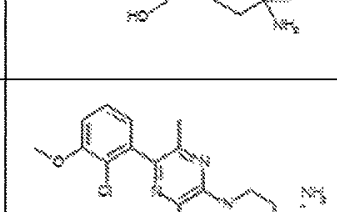
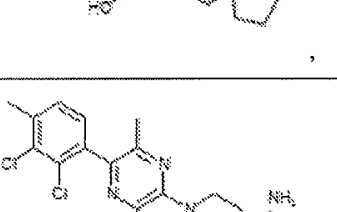
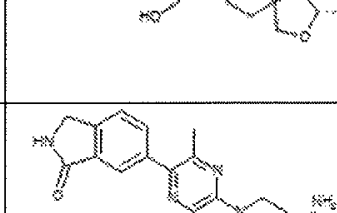
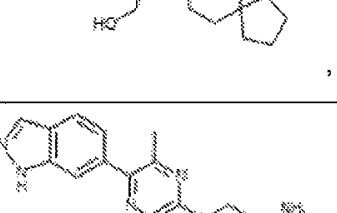
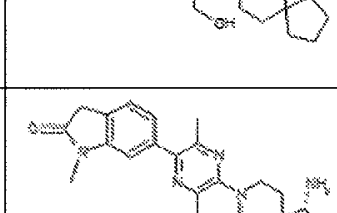
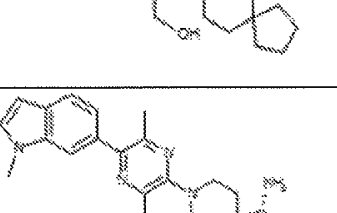
A-160		A-161	
A-162		A-163	
A-164		A-165	
A-166		A-167	
A-168		A-169	
A-170		A-171	

【０２１３】

【表１－１７】

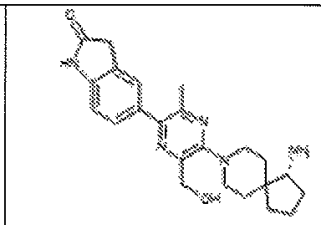
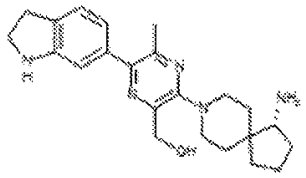
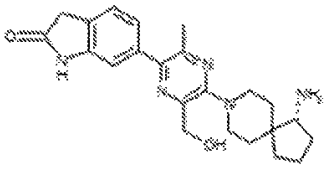
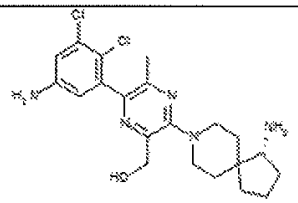
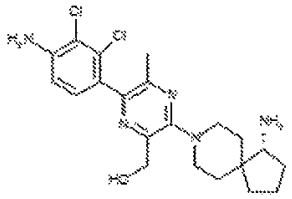
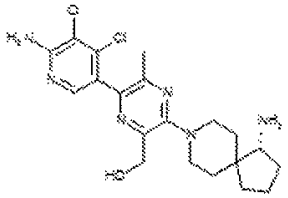
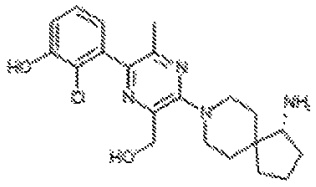
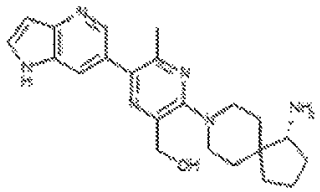
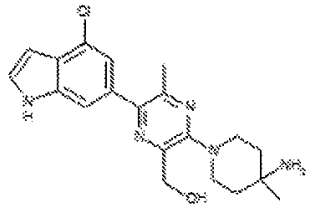
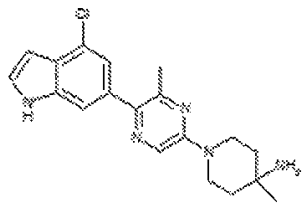
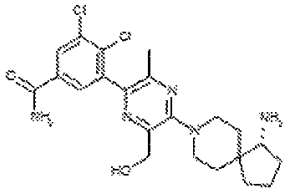
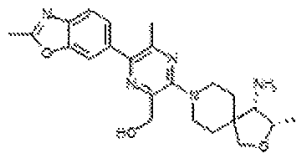
A-172	 ,	A-173	 ,
A-174	 ,	A-175	 ,
A-176	 ,	A-177	 ,
A-178	 ,	A-179	 ,
A-180	 ,	A-181	 ,
A-182	 ,	A-183	 ,

【表１－１８】

A-184		A-185	
A-186		A-187	
A-188		A-189	
A-190		A-191	
A-192		A-193	
A-194		A-195	

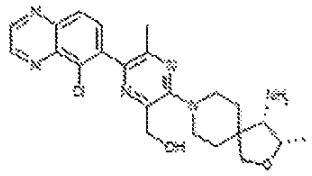
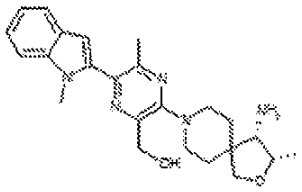
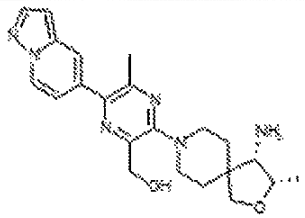
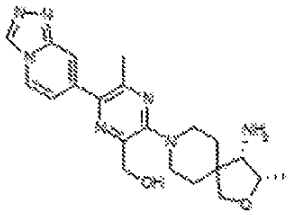
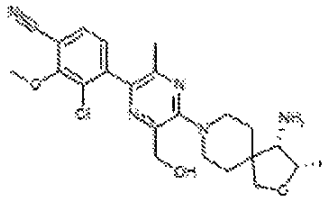
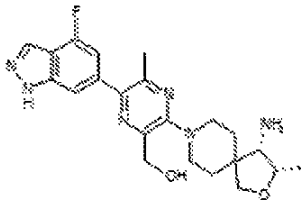
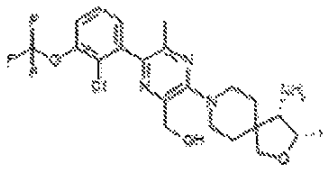
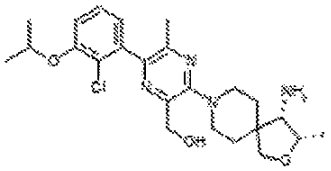
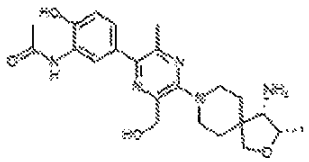
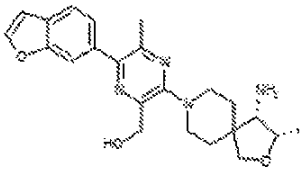
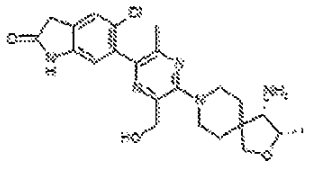
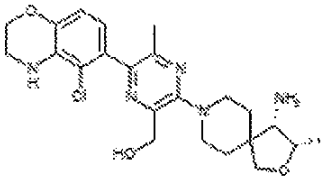
【０２１５】

【表１－１９】

A-196		A-197	
A-198		A-199	
A-200		A-201	
A-202		A-203	
A-204		A-205	
A-206		A-207	

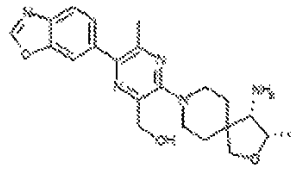
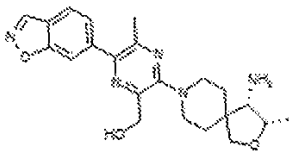
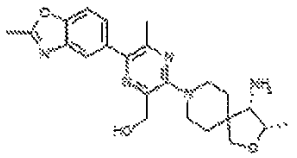
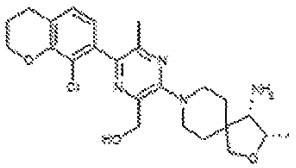
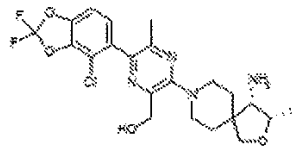
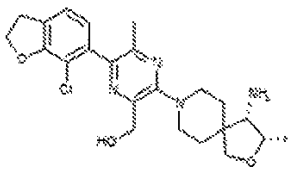
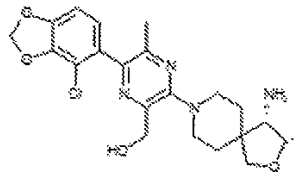
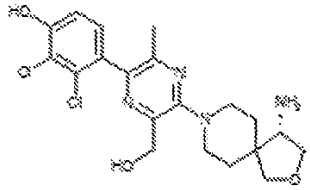
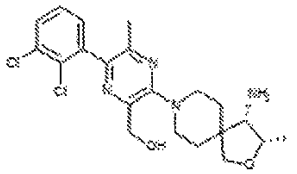
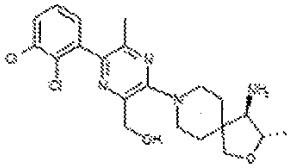
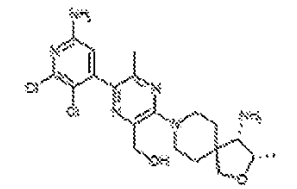
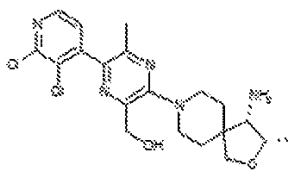
【０２１６】

【表１－２０】

A-208	 ,	A-209	 ,
A-210	 ,	A-211	 ,
A-212	 ,	A-213	 ,
A-214	 ,	A-215	 ,
A-216	 ,	A-217	 ,
A-218	 ,	A-219	 ,

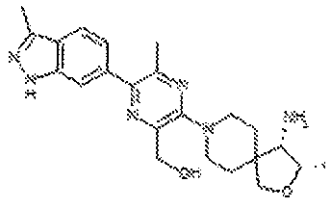
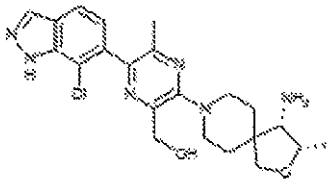
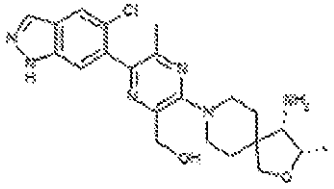
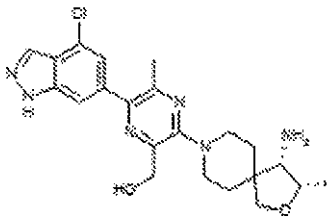
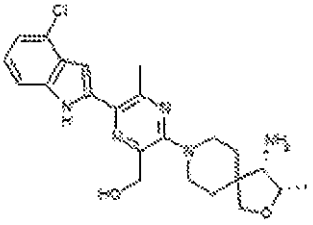
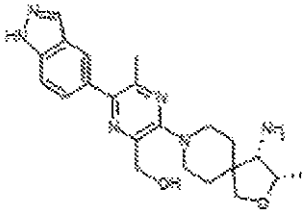
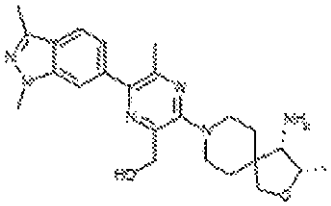
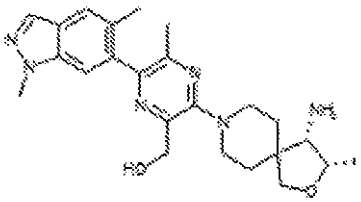
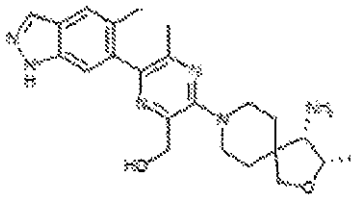
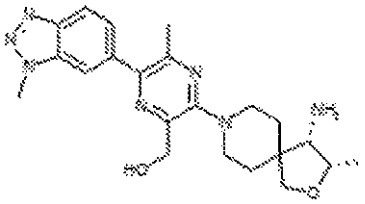
【０２１７】

【表１－２１】

A-220	 ,	A-221	 ,
A-222	 ,	A-223	 ,
A-224	 ,	A-225	 ,
A-226	 ,	A-227	 ,
A-228	 ,	A-229	 ,
A-230	 ,	A-231	 ,

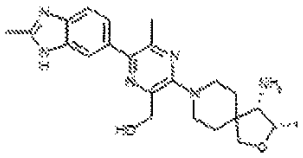
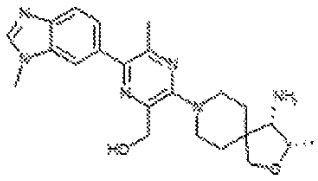
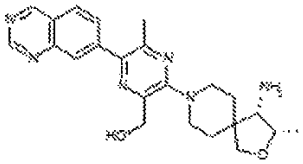
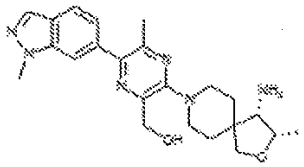
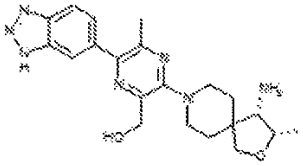
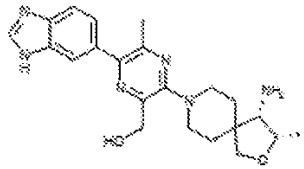
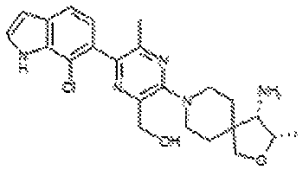
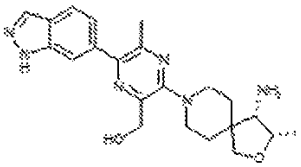
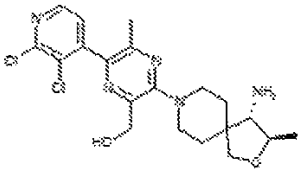
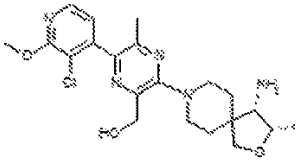
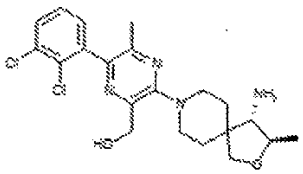
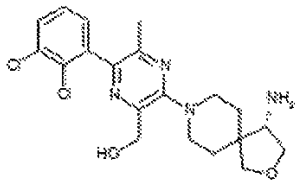
【０２１８】

【表１－２２】

A-232	 ,	A-233	 ,
A-234	 ,	A-235	 ,
A-236	 ,	A-237	 ,
A-238	 ,	A-239	 ,
A-240	 ,	A-241	 ,

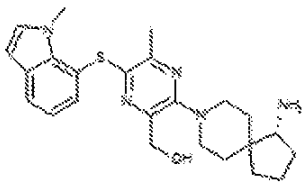
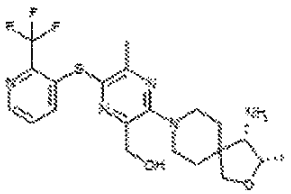
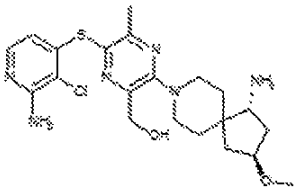
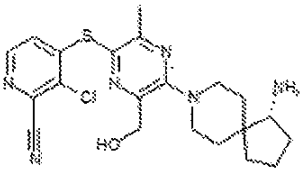
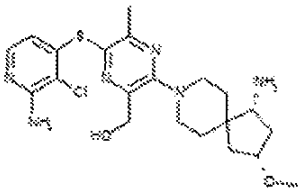
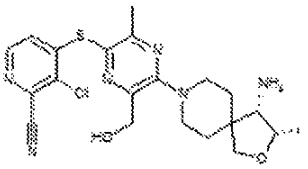
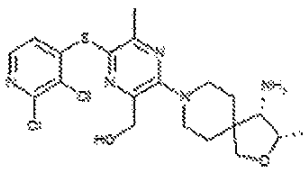
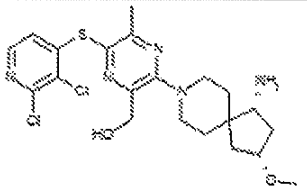
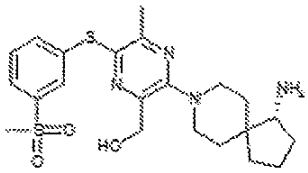
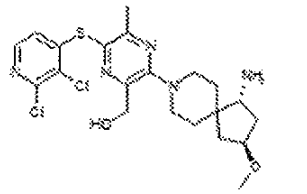
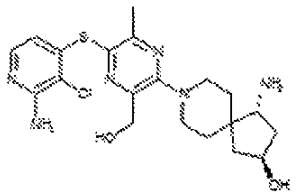
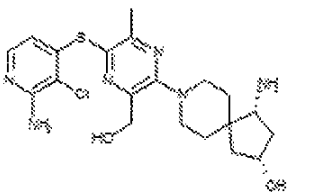
【０２１９】

【表１－２３】

A-242	 ,	A-243	 ,
A-244	 ,	A-245	 ,
A-246	 ,	A-247	 ,
A-248	 ,	A-249	 ,
A-250	 ,	A-251	 ,
A-252	 ,	A-253	 ,

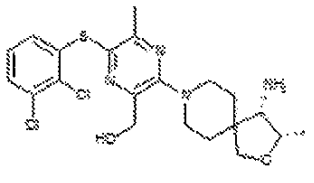
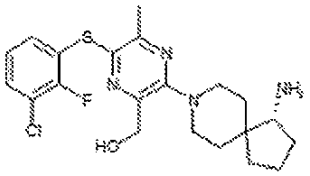
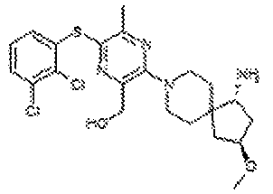
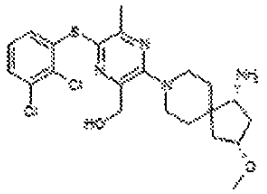
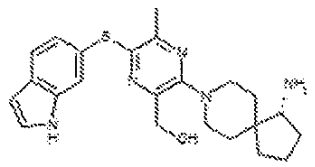
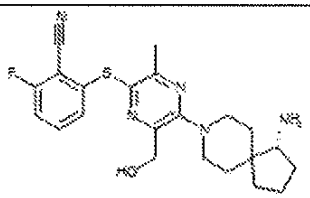
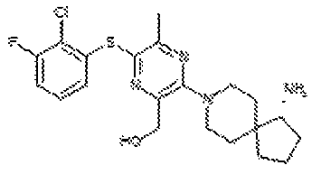
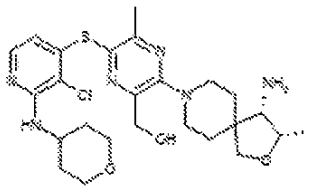
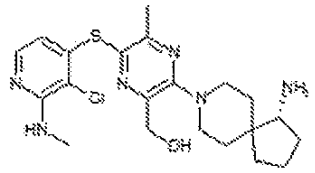
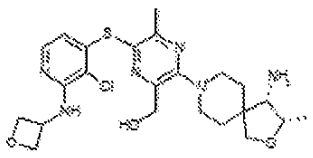
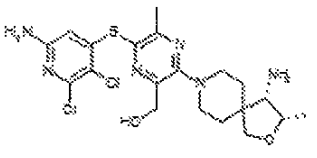
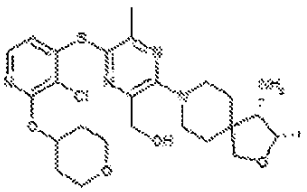
【０２２０】

【表１－２４】

A-254	 ,	A-255	 ,
A-256	 ,	A-257	 ,
A-258	 ,	A-259	 ,
A-260	 ,	A-261	 ,
A-262	 ,	A-263	 ,
A-264	 ,	A-265	 ,

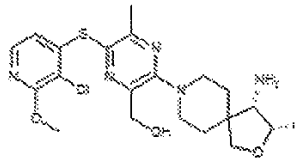
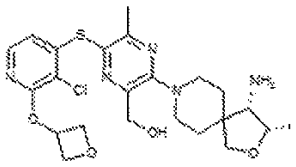
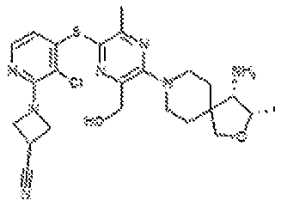
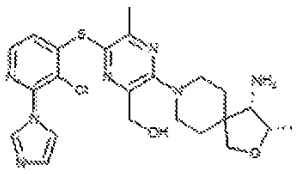
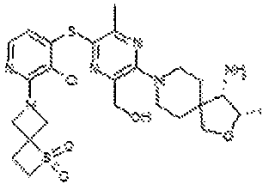
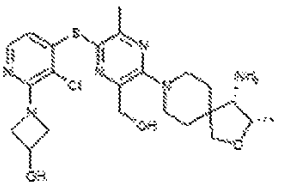
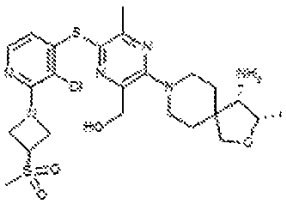
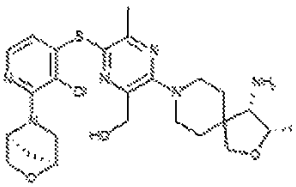
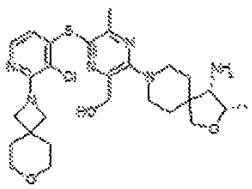
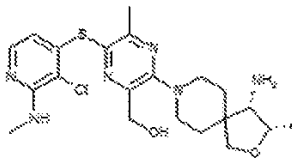
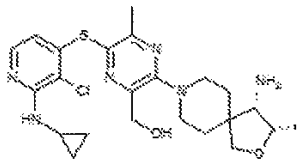
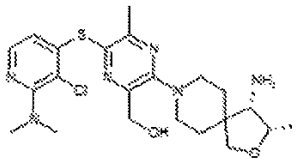
【０２２１】

【表１－２５】

A-266	 ,	A-267	 ,
A-268	 ,	A-269	 ,
A-270	 ,	A-271	 ,
A-272	 ,	A-273	 ,
A-274	 ,	A-275	 ,
A-276	 ,	A-277	 ,

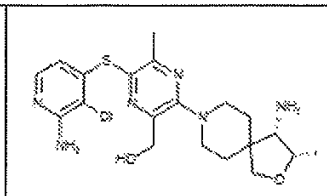
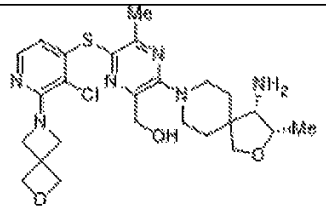
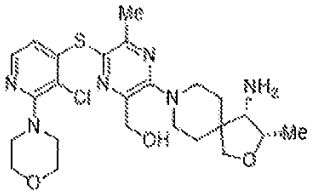
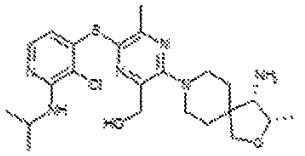
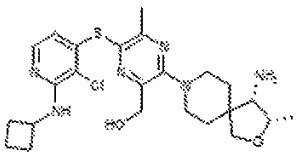
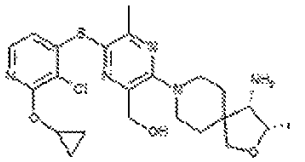
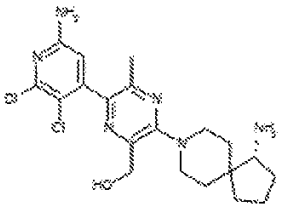
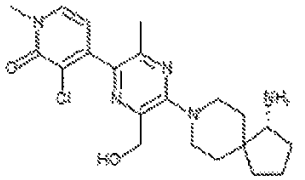
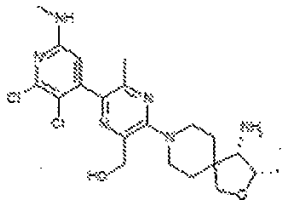
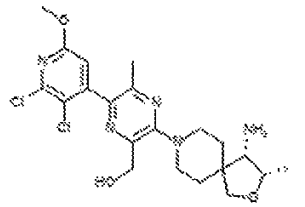
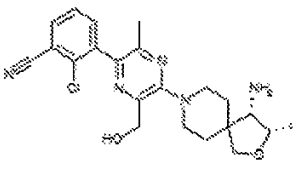
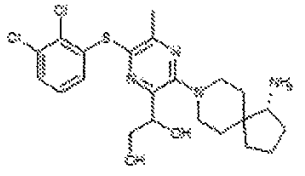
【０２２２】

【表１－２６】

A-278	 ,	A-279	 ,
A-280	 ,	A-281	 ,
A-282	 ,	A-283	 ,
A-284	 ,	A-285	 ,
A-286	 ,	A-287	 ,
A-288	 ,	A-289	 ,

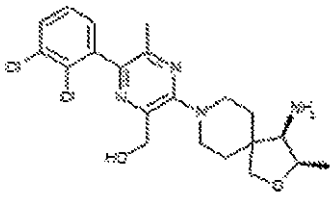
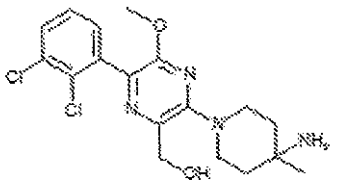
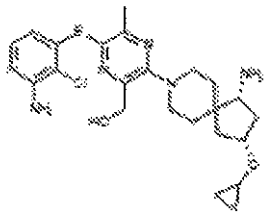
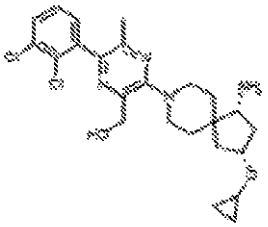
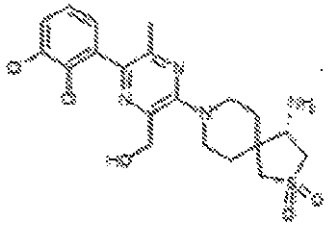
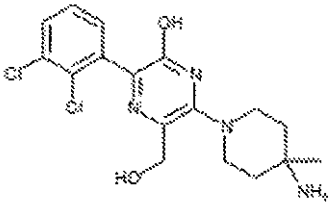
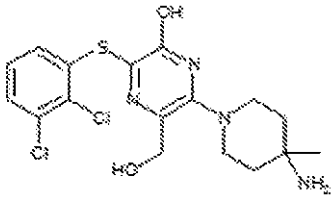
【０２２３】

【表１－２７】

A-290		A-291	
A-292		A-293	
A-294		A-295	
A-296		A-297	
A-298		A-299	
A-300		A-301	

【０２２４】

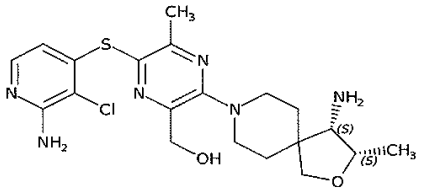
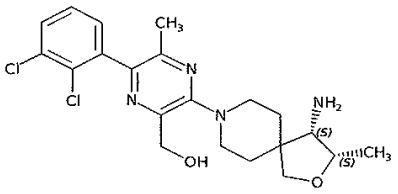
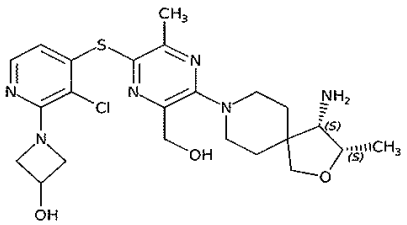
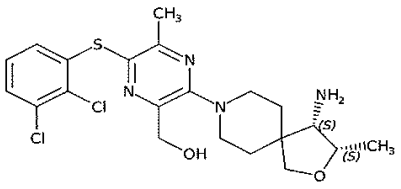
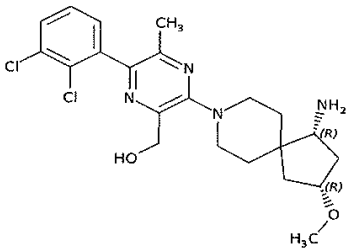
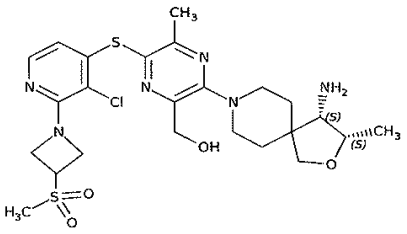
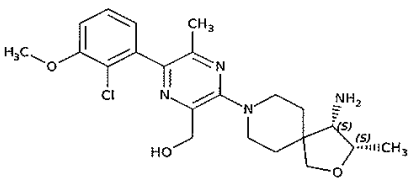
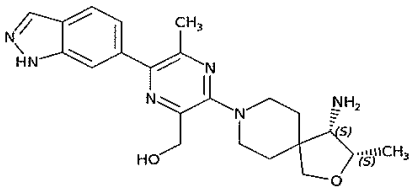
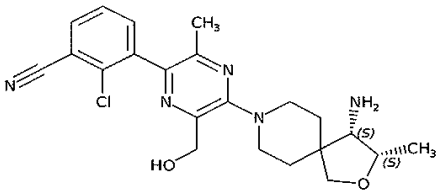
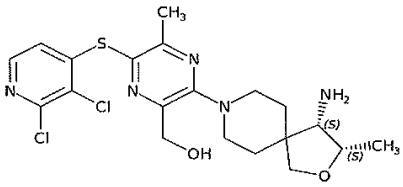
【表１－２８】

A-302	 ,	A-303	 ,
A-304	 ,	A-305	 ,
A-306	 ,	A-307	 ,
A-308	 .		

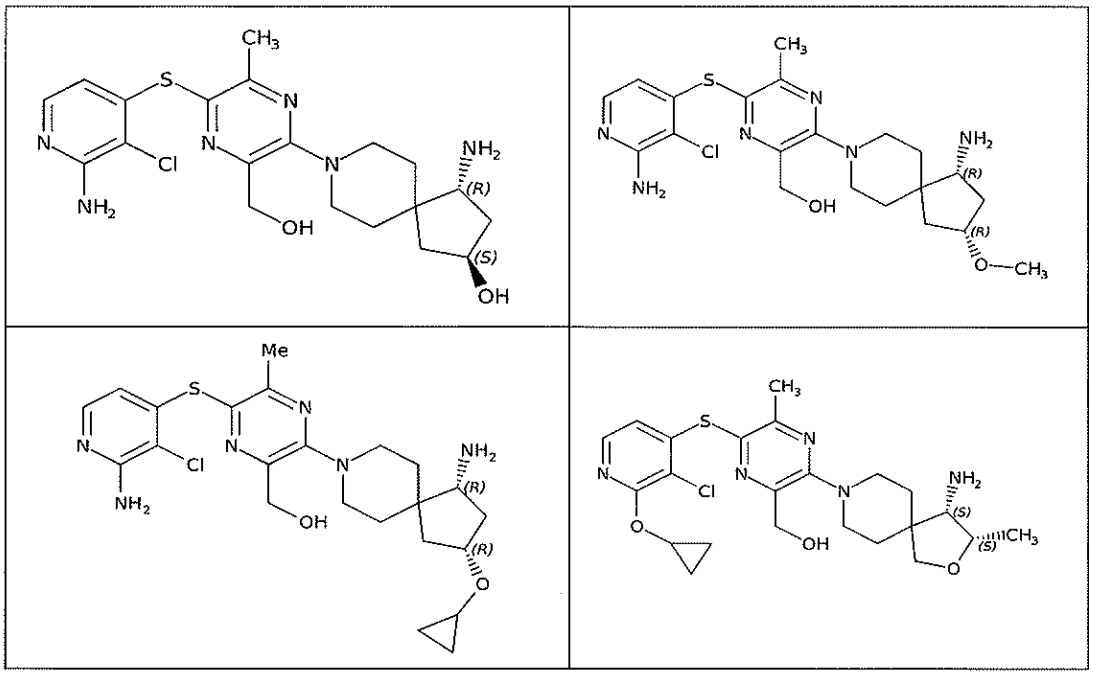
【０２２５】
本開示は、表２の化合物、およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または異性体を提供する。
【０２２６】

【表２－１】

表2

構造	構造
	
	
	
	
	

【表２－２】



【０２２７】

「アリール」という用語は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルのような単環式または二環式基を含む、１～２個の芳香環を有する環式芳香族炭化水素基を指す。２つの芳香環を含む場合（二環式等）、アリール基の芳香環は、単一点で繋がっていてもよく（例えばビフェニル）、または融合していてもよい（例えばナフチル）。アリール基は、任意の結合点で、１つまたはそれ以上の置換基、例えば１～５個の置換基で場合により置換されている。例示的な置換基は、これらに限定されないが、－Ｈ、ハロゲン、－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－ＯＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、－ＯＨ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｓ（Ｏ）ＮＨＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、および－Ｓ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）$_2$を含む。置換基は、それ自体場合により置換されている。

【０２２８】

別段に具体的に定義されない限り、「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯから選択される１つまたはそれ以上の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子はＣである、５～２４個の環原子の一価または多価単環式芳香族基または多環式芳香族基を意味する。ヘテロアリールはまた、本明細書で定義される場合、二環式複素芳香族基を意味し、ヘテロ原子は、Ｎ、Ｓ、Ｐ、およびＯから選択される。芳香族基は、独立して本明細書に記載の１つまたはそれ以上の置換基で場合により置換されている。その例は、これらに限定されないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン－２－イル、キノリル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、チエノ［３，２－ｂ］チオフェン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピラゾリル、フロ［２，３－ｃ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、インダゾリル、１－メチル－１Ｈ－インダゾリル、ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、チエノ［３，２－ｃ］ピリジニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル、

チエノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサニル、キノリニル、イソキノリニル、１，６－ナフチリジニル、ベンゾ［ｄｅ］イソキノリニル、ピリド［４，３－ｂ］［１，６］ナフチリジニル、チエノ［２，３－ｂ］ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イソインドリル、イソインドリン－１－オン、インドリン－２－オン、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、イミダゾ［５，４－ｂ］ピリジニル、ピロロ［１，２－ａ］ピリミジニル、テトラヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１□^{2}－ピロロ［２，１－ｂ］ピリミジン、ジベンゾ［ｂ，ｄ］チオフェン、ピリジン－２－オン、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、フロ［２，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピリド［３，４－ｂ］［１，４］チアジニル、２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、フロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ベンゾチオフェニル、１，５－ナフチリジニル、フロ［３，２－ｂ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［１，２，３］トリアゾリル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、キノキサリニル、ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾリル、ベンゾ［ｃ］［１，２，５］オキサジアゾリル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｂ］［１，２］オキサジニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｄ］チアゾリル、イミダゾ［２，１－ｂ］［１，３，４］チアジアゾリル、チエノ［２，３－ｂ］ピロリル、３Ｈ－インドリル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、およびそれらの誘導体を含む。

【０２２９】

「アルキル」は、直鎖または分岐鎖飽和炭化水素を指す。C_1～C_6アルキル基は、１～６個の炭素原子を含む。C_1～C_6アルキル基の例は、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチルおよびネオペンチルを含む。

【０２３０】

「アルケニル」という用語は、炭素－炭素二重結合を含み、鎖内に約２～約６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖であり得る脂肪族炭化水素基を意味する。ある特定のアルケニル基は、鎖内に２～約４個の炭素原子を有する。分岐とは、メチル、エチル、またはプロピルのような１つまたはそれ以上の低級アルキル基が直線状アルケニル鎖に結合していることを意味する。例示的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル、ｎ－ブテニル、およびｉ－ブテニルを含む。C_2～C_6アルケニル基は、２～６個の炭素原子を含むアルケニル基である。

【０２３１】

「アルキニル」という用語は、炭素－炭素三重結合を含み、鎖内に約２～約６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖であり得る脂肪族炭化水素基を意味する。ある特定のアルキニル基は、鎖内に２～約４個の炭素原子を有する。分岐とは、メチル、エチル、またはプロピルのような１つまたはそれ以上の低級アルキルが直線状アルキニル鎖に結合していることを意味する。例示的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル、ｎ－ブチニル、２－ブチニル、３－メチルブチニル、およびｎ－ペンチニルを含む。C_2～C_6アルキニル基は、２～６個の炭素原子を含むアルキニル基である。

【０２３２】

「シクロアルキル」という用語は、３～１８個の炭素原子を含む単環式または多環式飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の例は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル、ノルボレニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、またはビシクロ［２．２．２］オクテニルを含む。C_3～C_8シクロアルキルは、３～８個の炭素原子を含むシクロアルキル基である。シクロアルキル基は、融合（例えばデカリン）または架橋（例えばノルボルナン）していてもよい。

【０２３３】

「シクロアルケニル」という用語は、４～１８個の炭素原子を含む単環式非芳香族不飽和炭素環を意味する。シクロアルケニル基の例は、限定されないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、およびノルボレニルを含む。C_4～C_8シクロアルケニルは、４～８個の炭素原子を含むシクロアルケニル基である。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」または「複素環」という用語は、炭素、ならびに酸素、リン、窒素、および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む単環式または多環式３～２４員環を指し、環炭素またはヘテロ原子の間で共有される非局在化π電子（芳香族性）が存在しない。ヘテロシクリル環は、これらに限定されないが、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルＳ－オキシド、チオモルホリニルＳ－ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、およびホモトロパニルを含む。ヘテロシクリルまたはヘテロシクロアルキル環はまた、融合または架橋していてもよく、例えば二環式環であってもよい。

【０２３５】

いくつかの実施形態において、「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」または「複素環」は、３～２４個の原子を含む飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環であり、それらの原子のうち少なくとも１つの原子は、別段に指定されない限り炭素または窒素に連結していてもよい窒素、硫黄または酸素から選択され、－CH_2－基が－Ｃ（Ｏ）－で場合により置換されている、または環硫黄原子が場合により酸化されてＳ－オキシドを形成し得る。「ヘテロシクリル」は、５個または６個の原子を含む飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環であってもよく、それらの原子のうち少なくとも１つの原子は、別段に指定されない限り炭素または窒素に連結していてもよい窒素、硫黄または酸素から選択され、－CH_2－基が－Ｃ（Ｏ）－で場合により置換されている、または環硫黄原子が場合により酸化されてＳ－オキシドを形成し得る。「ヘテロシクリル」という用語の限定されない例および好適な値は、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、２－ピロリドニル、２，５－ジオキソピロリジニル、２－ベンゾオキサゾリノニル、１，１－ジオキソテトラヒドロチエニル、２，４－ジオキソイミダゾリジニル、２－オキソ－１，３，４－（４－トリアゾリニル）、２－オキサゾリジノニル、５，６－ジヒドロウラシリル、１，３－ベンゾジオキソリル、１，２，４－オキサジアゾリル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、４－チアゾリドニル、モルホリノ、２－オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、１－オキソ－１，３－ジヒドロイソインドリル、ピペラジニル、チオモルホリノ、１，１－ジオキソチオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、１，３－ジオキソラニル、ホモピペラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、ピラニル、インドリル、ピリミジル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、４－ピリドニル、キノリルおよび１－イソキノロニルである。

【０２３６】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード基を意味する。

【０２３７】

「カルボニル」という用語は、酸素原子に二重結合した炭素原子を含む官能基を指す。これは、本明細書において「オキソ」として、Ｃ（Ｏ）として、またはＣ＝Ｏとして省略することができる。

【０２３８】

「スピロ環」または「スピロ環式」とは、両方の環が単一原子を介して繋がったカルボジェニック（ｃａｒｂｏｇｅｎｉｃ）二環式環系を意味する。環は、サイズおよび性質が異なっていてもよく、またはサイズおよび性質が同一であってもよい。その例は、スピロペンタン、スピロヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、またはスピロデカンを含む。スピロ環内の環の１つまたは両方は、別の炭素環、複素環、芳香環または複素芳香環に融合していてもよい。スピロ環内の炭素原子の１つまたはそれ以上は、ヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、またはＰ）で置換されている。C_5～C_{12}スピロ環は、５～１２個の炭素原子を含むスピロ環である。いくつかの実施形態において、C_5～C_{12}スピロ環は、５個から１２個までの炭素原子を含むスピロ環である。炭素原子の１つまたはそれ以上は、ヘテロ原子で置換されている。

【０２３９】

「スピロ環式複素環」、「スピロヘテロシクリル」、または「スピロ複素環」という用語は、環の少なくとも１つが複素環である（例えば、環の少なくとも１つがフラニル、モルホリニル、またはピペラジニルである）スピロ環を意味すると理解される。スピロ環式複素環は、５～１２個の原子を含み得、そのうち少なくとも１つはＮ、Ｏ、ＳおよびＰから選択されるヘテロ原子である。いくつかの実施形態において、スピロ環式複素環は、５個から１２個までの原子を含み得、そのうち少なくとも１つはＮ、Ｏ、ＳおよびＰから選択されるヘテロ原子である。

【０２４０】

「互変異性体」という用語は、同じ数および種類の原子を有するが、結合接続性が異なり、互いに平衡している１組の化合物を指す。「互変異性体」は、この組の化合物の単一メンバーである。単一の互変異性体が描かれるが、この単一の構造は、存在し得る全ての可能な互変異性体を表すことを意図すると理解される。その例は、エノール－ケトン互変異性を含む。ケトンが描かれる場合、エノールおよびケトン形態の両方が本開示の一部であることが理解される。

【０２４１】

ＳＨＰ２阻害剤は、単剤療法として単独で、または併用療法として１つもしくはそれ以上の他の治療薬剤（例えば、ＭＡＰキナーゼ経路の阻害剤もしくは抗がん治療薬剤）と組み合わせて投与することができる。ＳＨＰ２阻害剤は、薬学的組成物として投与することができる。ＳＨＰ２阻害剤は、１つまたはそれ以上の他の治療薬剤（例えば、ＭＡＰキナーゼ経路の阻害剤または抗がん治療薬剤）の前、後、および／またはそれと同時に投与することができる。１つまたはそれ以上の他の治療薬剤と同時に投与される場合、そのような投与は同時であってもよく（例えば単一の組成物として）、または、場合により同じもしくは異なる投与様式（例えば、局所的、全身的、経口的、静脈内等）で、２つもしくはそれ以上の別個の組成物を介してもよい。いくつかの実施形態において、ＳＨＰ２阻害剤は、がん免疫療法、放射線療法、および／または外科的腫瘍切除と組み合わせて、ならびに追加的または代替的に１つまたはそれ以上の他の治療薬剤（例えば、ＭＡＰキナーゼ経路の阻害剤または抗がん治療薬剤）と共に投与することができる。

【０２４２】

治療方法

本開示の方法のいくつかの実施形態において、開示された組成物および化合物（例えば、ＳＨＰ２阻害剤および／または他の治療薬剤）の投与は、治療薬剤の任意の投与様式で達成することができる。これらの様式は、経口、経鼻、非経口、経皮、皮下、膣内、口腔

内、直腸内、または局部投与形態のような全身的または局所的投与を含む。

【０２４３】

意図される投与様式に応じて、開示された化合物または医薬組成物は、時折単位投薬量での、また従来の薬務に従う、例えば注射剤、錠剤、坐剤、丸剤、徐放性カプセル、エリキシル剤、チンキ剤、エマルジョン、シロップ、粉末、液体、懸濁液等のような固体、半固体、または液体投薬形態であってもよい。同様に、それらはまた、静脈内（ボーラスおよび注入の両方）、腹腔内、皮下または筋肉内形態で、ならびに製薬分野における当業者に周知の全ての使用形態で投与することができる。ＳＨＰ２阻害剤（単独で、または本開示による別の治療薬剤と組み合わせて）の送達に好適な医薬組成物、およびその調製のための方法は、当業者に容易に明らかとなるであろう。そのような組成物およびその調製のための方法は、例えば、その全体を本明細書に組み入れるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１９版（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ、１９９５）に見出すことができる。

【０２４４】

例示的な医薬組成物は、単独の、または本開示による別の治療薬剤と組み合わせたＳＨＰ２阻害剤と、ａ）希釈剤、例えば精製水、水素化もしくは部分水素化植物油のようなトリグリセリド油もしくはそれらの混合物、コーン油、オリーブ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、ＥＰＡもしくはＤＨＡのような魚油、もしくはそれらのエステルもしくはトリグリセリドもしくはそれらの混合物、オメガ－３脂肪酸もしくはその誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコースおよび／もしくはグリシン；ｂ）滑剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよび／もしくはポリエチレングリコール；錠剤の場合にはまた、所望により、ｃ）結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、炭酸マグネシウム、グルコースもしくはベータ－ラクトースのような天然糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ガム、ワックスおよび／もしくはポリビニルピロリドン；ｄ）崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、もしくは発泡性混合物；ｅ）吸収剤、着色剤、香味剤および甘味料；ｆ）Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０、Ｌａｂｒａｓｏｌ（登録商標）、ＨＰＭＣ、ＤＯＳＳ、カプロイル９０９、ラブラファク、ラブラフィル、ペセオール、トランスクトール、カプムルＭＣＭ、カプムルＰＧ－１２、カプテックス３５５、ゲルシレ、ビタミンＥ　ＴＧＰＳもしくは他の許容される乳化剤のような乳化剤もしくは分散剤；ならびに／またはｇ）シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－シクロデキストリン、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ２００のような化合物の吸収を高める薬剤のような、薬学的に許容される担体とを含む、錠剤およびゼラチンカプセルである。

【０２４５】

液体の、特に注射可能な組成物は、溶解、分散等によって調製することができる。例えば、ＳＨＰ２阻害剤（単独で、または本開示による別の治療薬剤と組み合わせて）は、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等のような薬学的に許容される溶媒に溶解またはそれと混合され、それにより注射可能な等張性溶液または懸濁液を形成する。ＳＨＰ２阻害剤（単独で、または本開示による別の治療薬剤と組み合わせて）を可溶化するために、アルブミン、カイロミクロン粒子、または血清タンパク質のようなタンパク質を使用することができる。

【０２４６】

ＳＨＰ２阻害剤はまた、単独で、または本開示による別の治療薬剤と組み合わせて、坐剤として製剤化することができ、これは、担体としてプロピレングリコールのようなポリアルキレングリコールを使用して、脂肪エマルジョンまたは懸濁液から調製することがで

きる。
【０２４７】
ＳＨＰ２阻害剤はまた、単独で、または本開示による別の治療薬剤と組み合わせて、微小単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルのようなリポソーム送達系の形態で投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンを含む様々なリン脂質から形成することができる。いくつかの実施形態において、脂質成分の膜は、例えば、参照によってその内容を本明細書に組み入れる米国特許第５，２６２，５６４号に記載のように、薬物の水溶液で水和されて、薬物をカプセル化する脂質層を形成する。
【０２４８】
ＳＨＰ２阻害剤はまた、開示された化合物が結合した個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達することができる。ＳＨＰ２阻害剤はまた、標的化可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと結合し得る。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド－フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパンアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含み得る。さらに、ＳＨＰ２阻害剤は、薬物の制御放出の達成に有用なクラスの生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに結合し得る。一実施形態において、開示された化合物は、ポリマー、例えばポリカルボン酸ポリマー、またはポリアクリレートに共有結合的に結合していない。
【０２４９】
非経口注射剤投与は、一般に、皮下、筋肉内、または静脈内注射および注入に使用される。注射剤は、液体溶液もしくは懸濁液として、または注射前に液体に溶解するのに好適な固体形態として、従来の形態で調製することができる。
【０２５０】
医薬製剤
本発明の別の態様は、ＳＨＰ２阻害剤（単独で、または本開示による別の治療薬剤と組み合わせて）と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。薬学的に許容される担体は、賦形剤、希釈剤、または界面活性剤をさらに含み得る。
【０２５１】
したがって、本開示は、本明細書において開示された方法、例えばＳＨＰ２単剤療法に使用するための、１つまたはそれ以上のＳＨＰ２阻害剤を含む組成物（例えば医薬組成物）を提供する。そのような組成物は、ＳＨＰ２阻害剤と、例えば１つまたはそれ以上の担体、賦形剤、希釈剤、および／または界面活性剤とを含み得る。
【０２５２】
本開示は、本明細書において開示された方法、例えばＳＨＰ２併用療法に使用するための、１つまたはそれ以上のＳＨＰ２阻害剤と、１つまたはそれ以上の追加の治療薬剤とを含む組成物（例えば医薬組成物）を提供する。そのような組成物は、ＳＨＰ２阻害剤と、追加の治療薬剤（例えば、ＴＫＩ、ＭＡＰＫ経路阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤）と、例えば１つまたはそれ以上の担体、賦形剤、希釈剤、および／または界面活性剤とを含み得る。
【０２５３】
本開示は、本明細書において開示された方法、例えばＳＨＰ２併用療法に使用するための、１つまたはそれ以上のＳＨＰ２阻害剤と、１つまたはそれ以上のＭＥＫ阻害剤とを含む組成物（例えば医薬組成物）を提供する。そのような組成物は、ＳＨＰ２阻害剤と、ＭＥＫ阻害剤と、例えば１つまたはそれ以上の担体、賦形剤、希釈剤、および／または界面活性剤とを含み得る。そのような組成物は、ＳＨＰ２阻害剤と、ＭＥＫ阻害剤と、例えば１つまたはそれ以上の担体、賦形剤、希釈剤、および／または界面活性剤とから本質的になり得る。そのような組成物は、ＳＨＰ２阻害剤と、ＭＥＫ阻害剤と、例えば１つまたは

それ以上の担体、賦形剤、希釈剤、および／または界面活性剤とからなり得る。例えば、本開示の組成物の１つの限定されない例は、（ａ）ＳＨＰ２阻害剤と；（ｂ）トラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２）；セルメチニブ（ＡＺＤ６２４４）；コビメチニブ（ＧＤＣ－０９７３／ＸＬ５８１）、ビニメチニブ、ベムラフェニブ、ピマセルチブ、ＴＡＫ７３３、ＲＯ４９８７６５５（ＣＨ４９８７６５５）；ＣＩ－１０４０；ＰＤ－０３２５９０１；レファメチニブ（ＲＤＥＡ１１９／ＢＡＹ８６－９７６６）；ＲＯ５１２６７６６、ＡＺＤ８３３０（ＡＲＲＹ－４２４７０４／ＡＲＲＹ－７０４）；およびＧＳＫ１１２０２１２のうちの１つまたはそれ以上から選択されるＭＥＫ阻害剤と；（ｃ）１つまたはそれ以上の担体、賦形剤、希釈剤、および／または界面活性剤とを含み得る、それらから本質的になり得る、またはそれらからなり得る。本開示の組成物の別の限定されない例は、（ａ）ＭＥＫ阻害剤と；（ｂ）（ｉ）ＲＭＣ－３９４３；（ｉｉ）ＲＭＣ－４５５０；（ｉｉｉ）ＳＨＰ０９９；（ｉｖ）本明細書に開示された式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式Ｉ－Ｖ１、式Ｉ－Ｖ２、式Ｉ－Ｗ、式Ｉ－Ｘ、式Ｉ－Ｙ、式Ｉ－Ｚ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＩＶ－Ｘ、式ＩＶ－Ｙ、式ＩＶ－Ｚ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、および式Ｘのいずれか１つのＳＨＰ２阻害剤化合物；（ｖ）ＴＮＯ１５５；（ｖｉ）本明細書に開示された表１からの化合物；（ｖｉｉ）本明細書に開示された表２からの化合物、（ｖｉｉｉ）ＲＬＹ－１９７１；ならびに（ｉｘ）それらの組合せから選択されるＳＨＰ２阻害剤と；（ｃ）１つまたはそれ以上の担体、賦形剤、希釈剤、および／または界面活性剤とを含み得る、それらから本質的になり得る、またはそれらからなり得る。

【０２５４】

組成物は、従来の混合、造粒またはコーティング方法のそれぞれに従って調製することができ、本発明の医薬組成物は、重量または体積で約０．１％～約９９％、約５％～約９０％、または約１％～約２０％の開示された治療薬剤を含有し得る。したがって、そのような組成物は、重量または体積で約０．１％～約９９％、約５％～約９０％、または約１％～約２０％のＳＨＰ２阻害剤を含有し得る。組成物は、重量または体積で約０．１％～約９９％、約５％～約９０％、または約１％～約２０％の表１に列挙されたＳＨＰ２阻害剤化合物を含有し得る。組成物は、重量または体積で約０．１％～約９９％、約５％～約９０％、または約１％～約２０％の表２に列挙されたＳＨＰ２阻害剤化合物を含有し得る。組成物は、重量または体積で約０．１％～約９９％、約５％～約９０％、または約１％～約２０％の２つ以上のＳＨＰ２阻害剤の組合せ、例えば、ＳＨＰ２阻害剤および重量または体積が同じまたは異なり得る１つまたはそれ以上の追加のＳＨＰ２阻害剤を含み得る。

【０２５５】

開示された化合物を利用した投薬レジメンは、患者の種類、人種、年齢、体重、性別および医学的状態；処置される状態の重症度；投与経路；患者の腎機能または肝機能；ならびに使用される具体的な開示された化合物を含む、様々な要因に従って選択される。当技術分野の通常の技術を有する医師または獣医師は、状態の進行を防止する、打ち消すまたは停止するのに必要な薬物の有効量を容易に決定および処方することができる。

【０２５６】

ＳＨＰ２阻害剤の有効投薬量は、示された効果のために使用される場合、状態を処置するために必要な約０．５ｍｇ～約５０００ｍｇの範囲である。ｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏでの使用のための組成物は、約０．５、５、２０、５０、７５、１００、１５０、２５０、５００、７５０、１０００、１２５０、２５００、３５００、もしくは５０００ｍｇの開示された化合物、または用量の列挙における１つの量から別の量までの範囲内の開示された化合物を含有し得る。一実施形態において、組成物は、刻みを付けることができる錠剤の形態である。

【０２５７】

キット

本開示は、ＳＨＰ２阻害剤、１つまたはそれ以上の担体、賦形剤、希釈剤および／または界面活性剤により疾患または障害を処置するためのキット、ならびに対象からのサンプ

ル（例えば腫瘍サンプル）がＳＨＰ２処置に感受性である可能性があるか否かを決定するための手段を提供する。いくつかの実施形態において、決定するための手段は、サンプルがＲＴＫ融合を含むか否かを決定するための手段を含む。いくつかの実施形態において、決定するための手段は、サンプルがＭＡＰＫ経路を活性化するＲＴＫ融合を含むか否かを決定するための手段を含む。いくつかの実施形態において、決定するための手段は、サンプルが本明細書に記載のＲＴＫ融合突然変異のいずれかを含むか否かを決定するための手段を含む。そのような手段は、これらに限定されないが、直接的配列決定、および、例えば参照によってその全体を本明細書に組み入れるＤｏｍａｇａｌａら、Ｐｏｌ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ ３：１４５～１６４（２０１２）に記載のように、高感度診断アッセイ（ＣＥ－ＩＶＤマーク付き）の利用を含み、これにはＴｈｅｒａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）ＰＣＲ；ＡｍｏｙＤｘ；ＰＮＡＣｌａｍｐ；ＲｅａｌＱｕａｌｉｔｙ；ＥｎｔｒｏＧｅｎ；ＬｉｇｈｔＭｉｘ；ＳｔｒｉｐＡｓｓａｙ（登録商標）；Ｈｙｂｃｅｌｌ ｐｌｅｘＡ；Ｄｅｖｙｓｅｒ；Ｓｕｒｖｅｙｏｒ；Ｃｏｂａｓ；およびＴｈｅｒａＳｃｒｅｅｎ Ｐｙｒｏが含まれる。いくつかの実施形態において、決定するための手段は、本明細書に記載のＲＴＫ融合突然変異を含むサンプルがＭＡＰＫ経路を活性化するか否かを決定するための手段を含む。したがって、手段は、免疫ブロット法；免疫蛍光法；またはＥＬＩＳＡであってもよい。

【０２５８】

ｐＥＲＫアッセイ

ＲＭＣ－４６３０によるＳＨＰ２阻害は、ｉｎ ｖｉｔｒｏでＥＲＫリン酸化（ｐＥＲＫ）および増殖を阻害する。ｐＥＲＫの阻害は、本開示のＳＨＰ２阻害剤による処置の有効性を監視または決定するアッセイとして使用することができる。

【０２５９】

理論に束縛されることを望まないが、ＳＨＰは、ビス－チロシル－リン酸化ペプチドのそのＳｒｃ相同性２（ＳＨ２）ドメインへの結合を介してアロステリックに活性化することができる。後の活性化工程は、ＳＨＰ２の自己阻害界面の解放をもたらし、これが一方でＳＨＰ２タンパク質チロシンホスファターゼ（ＰＴＰ）を活性化し、基質認識および反応触媒に利用可能にする。迅速な蛍光アッセイ形式で、代替基質ＤｉＦＭＵＰを使用してＳＨＰ２の触媒活性を監視した。

【０２６０】

平底で非結合表面を有する９６ウェル黒色ポリスチレンプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ番号３６５０）において、１００μＬの最終反応体積、および５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．２、１００ｍＭ ＮａＣｌ、０．５ｍＭ ＥＤＴＡ、０．０５％ Ｐ－２０、１ｍＭ ＤＴＴのアッセイ緩衝液条件を使用して、室温でホスファターゼ反応を行った。

【０２６１】

０．２ｎＭのＳＨＰ２を０．５μＭの活性化ペプチド１（配列：H_2N－ＬＮ（ｐＹ）ＩＤＬＤＬＶ（ｄＰＥＧ８）ＬＳＴ（ｐＹ）ＡＳＩＮＦＱＫ－アミド）（配列番号１）または活性化ペプチド２（配列：H_2N－ＬＮ（ｐＹ）ＡＱＬＷＨＡ（ｄＰＥＧ８）ＬＴＩ（ｐＹ）ＡＴＩＲＲＦ－アミド）（配列番号２）と共にインキュベートしたアッセイを使用して、ＲＭＣ－４６３０によるＳＨＰ２の阻害を監視した。２５℃で３０～６０分のインキュベーション後、代替基質ＤｉＦＭＵＰ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号Ｄ６５６７）を反応に添加し、マイクロプレートリーダー（Ｅｎｖｉｓｉｏｎ、Ｐｅｒｋｉｎ－ＥｌｍｅｒまたはＳｐｅｃｔｒａｍａｘ Ｍ５、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用した動力学的読み出しにより活性を決定した。励起および発光波長は、それぞれ３４０ｎｍおよび４５０ｎｍであった。データの直線フィッティングから初期速度を決定し、対照に基づく正規化による正規化IC_{50}回帰曲線フィッティングを用いて阻害剤用量応答曲線を分析した。この例示的な限定されないプロトコルを使用して、ＲＭＣ－４６３０を含む本開示のＳＨＰ２阻害剤によるＳＨＰ２阻害を決定することができる。

【０２６２】

方法および定義

本開示の方法の実践は、別段に指定されない限り、細胞培養、分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学および免疫学の技術を採用することができ、それらは、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、第３版（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、２００１）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ；Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｐ．Ｈｅｒｄｅｗｉｊｎ編、２００４）；Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ）編、１９８７）；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｄ．Ｍ．Ｗｅｉｒ & Ｃ．Ｃ．Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ編）；Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ Ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ（Ｊ．Ｍ．Ｍｉｌｌｅｒ & Ｍ．Ｐ．Ｃａｌｏｓ編、１９８７）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌら編、１９８７）；ＰＣＲ：Ｔｈｅ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｃｈａｉｎ Ｒｅａｃｔｉｏｎ（Ｍｕｌｌｉｓら編、１９９４）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｊ．Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎら編、１９９１）；Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９９）；Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｂ．Ｄｅｔｒｉｃｋ、Ｎ．Ｒ．Ｒｏｓｅ、およびＪ．Ｄ．Ｆｏｌｄｓ編、２００６）；Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ（Ｊ．Ｐｏｕｎｄ編、２００３）；Ｌａｂ Ｍａｎｕａｌ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ａ．ＮｉｇａｍおよびＡ．Ａｙｙａｇａｒｉ編、２００７）；Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍａｎｕａｌ：Ｔｈｅ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｓｏｕｒｃｅｂｏｏｋ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ（Ｉｖａｎ Ｌｅｆｋｏｖｉｔｓ編、１９９６）；Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｅ．ＨａｒｌｏｗおよびＤ．Ｌａｎｅ編、１９８８）等のような文献中で少なくとも１つの実施形態において説明されている。

【０２６３】

別段に定義されていない限り、本明細書で使用されている技術的および科学的用語は全て、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または等価のいかなる方法および材料も、本発明の実践または試験に使用することができるが、特定の方法および材料が説明される。本発明の目的において、以下の用語が下に定義される。

【０２６４】

「ａ」および「ａｎ」という冠詞は、本開示において、その冠詞の文法的目的語の１つまたは２つ以上（すなわち少なくとも１つ）を指すように使用される。例えば、「要素（ａｎ ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つの要素または２つ以上の要素を意味する。

【０２６５】

「および／または」という用語は、本開示において、別段に指定されない限り「および」または「または」を意味するように使用される。

【０２６６】

「場合による」または「場合により」とは、次いで説明される事象または状況が生じても生じなくてもよいことを意味し、またその説明が、事象または状況が生じる場合および生じない場合を含むことを意味する。例えば、「場合により置換されたアリール」は、本明細書で定義されるように「アリール」および「置換アリール」の両方を包含する。１つまたはそれ以上の置換基を含む任意の基に関して、そのような基は、立体的に非現実的である、合成的に実現不可能である、および／または本質的に不安定である任意の置換または置換パターンを導入することを意図しないことが、当業者には理解されるだろう。

【０２６７】

「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、本開示で使用される

場合、開示された化合物もしくは開示された化合物の薬学的に許容される塩もしくは組成物を対象に直接投与すること、または化合物もしくは化合物の薬学的に許容される塩もしくは組成物のプロドラッグ誘導体もしくは類似体を対象に投与することを指し、それらは対象の体内に等しい量の活性化合物を形成し得る。

【０２６８】

「サンプル」または「生体サンプル」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の分子の存在量または活性について試験することができる対象、例えば人間対象または患者から得られたサンプルを指す。サンプルは、これらに限定されないが、生検試料、組織、細胞、口腔内綿棒サンプル、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液、涙、胸水等を含む体液を含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法における使用に好適なサンプルは、遺伝物質、例えばゲノムＤＮＡ（ｇＤＮＡ）を含有する。いくつかの実施形態において、サンプルは、ヌクレオチド、例えばＲＮＡ（例えばｍＲＮＡ）またはｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含有する。いくつかの実施形態において、サンプルは、タンパク質を含有する。サンプルを得る、処理する、および分析するための方法および試薬は、当技術分野において知られている。サンプルは、検出工程の前にさらに処理することができる。例えば、細胞または組織サンプル中のＤＮＡまたはタンパク質を、サンプルの他の成分から分離することができる。サンプルを濃縮および／または精製して、ＤＮＡおよび／またはタンパク質を単離することができる。細胞は、当技術分野において知られている標準的技術を使用して生体サンプルから採取することができる。例えば、細胞は、細胞サンプルを遠心分離し、ペレット化した細胞を再懸濁させることにより採取することができる。細胞は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）のような緩衝溶液中に再懸濁させることができる。細胞懸濁液を遠心分離して細胞ペレットを得た後、細胞を溶解してＤＮＡ、例えばゲノムＤＮＡおよび／またはタンパク質を抽出することができる。任意の種類のさらなる処理に供されたものを含む、対象から得られた全てのサンプルは、対象から得られたものと見なされる。

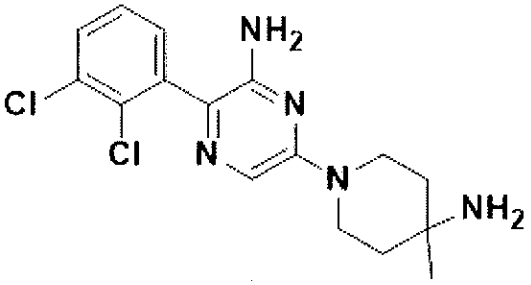
【０２６９】

「担体」という用語は、本開示で使用される場合、担体、賦形剤、および希釈剤を包含し、対象の１つの器官または体の一部から別の器官または体の一部への医薬品の運搬または輸送に関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料のような材料、組成物またはビヒクルを意味する。

【０２７０】

ＳＨＰ０９９という用語は、以下の構造を有するＳＨＰ２阻害剤を指す：

【化４３】



【０２７１】

「障害」という用語は、本開示において、別段に指定されない限り、疾患、状態または病気という用語を意味するように使用され、またそれらの用語と同義的に使用される。

【０２７２】

「有効量」は、化合物に関連して使用される場合、所望の応答を惹起するのに必要な化合物、例えばＳＨＰ２阻害剤の量である。いくつかの実施形態において、所望の応答は、例えば対象における生物学的応答である。いくつかの実施形態において、化合物（例えば

ＳＨＰ２阻害剤）は、対象に生物学的応答をもたらすための有効量で対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、有効量は、「治療有効量」である。

【０２７３】

「阻害剤」という用語は、生体分子（例えば、タンパク質、核酸）が反応を完了または開始するのを防止する化合物を意味する。阻害剤は、競合的、非競合的または不競合的手段により反応を阻害し得る。例示的な阻害剤は、これらに限定されないが、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、タンパク質、タンパク質模倣物、ペプチド、ペプチド模倣物、抗体、小分子、化学物質、例えばシグナル伝達に関与する酵素、受容体または他のタンパク質の結合部位を模倣する類似体、治療薬剤、医薬組成物、薬物、およびそれらの組合せを含む。いくつかの実施形態において、阻害剤は、これらに限定されないが、細胞内の機能性タンパク質の量を低減するｓｉＲＮＡを含む核酸分子であってもよい。したがって、特定のタンパク質、例えばＳＨＰ２を「阻害することができる」と言われる化合物は、任意のそのような阻害剤を含む。

【０２７４】

「阻害すること」という用語またはその任意の変化形は、所望の結果を達成するための任意の測定可能な減少または完全な阻害を含む。例えば、通常と比較して活性（例えばＳＨＰ２活性）の約、最大で約、または少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％もしくはそれ以上の減少、またはそこから誘導可能な任意の範囲の低減があり得る。

【０２７５】

「アロステリックＳＨＰ２阻害剤」という用語は、酵素の活性部位以外の部位でのＳＨＰ２への結合を介してＳＨＰ２を阻害することができる小分子化合物を意味する。本明細書において開示される例示的なアロステリックＳＨＰ２阻害剤は、限定されないが、（ｉ）ＲＭＣ－３９４３；（ｉｉ）ＲＭＣ－４５５０；（ｉｉｉ）ＳＨＰ０９９；（ｉｖ）本明細書に開示された式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式Ｉ－Ｖ１、式Ｉ－Ｖ２、式Ｉ－Ｗ、式Ｉ－Ｘ、式Ｉ－Ｙ、式Ｉ－Ｚ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＩＶ－Ｘ、式ＩＶ－Ｙ、式ＩＶ－Ｚ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、および式Ｘのいずれか１つのアロステリックＳＨＰ２阻害剤化合物；（ｖ）ＴＮＯ１５５、（ｖｉ）ＪＡＢ－３０６８、（ｖｉｉ）本明細書に開示された表１からの化合物；（ｖｉｉｉ）本明細書に開示された表２からの化合物；（ｉｘ）ＲＬＹ－１９７１；または（ｘ）それらの組合せを含む。

【０２７６】

「突然変異」という用語は、本明細書で使用される場合、変化した核酸またはポリペプチドをもたらす核酸および／またはポリペプチドの任意の改変を示す。「突然変異」という用語は、例えば、遺伝子のタンパク質コード領域内に生じる変化、ならびにこれらに限定されないが調節またはプロモーター配列のようなタンパク質コード配列外の領域における変化、ならびに増幅および／または染色体切断もしくは転座を含む、ポリヌクレオチドにおける単一または複数の残基の点突然変異、欠失または挿入を含み得る。

【０２７７】

「患者」または「対象」は、哺乳動物、例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、またはサル、チンパンジー、ヒヒもしくはアカゲザルのような非ヒト霊長類である。

【０２７８】

対象に関連する「防止する」または「防止すること」という用語は、疾患または障害が対象を苦しめるのを防ぐことを指す。防止することは、予防的処置を含む。例えば、予防することは、対象が疾患に苦しめられる前に本明細書に開示された化合物を対象に投与することを含むことができ、投与は、対象が疾患に苦しめられるのを防ぐ。

【０２７９】

治療薬剤、例えばＳＨＰ２阻害剤を「対象に提供すること」という用語は、そのような薬剤を投与することを含む。

【０２８０】
「ＲＡＳ経路」および「ＲＡＳ／ＭＡＰＫ経路」という用語は、本明細書において、ＲＡＳ（およびその様々なアイソフォームおよびアロタイプ）の活性化が、細胞の増殖、活性化、分化、動員、および他の機能的特性を決定付ける様々な細胞エフェクター事象を駆動する中心的事象である、様々な細胞表面成長因子受容体の下流のシグナル伝達カスケードを指すように同義的に使用される。ＳＨＰ２は、成長因子受容体からＲＡＳ活性化／不活性化サイクルに陽性シグナルを伝達し、これは、ＧＴＰをＲＡＳにロードして機能的に活性なＧＴＰ結合ＲＡＳおよびＧＴＰからＧＤＰへの変換によりシグナルの停止を促進するＧＴＰ加速タンパク質（ＮＦ１のようなＧＡＰ）を生成するグアニンヌクレオチド交換因子（ＳＯＳ１のようなＧＥＦ）により調整される。このサイクルにより生成されるＧＴＰ結合ＲＡＳは、必須の陽性シグナルを、ＲＡＦおよびＭＡＰキナーゼを含む一連のセリン／トレオニンキナーゼに伝達し、そこから様々な細胞エフェクター機能に追加のシグナルを発する。
【０２８１】
「ＳＨＰ２」という用語は、「Ｓｒｃ相同性２ドメイン含有タンパク質チロシンホスファターゼ２」を意味し、ＳＨ－ＰＴＰ２、ＳＨ－ＰＴＰ３、Ｓｙｐ、ＰＴＰ１Ｄ、ＰＴＰ２Ｃ、ＳＡＰ－２またはＰＴＰＮ１１としても知られる。本開示におけるＳＨＰ２突然変異の番号付けは、同じく本明細書に提供されるＵｎｉｐｒｏｔ　Ｉｓｏｆｏｒｍ　２（受託番号Ｑ０６１２４－２）に従う：

1 MTSRRWFHPN ITGVEAENLL LTRGVDGSFL ARPSKSNPGD FTLSVRRNGA
VTHIKIQNTG
61 DYYDLYGGEK FATLAELVQY YMEHHGQLKE KNGDVIELKY PLNCADPTSE
RWFHGHLSGK
121 EAEKLLTEKG KHGSFLVRES QSHPGDFVLS VRTGDDKGES NDGKSKVTHV
MIRCQELKYD
181 VGGGERFDSL TDLVEHYKKN PMVETLGTVL QLKQPLNTTR INAAEIESRV
RELSKLAETT
241 DKVKQGFWEE FETLQQQECK LLYSRKEGQR QENKNKNRYK NILPFDHTRV
VLHDGDPNEP
301 VSDYINANII MPEFETKCNN SKPKKSYIAT QGCLQNTVND FWRMVFQENS
RVIVMTTKEV
361 ERGKSKCVKY WPDEYALKEY GVMRVRNVKE SAAHDYTLRE LKLSKVGQG
N TERTVWQYHF
421 RTWPDHGVPS DPGGVLDFLE EVHHKQESIM DAGPVVVHCS AGIGRTGTFI
VIDILIDIIR
481 EKGVDCDIDV PKTIQMVRSQ RSGMVQTEAQ YRFIYMAVQH YIETLQRRIE
EEQKSKRKGH
541 EYTNIKYSLA DQTSGDQSPL PPCTPTPPCA EMREDSARVY ENVGLMQQQK
SFR

【０２８２】
「治療薬剤」は、疾患または障害を処置することができる任意の物質、例えば化合物または組成物である。いくつかの実施形態において、本開示に関連して有用な治療薬剤は、限定されないが、ＳＨＰ２阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＲＴＫ阻害剤（ＴＫＩ）、およびがん化学療法剤を含む。
【０２８３】
「治療有効量」および「治療用量」という用語は、本明細書において、本明細書に記載のような対象における疾患または障害を処置するために対象に投与した後に効果的な、化合物、例えばＳＨＰ２阻害剤の量を指すように同義的に使用される。
【０２８４】
「予防有効量」という用語は、本明細書において、本明細書に記載のような対象におけ

る疾患または障害の発症を防止するまたは遅延させるために対象に投与した後に効果的な、化合物、例えばＳＨＰ２阻害剤の量を指すように使用される。

【０２８５】

対象に関連する「処置」または「処置すること」という用語は、対象の疾患または障害の少なくとも１つの症状、病状またはマーカーを、直接的に、または別の処置の効果を高めることにより改善することを指す。処置することは、障害を治癒すること、改善すること、または少なくとも部分的に向上させることを含み、処置されている疾患または状態の１つまたはそれ以上の測定可能なマーカーの僅かな変化または改善も含み得る。「処置」または「処置すること」は、疾患もしくは状態、またはそれに関連する症状の完全な根絶または治癒を示すとは限らない。この処置を受ける対象は、それを必要とする任意の対象である。臨床的改善の例示的なマーカーは、当業者には明らかであろう。

【０２８６】

本明細書において参照される、または任意の出願データシートに列挙される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、ＰＣＴ特許出願、ＰＣＴ特許出願公開、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は全て、参照によってそれらの全体を本明細書に組み入れる。本発明の特定の実施形態が例示目的で本明細書に記載されているが、本発明の趣旨および範囲から逸脱せずに様々な修正を行うことができることが、上記から理解されるであろう。

【０２８７】

任意の相互参照されるまたは関連する特許または出願を含む、本明細書において引用される全ての文献は、明示的に除外されるかまたは別様に限定されない限り、参照によってその全体を本明細書に組み入れる。いかなる文献の引用も、それが本明細書において開示もしくは請求される任意の発明に関して先行技術であること、またはそれが単独で、もしくは任意の他の参考文献と組み合わせて、任意のそのような発明を教示、示唆もしくは開示することを認めるものではない。さらに、本書における用語の任意の意味または定義が、参照によって組み入れる文献における同じ用語の任意の意味または定義と矛盾する場合には、本書においてその用語に割り当てられた意味または定義が優先する。

【０２８８】

本開示の特定の実施形態が例示および説明されているが、本開示の趣旨および範囲から逸脱せずに様々な他の変更および修正を行うことができる。添付の特許請求の範囲は、本開示の範囲内の全てのそのような変更および修正を含む。

【実施例】

【０２８９】

本明細書において開示される本発明をより効率的に理解することができるように、以下に実施例を示す。これらの実施例は例示のみを目的とし、いかなる様式でも本発明を限定するように解釈されないことが理解されるべきである。これらの実施例を通して、分子クローニング反応、および他の標準的な組換えＤＮＡ技術は、別段に示されない限り、市販の試薬を用いて、Ｍａｎｉａｔｉｓら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ － Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、第２版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ（１９８９）に記載の方法に従って行った。

【実施例１】

【０２９０】

ＲＭＣ－４６３０を使用した臨床データ

ＲＭＣ－４６３０フェーズ１／２プログラムは、２つの臨床試験を含む。ＲＭＣ－４６３０－０１、単剤ＲＭＣ－４６３０－０２としてのＲＭＣ－４６３０のフェーズ１用量漸増試験、ＭＥＫ阻害剤コビメチニブ（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））と組み合わせたＲＭＣ－４６３０のフェーズ１ｂ／２試験。本開示は、ＲＭＣ－４６３０－０１試験およびＲＭＣ－４６３０－０２試験の両方からの臨床データを提供する。

【０２９１】

進行した固形腫瘍を有する患者における単剤ＲＭＣ－４６３０のＲＭＣ－４６３０－０

１試験。ＲＭＣ－４６３０－０１は、単剤としてのＲＭＣ－４６３０の安全性、薬物動態および薬力学的効果を評価する、毎日投薬および週２回投薬の２つの異なる用量投与スケジュールでの進行した腫瘍を有する患者におけるフェーズ１用量漸増試験である。ＲＡＳ－ＭＡＰＫ経路における突然変異を保有する腫瘍を有する患者での抗腫瘍活性もまた評価される。

【０２９２】

ＲＭＣ－４６３０－０１試験は、まず、毎日投薬スケジュールおよび断続的投薬スケジュール（毎週Ｄ１、Ｄ４）の２つの異なるスケジュールを評価するように設計された。断続的スケジュールは、断続的標的適用範囲を達成することを意図し、これは、前臨床モデルにおいて、同様または優れた活性ならびにより良好な忍容性に関連していた。

【０２９３】

最後のデータカットオフで、６３人の患者が試験薬物を受け、安全性について評価可能であった：１４人が断続的スケジュール、４９人が毎日のスケジュールであった。毎日投薬スケジュールでは用量漸増は完了した。用量漸増は、断続的スケジュールを使用して継続する。予備データは、断続的スケジュールがＲＭＣ－４６３０の特定のスケジュールであることを示唆している。断続的スケジュールで処置された患者の安全性、忍容性およびＰＫデータは、ここでは毎日のスケジュールで処置された患者とは別個に提供されている。

【０２９４】

断続的スケジュールのＲＭＣ－４６３０中間的安全性および忍容性。Ｄ１、Ｄ４スケジュールで投薬された１４人の患者を、追跡調査（中央値は２カ月）後に安全性について評価した。人工統計学的情報を、図１０に示す。

【０２９５】

新規安全性プロファイルは、浮腫、赤血球産生の低下（低いヘモグロビン濃度および既存の貧血の悪化）、血小板産生の低下（血小板減少症）、高血圧および疲労を含む、ＳＨＰ２、ひいてはＲＡＳシグナル伝達カスケードに対する薬物候補の機構的効果と一致している。この安全性プロファイルは、この経路の他の周知の阻害剤の非臨床試験および臨床試験からおおまかに予測可能であった。患者の１５％超に生じる処置に関連する緊急の有害事象（ＡＥ）を、図１１に示す。このスケジュールでは、関連するグレード４またはグレード５のＡＥは報告されなかった。グレード３の腹部膨満で入院した、週２回２００ｍｇを受けた膵臓がんの患者では、１つの関連するＳＡＥが報告され、患者が試験を中止してホスピスケアに移された時点ではＡＥは解消されていなかった。

【０２９６】

断続的スケジュールでのＲＭＣ－４６３０薬物動態。Ｄ１、Ｄ４スケジュールでの投薬後のＲＭＣ－４６３０の薬物動態プロファイルを、図１２および図１３に示す。患者への経口投与後のＲＭＣ－４６３０の血漿レベルは、ラットおよびイヌにおける前臨床試験から予測されたものと類似していた。１日目から１５日目までの蓄積は観察されなかった。両方の用量レベルでの血漿曝露は、前臨床モデルから生物学的に活性であると推測される範囲内であった。１４０ｍｇの単一用量後、ＲＭＣ－４６３０の血漿濃度はｐＥＲＫのｉｎ ｖｉｖｏ EC_{50}超を７２時間維持する。ＲＭＣ－４６３０の半減期は２５時間と推定される。

【０２９７】

毎日のスケジュールによるＲＭＣ－４６３０の中間的安全性および忍容性。４９人の患者を、毎日のスケジュールで処置した。追跡調査の中央値は２カ月である（１～１４カ月の範囲）。人工統計学的情報を、図１４に示す。

【０２９８】

毎日の投薬は、断続的スケジュールよりも頻繁で重度のＡＥに関連していた。断続的スケジュールと同様に、毎日投薬スケジュールからの新規安全性プロファイルは、ＳＨＰ２およびＲＡＳシグナル伝達経路に対する薬物の機構的効果と一致している。毎日の投薬における最大忍容用量（ＭＴＤ）は、正式には決定されていないが、用量漸増は、すでに評

価された１日８０ｍｇのレベルを超えて継続されない。このスケジュールでのさらなる進展を追及するならば、この毎日のスケジュールでの推奨されるフェーズ２用量は６０ｍｇの範囲内であろう。

【０２９９】

関連するグレード３およびグレード４のＡＥを、図１５に示す。「標的外」効果に一致する毒性は報告されていない。ＲＭＣ－４６３０の毎日の投与に起因する死亡（グレード５のＡＥ）はない。アラニントランスアミナーゼおよびアスパラギン酸トランスアミナーゼのような肝酵素の増加が、全てのグレードで観察された。これらは、毎日のスケジュールで処置された患者のそれぞれ１０％または１６％において、ＲＭＣ－４６３０に完全または部分的に起因している。２人の患者（４％）において、アラニントランスアミナーゼまたはアスパラギン酸トランスアミナーゼの増加は、グレード３またはグレード４であった。

【０３００】

毎日のスケジュールで処置された８人の患者（１６％）は、処置を行う治験責任医師によりＲＭＣ－４６３０に部分的に起因するとされる、肺または呼吸器系に関わる毒性を経験した。これらは一般に、中等度または軽度であった。グレード４の呼吸不全の２つの追加的な場合を、重度の有害事象（ＳＡＥ）の説明において以下でより詳細に説明する。ＲＭＣ－４６３０で処置された対象における免疫系の全身的活性化の証拠はほとんどない。肺炎の報告はない。心臓、脳、腎臓のような他の重要な器官に関わる関連する有害事象は、一般的ではなく軽度から中等度の重症度であるか、または報告されていない。

【０３０１】

スポンサーにより評価されるように、おそらくまたは十中八九試験薬物に関連すると考えられる重度の有害事象が３人（６％）に見られた（図１６）。治験責任医師が試験薬物との関連性を排除できないさらに３つのＳＡＥが生じたが、ＲＭＣ－４６３０による因果関係の証拠はなかったか、またはスポンサーにより可能性が低いと見なされた。肺に広範囲の腫瘍転移を有する１人の患者は、グレード４の息切れを発症し、入院して酸素による処置を受けた。患者が試験を中止した際に、有害事象は継続していた。発熱および感染性肺炎の放射線学的証拠を有する第２の患者は、グレード４の呼吸不全を発症し、酸素、全身的抗生物質およびコルチコステロイドによる処置を受けた。原因となるがんの進行により患者が死亡した際に、事象は継続していた。第３の患者では、グレード３のＱＴｃ延長の単一読み出しが見られた。この患者は、１日６０ｍｇのＲＭＣ－４６３０を受けていたが、読み出しの時点では３日間いかなる投薬も受けなかった。患者はＱＴｃ延長、原因となる全身性エリテマトーデスの既往歴を有しており、オンダンセトロンを服用していた。ＱＴｃはベースラインで延長した（グレード１）。ＱＴｃ延長の読み出しから５時間後、患者は正常なＱＴｃ間隔を示す２回の追跡ＥＣＧを有していた。

【０３０２】

毎日のスケジュールによるＲＭＣ－４６３０の薬物動態。毎日の投薬では、ＲＭＣ－４６３０の血漿濃度は２２日目までに定常状態に達した（図１７および１８）。全ての毎日用量レベルでの血液中のＲＭＣ－４６３０の血漿濃度は、腫瘍モデルにおけるｐＥＲＫのｉｎ　ｖｉｖｏ　EC_{50}よりも一貫して高かった。曝露は、用量の増加にほぼ比例して増加した。１日６０ｍｇの推定ＭＴＤでの２４時間の期間にわたるＲＭＣ－４６３０への全曝露は、１４．６ｕＭ．ｈｒであった。これは、動物モデルにおける抗腫瘍効果、特に腫瘍の静止を観察するために必要な曝露（６．４４ｕＭ．ｈｒ）の２倍超である。

【０３０３】

ＲＭＣ－４６３０の薬力学的効果、毎日および断続的スケジュールの比較。ＲＡＳシグナル伝達経路における重要なタンパク質でありＭＥＫの基質であるタンパク質ＥＲＫの活性化は、ＳＨＰ２阻害剤による経路活性の阻害の良好な代替である。ＥＲＫの活性化に対するＲＭＣ－４６３０の薬力学的効果を、ＲＭＣ－４６３０で処置されている患者の血液細胞において試験した。患者におけるこの種の力学的アッセイにおいて一般的である著しいアッセイ変動性および患者間変動性にもかかわらず、試験した全ての用量レベルにおい

て、末梢血液細胞での活性化ＥＲＫの阻害に有利な傾向が見られた。これらの効果は、ＲＭＣ－４６３０によるＳＨＰ２標的および下流ＲＡＳシグナル伝達への関与およびその阻害と一致している。

【０３０４】

ＲＭＣ－４６３０を受ける前および受けている間の腫瘍において、ＥＲＫのリン酸化を評価した（図７）。３つの場合において、ＲＭＣ－４６３０が定常状態である間、腫瘍における細胞質および核ＥＲＫのリン酸化の低減が見られた。１人の患者の腫瘍は、腫瘍ｐＥＲＫの低減を示さなかったが、この腫瘍は、処置前のサンプルでは非常にわずかなリン酸化を示し、第２の腫瘍生検の前の８日間、いかなるＲＭＣ－４６３０も受けていなかった。

【０３０５】

ＫＲＡＳ^{G12C}を保有する腫瘍を有する７人の患者において、試験前、および試験時少なくとも１回、循環ＫＲＡＳ^{G12C}腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）の対立遺伝子負荷を評価した（図１９）。試験前、７人の患者のうち４人にＫＲＡＳ^{G12C} ＤＮＡが検出された。最も良好な応答としてＰＲまたはＳＤを示した３人のＮＳＣＬＣ患者では、循環ＫＲＡＳ^{G12C}の低減が見られた。ＰＤを有する１人の結腸癌患者では、ＫＲＡＳ^{G12C}の対立遺伝子頻度が増加した。

【０３０６】

毎日および断続的スケジュールでのＲＭＣ－４６３０の臨床活性の中間的証拠。ＫＲＡＳ突然変異ＮＳＣＬＣにおいて、ＲＭＣ－４６３０が単剤抗腫瘍活性を有する予備的証拠がある。１日６０ｍｇで処置されたＫＲＡＳ^{G12C} ＮＳＣＬＣを有する１人の患者ではＰＲが確認され、ＣＴ画像化により測定されるように腫瘍体積が４９％低減した。１４０ｍｇ Ｄ１、Ｄ４で処置されたＫＲＡＳ^{G12D}＋ＳＨＰ２^{V428M}を有する第２のＮＳＣＬＣ患者では、ＰＲは確認されなかった。これまでのところ、ＫＲＡＳ^{G12C} ＮＳＣＬＣを有する患者の疾患制御率（ＤＣＲ、ＰＲおよびＳＤの場合の最も良好な応答の合計）は、６／８（７５％）である。

【０３０７】

ＫＲＡＳ^{G12C} ＮＳＣＬＣを有する５人の患者は、標的病変の追跡ＣＴスキャンを受け、ＰＲまたはＳＤを有していた（図２０）；３人の患者は標的病変の追跡測定を報告していないが、そのうち１人はＳＤの最も良好な応答として記録され、２人はＰＤの最も良好な応答として記録された。ＫＲＡＳ突然変異ＮＳＣＬＣ疾患を有する全ての患者において、ＤＣＲはこれまでのところ１２／１８（６７％）である（図２１）。ＫＲＡＳ^{G12V} ＮＳＣＬＣを有する１人の患者は、１４カ月超の間処置を受けており、安定した疾患（腫瘍体積の約１５％の低減）を有する。ＮＳＣＬＣ以外の組織型では、最も良好な応答はこれまでのところＳＤである。

【０３０８】

進行した固形腫瘍を有する患者におけるコビメチニブ（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））と組み合わせたＲＭＣ－４６３０のＲＭＣ－４６３０－０２試験。ＲＭＣ－４６３０－０２は、ＲＡＳシグナル伝達経路において突然変異を保有する進行したがんを有する患者における、ＭＥＫ阻害剤コビメチニブと組み合わせたＲＭＣ－４６３０のフェーズ１ｂ／２用量漸増試験である。この試験は、さらなる臨床試験のための推奨されるフェーズ２用量およびスケジュールを決定するために、２つの異なる用量投与スケジュールでＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブの安全性、忍容性および薬物動態を評価する。まず、試験は、毎日のコビメチニブ（２１日オン、７日オフ）と共に週２回のＲＭＣ－４６３０（Ｄ１、Ｄ４）を評価する。第２のスケジュールにおいて、ＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブの両方を断続的に投薬する。抗腫瘍活性の予備的評価もまた行われている。

【０３０９】

最後のデータカットオフで、８人の患者が第１の用量レベルで試験医薬を受け、安全性に関して評価された。次に高い用量レベルへの用量漸増を行い、登録は継続中である。

【０３１０】

中間的安全性および忍容性。追跡調査（中央値は２カ月未満）後に、８人の患者を安全性について評価した。人工統計学的情報を、図２２に示す。

【０３１１】

新規安全性プロファイルは、浮腫、下痢および他の胃腸毒性、貧血ならびに発疹を含む、ＳＨＰ２阻害およびＭＥＫ阻害の両方の機構的効果と一致している。この安全性プロファイルは、両方の薬剤の単剤臨床試験からおおまかに予測可能である。

【０３１２】

処置に関連する緊急の有害事象（ＡＥ）を、図２３および図２４に列挙する。グレード４もしくはグレード５のＡＥ、または関連する重度のＡＥ（ＳＡＥ）は報告されていない。

【０３１３】

薬物動態。ＲＭＣ－４６３０およびコビメチニブの薬物動態プロファイルを、図２５および図２６に示す。ＲＭＣ－４６３０の血漿レベルは、前臨床腫瘍モデルにおいてｐＥＲＫ阻害の予測EC_{50}を継続的に上回っている。

【０３１４】

ＰＤおよび臨床活性。この試験では、３人の患者のみを有効性について評価した。報告の時点では、電子的データベースにおいて有効性データまたはｃｔＤＮＡデータは利用可能ではない。

【０３１５】

断続的スケジュールでの投薬後のＲＭＣ－４６３０の薬物動態プロファイルを、表３および図２７ａに示す。

【０３１６】

ＲＭＣ－４６３０の半減期中央値は、１４０ｍｇおよび２００ｍｇでの単一用量後、それぞれ約２８時間および３３時間であった。Ｄ１、Ｄ４投薬またはＤ１、Ｄ２投薬スケジュールでは、１日目から１５日目までの蓄積は観察されなかった。全用量における血漿曝露は、前臨床モデリングから良好に変換された。２００ｍｇ　Ｄ１、Ｄ２では、Ｃｍａｘ濃度は全般的に、「アポトーシス閾値」またはＲＭＣ－４６３０が最も良好に腫瘍細胞死を誘導し得る血漿濃度を表すと考えられるものより上であった（図２７ａ）。さらに、週の終わりに向かうトラフ濃度は、通常の組織回復に必要と考えられるものよりも下であった。これは、Ｄ１、Ｄ２スケジュールの改善された安全性／忍容性と一致している。代替のスケジュールでの最大忍容用量（１日６０ｍｇまたは１４０ｍｇ　Ｄ１、Ｄ４）と比較して、２００ｍｇ　Ｄ１、Ｄ２スケジュールの薬物動態プロファイルは、前臨床モデルにおける最適治療指数に関連するものに最も近いプロファイルを表すと思われる。

【０３１７】

図２７ｂは、図２７ａおよび表３からのデータから導出されたＲＭＣ－４６３０のピークおよびトラフ濃度での３つの忍容用量スケジュールでのＲＭＣ－４６３０薬物動態の概略図を示す。

【０３１８】

ＲＭＣ－４６３０の単剤活性もまた、ＮＦ１ＬＯＦ突然変異を保有する腫瘍を有する２人の患者において報告されている。低分化子宮癌肉腫を有する成人女性である１人の患者は、完全な応答を有していた。この患者は、２つのＮＦ１ＬＯＦ突然変異、ＰＯＬＥ（ＤＮＡ修復）突然変異、および極めて高い腫瘍突然変異負荷を保有する腫瘍を有すると診断された。患者は、ＲＭＣ－４６３０の開始前に２つの処置レジメンを受けていた。彼女は、ＲＭＣ－４６３０　２００ｍｇ　Ｄ１Ｄ４を開始し、その後胃腸毒性に起因して１４０ｍｇ　Ｄ１Ｄ４に低減した。２カ月の時点で、腫瘍寸法は１．７ｃｍから検出不能まで低減した。その後ＣＲが確認され、彼女は試験治療で５カ月ＣＲを維持した。

【０３１９】

共存するＮＦ１ＬＯＦおよびＫＲＡＳＧ１２Ｃを保有するＮＳＣＬＣを有する第２の患者は、腫瘍の縮小を有していた（図２８）。データは、ベースラインおよび少なくとも１回のベースライン後スキャンを有する参加者、または第１のベースライン後スキャンの前

に死亡した、もしくは臨床的進行を有していた参加者として定義される、有効性評価可能集団（Ｎ＝６）に対して示されている。第１のスキャン前に臨床ＰＤに起因して死亡した１人の患者（ＮＳＣＬＣ）は、この図には示されていない。ＮＦ１ＬＯＦは、ニューロフィブロミンタンパク質機能の喪失または大幅な低減であり、これはニューロフィブロミン１遺伝子における突然変異の性質から推定される。

【０３２０】

【表３】

表３：薬物動態－ RMC-4630-01 試験における断続的スケジュール。

試験	スケジュール	用量	サイクル/日	N(C_{max}/AUC)	PKパラメータ［平均 (CV%)］					
					C_{max}	中央 T_{max}（範囲）	AUC_{0-24}	平均蓄積（AUC_{0-24} 比）	AUC_{0-72}	中央 $t_{1/2}$（範囲）
					μM	h	μM*h		μM*h	H
マウス有効性	QD 定常状態	10 mg/kg			0.98		6.44		該当なし	該当なし
		20 mg/kg			3.4		11.7			
RMC-4630-01	週２回 (D1, D4)	140 mg	1/1	8/8	0.915 (50)	2 (1-8)	10.8 (35)		19.7 (31)	28 (23-33)
			1/15	8/8	0.935 (35)	2 (2-4)	14.0 (41)	1.3	該当なし	該当なし
		200 mg	1/1	18/18	1.38 (41)	2 (0.5-8)	17.5 (38)		39.0 (40)	33 (20-40)
			1/15	12/12	1.23 (32)	3 (1-24)	18.6 (31)	1.1	該当なし	該当なし
	週２回 (D1, D2)	200 mg	1/1	4/4	1.58 (45)	3 (2-4)*	13.9 (33)		該当なし	該当なし
			1/15	3/3	1.63 (25)	2 (2-2)	14.5 (18)	1.0	該当なし	該当なし

* Tmax 値は、200 mg (D1, D2) における D2 または D16 投薬後の時間であった

【図面】

【図１】

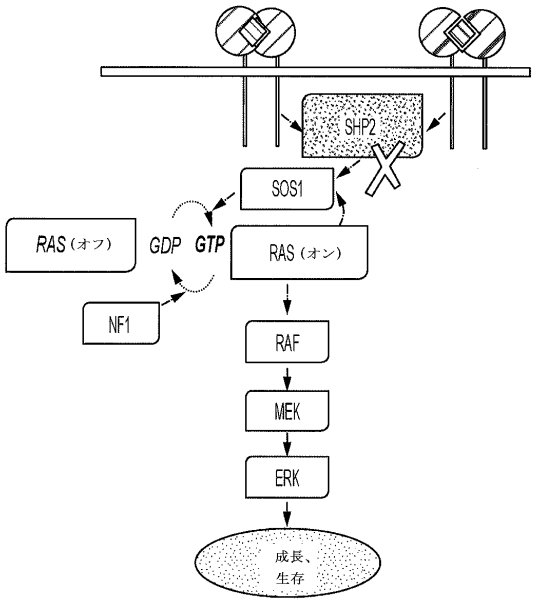


FIG. 1

【図２】

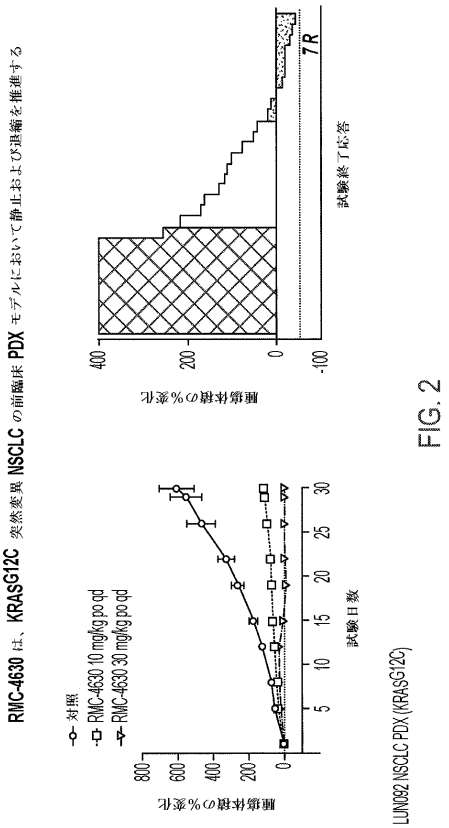


FIG. 2

【図３】

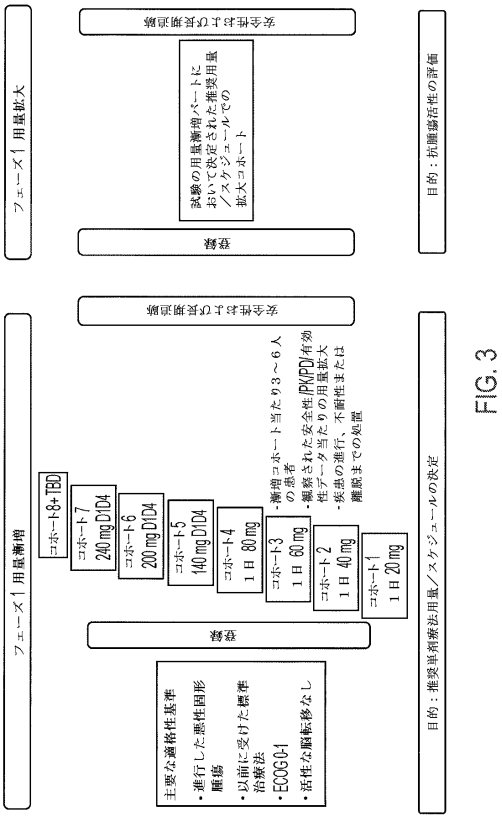


FIG. 3

【図４】

患者ベースライン特性

用量コホート	全て (N=63)
投薬された患者の数	63 (100%)
20 mg QD	12 (19%)
40 mg QD	13 (20.6%)
60 mg QD	18 (28.6%)
80 mg QD	6 (9.5%)
140 mg 断続的 D1, D4	8 (12.7%)
200 mg 断続的 D1, D4	6 (9.5%)

ベースライン特性	全て (N=63)
年齢、中央値（範囲）、年	64 (34-84)
男性 (%)	35 (55.6%)
がんの種類	
肺 (%)	29 (46%)
結腸および／または直腸 (%)	17 (27%)
その他 (%)	17 (27%)
ECOG	
0	20 (31.7%)
1	43 (68.3%)
以前のがん治療の数、中央値（範囲）	4 (1-11)

FIG. 4

【図５】

データは、断続的スケジュールが毎日のスケジュールよりも忍容性が良好であることを示す

関連する有害事象	毎日のスケジュール (N=49)		断続的スケジュール (N=14)	
患者の 10%以上において報告	任意のグレード	グレード ≥3	任意のグレード	グレード ≥3
血小板減少症*	14 (28.6%)	7 (14.3%)	5 (35.7%)	0
下痢	12 (24.5%)	1 (2.0%)	3 (21.4%)	0
貧血**	11 (22.4%)	6 (12.2%)	5 (35.7%)	2 (14.3%)
浮腫***	9 (18.4%)	1 (2.0)	4 (28.6%)	0
アルブミン減少症	8 (16.3%)	2 (4.1%)	1 (7.1%)	0
疲労	8 (16.3%)	0	5 (35.7%)	1 (7.1%)
高血圧	7 (14.3%)	4 (8.2%)	1 (7.1%)	0
吐き気	6 (12.2%)	0	1 (7.1%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (10.2%)	2 (4.1%)	1 (7.1%)	0
口内炎症	5 (10.2%)	0	2 (14.3%)	0
腹部膨満	1 (2.0%)	0	2 (14.3%)	1 (7.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (14.3%)	0
好中球減少症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (14.3%)	0

* 血小板数減少を含む。
** ヘモグロビン減少を含む。
*** 会社によって定義されたMedDRA質問票(CMQ)は、眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、口唇浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、および末梢腫脹を含む。

FIG. 5

【図６】

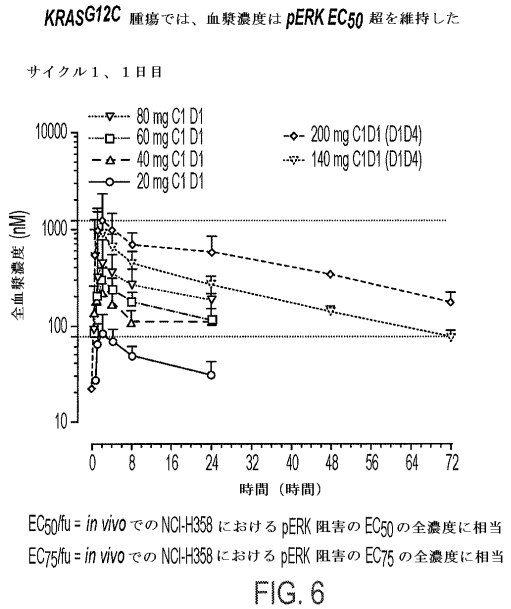


FIG. 6

【図７Ａ】

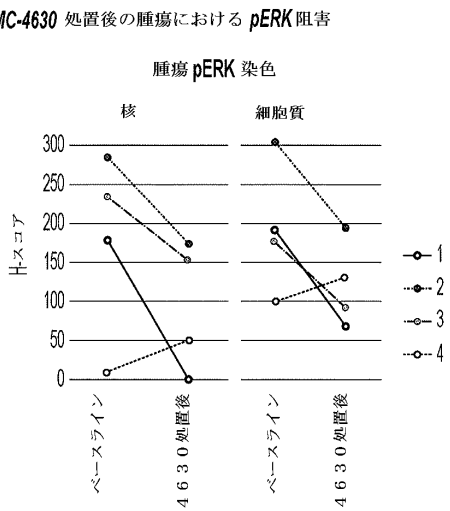
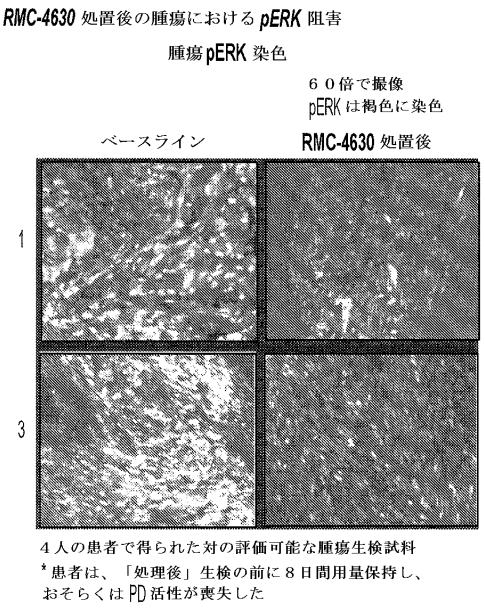


FIG. 7A

【図７Ｂ】



４人の患者で得られた対の評価可能な腫瘍生検試料
*患者は、「処理後」生検の前に８日間用量保持し、
おそらくは PD 活性が喪失した

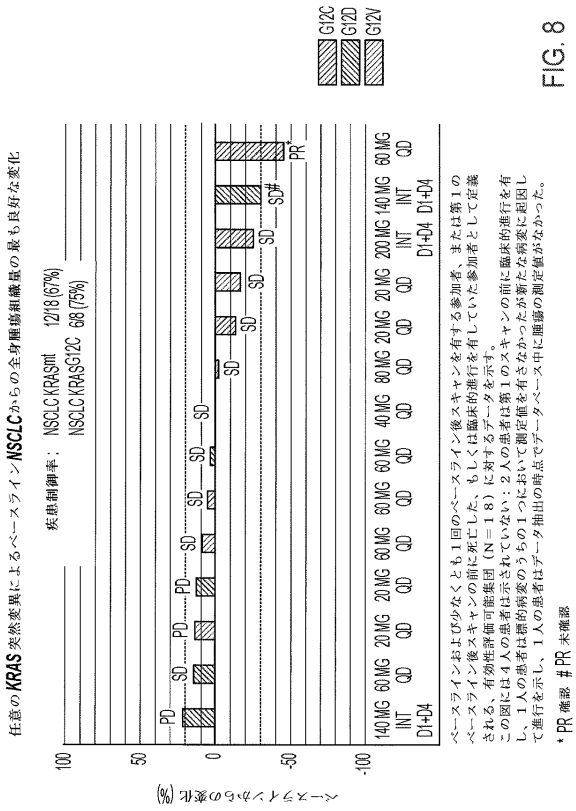
FIG. 7B

【図７Ｃ】

患者番号	腫瘍	突然変異	用量
1	肺	G12V	１日 20mg
2	膵臓	G12V	１日 20mg
3	肉腫	NF1LOF	１日 40mg
4*	肺	G12C	１日 60mg

FIG. 7C

【図８】



ベースラインおよび少なくとも１回のベースライン後スキャンを有する参加者、または第１のベースライン後スキャンの前に死亡した、もしくは臨床的進行を有していた参加者として定義される、有効性評価可能集団（N＝１８）に対するデータを示す。
この図には４人の患者は示されていない：２人の患者は第１のスキャンの前に臨床的進行を有し、１人の患者は標的病変のうちの１つにおいて測定値を有さなかったが新たな病変に起因して進行を示し、１人の患者はデータベース中に腫瘍の測定値がなかった。
* PR 確認 # PR 未確認

FIG. 8

【図９】

PR が確認された患者における代表的な放射線応答

６４歳女性、$KRAS^{G12C}$ NSCLC と診断、４回の以前の治療

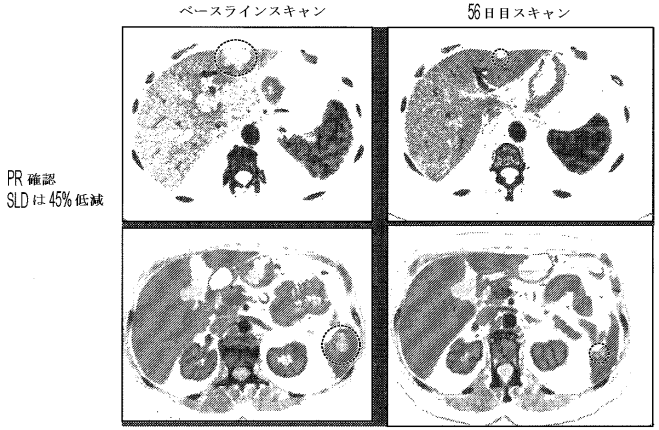


FIG. 9

【図１０】

人口統計および疾患特性－断続的スケジュール

	140 mg D1, D4 (n=8)	200 mg D1, D4 (n=6)
年齢、中央値（範囲）	63 (47-82)	69 (42-77)
男性 (%)	4 (50.0%)	4 (66.7%)
がんの種類		
肺 (%)	5 (62.5%)	3 (50.0%)
結腸および／または直腸 (%)	0	1 (16.7%)
その他 (%)	3 (37.5%)	2 (33.3%)
以前のがん治療の数、中央値（範囲）	6.5 (5-8)	該当なし
予測された SHP2 感受性遺伝子型 ($KRAS^{G12C/A}$, $NF1^{LOF}$, $BRAF^{Class3}$)	3 (37.5%)	2 (33.3%)
他の RTK-RAS-MAPK 経路異常	4 (50.0%)	1 (16.7%)
RTK-RAS-MAPK 経路異常なし	1 (12.5%)	0
不明	0	3 (50.0%)

FIG. 10

【図１１】

グレード毎の投薬された患者の *15%* 超に生じた関連する *AE* －断続的スケジュール

D1, D4 (N=14)

好ましい用語	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
疲労	6 (42.9%)	5 (35.7%)	0	1 (7.1%)	0
貧血*	5 (35.7%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	0
浮腫***	5 (35.7%)	5 (35.7%)	0	0	0
血小板減少症 **	5 (35.7%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	0	0
呼吸困難	4 (28.6%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0
腹部膨満	3 (21.4%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
咳	3 (21.4%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0	0
下痢	3 (21.4%)	3 (21.4%)	0	0	0
口内乾燥	3 (21.4%)	3 (21.4%)	0	0	0

* ヘモグロビン数減少を含む。
** 血小板減少を含む。
*** RevMed 浮腫 MedDRA CMQ は、眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、口唇浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、末梢腫脹からなる

FIG. 11

【図１２】

薬物動態－断続的スケジュール

試験	スケジュール	用量	サイクル	日	N (Cmax/AUC)	PK パラメータ [平均 (CV%)]					
						C_{max}	中央 T_{max} (範囲)	AUC_{0-24}	平均蓄積 (AUC 比)	AUC_{0-72}	中央 $t_{1/2}$ (範囲)
						μM	h	μM*h		μM*h	h
マウス有効性		10 mg/kg				0.98		6.44		該当なし	該当なし
		20 mg/kg				3.4		11.7			
RMC-4630-01	週２回 (D1D4)	140 mg	1	1	4/4	1.08 (48)	1.5 (1-2)	10.6 (37)		18.0 (28)	25 (23-33)
			1	15	4/4	0.829 (36)	3 (2-4)	11.3 (18)	1.1	該当なし	該当なし
		200 mg	1	1	4/4	1.50 (59)	2 (1-8)	19.7 (47)		36.0 (39)	28 (22-37)
			1	15	3/3	1.24 (20)	4 (1-8)	21.8 (35)	1.1	該当なし	該当なし

C1D15 では、PK サンプルは投薬から２４時間後まで収集されただけであった

FIG. 12

【図１３】

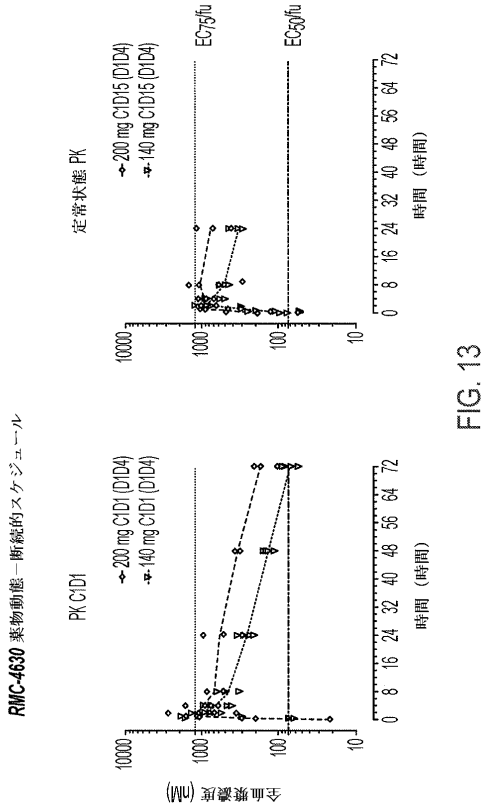


FIG. 13

【図１４】

人口統計および疾患特性－毎日投薬

N=49	20 mg (n=12)	40 mg (n=13)	60 mg (n=16)	80 mg (n=6)
年齢、中央値（範囲）	62.5 (34-76)	65.0 (45-84)	60.5 (47-82)	62.0 (40-75)
男性	9 (75.0%)	8 (61.5%)	9 (50.0%)	1 (16.7%)
がんの種類				
肺	6 (50.0%)	4 (30.8%)	10 (55.6%)	1 (16.7%)
結腸および／または直腸	3 (25.0%)	5 (38.5%)	5 (27.8%)	3 (50.0%)
その他	3 (25.0%)	4 (30.8%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)
以前のがん治療の数、中央値（範囲）	3.5 (1-11)	4.0 (2-10)	5.0 (1-9)	4.5 (1-8)
3回以上の以前のレジメン	10 (83.3%)	11 (84.6%)	8 (44.4%)	3 (50.0)

FIG. 14

【図１５】

関連するグレード３～４ *AE*・毎日投薬

QD (N=49)

好ましい用語	グレード３	グレード４
血小板減少症*	6 (12.2%)	1 (2.0%)
下痢	1 (2.0%)	0
貧血**	6 (12.2%)	0
浮腫***	1 (2.0%)	0
AST 増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
高血圧	4 (8.2%)	0
ALT 増加	2 (4.1%)	0
呼吸困難	1 (2.0%)	0
味覚異常	1 (2.0%)	0
血小板数減少	1 (2.0%)	0
脱水	1 (2.0%)	0
呼吸不全	0	2 (4.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.0%)
心電図 QT 延長	1 (2.0%)	0
好中球減少症	1 (2.0%)	0
敗血症	1 (2.0%)	0
トロポニン増加	1 (2.0%)	0

* 血小板数減少を含む。 ** ヘモグロビン減少を含む。

*** RevMed 浮腫 MedDRA CMQ は、眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、口唇浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、末梢腫脹からなる

FIG. 15

【図１６】

関連する *SAE*・毎日投薬

QD (N=49)

好ましい用語	数 (%)	用量	グレード	転帰
脱水	1 (2%)	1日 60 mg	2	解消
全身浮腫（全身性浮腫）	1 (2%)	1日 80mg	3	解消
血小板減少症	1 (2%)	1日 80mg	4	不明

備考：SAEの関連性は、スポンサーにより評価された通りである。

FIG. 16

【図１７】

薬物動態－毎日投薬

試験	スケジュール	用量	サイクル	日	N	(Cmax/AUC)	PK パラメータ [平均 (CV%)]					
							C_{max}	中央 T_{max} (範囲)	AUC_{0-24}	平均蓄積 (AUC 比)	AUC_{0-72}	中央 $t_{1/2}$ (範囲)
							μM	h	μM*h		μM*h	h
マウス有効性		10 mg/kg					0.98		6.44			
		30 mg/kg					4.81		22.8			
RMC4630-01	QD	20 mg	1	1	12/11		0.0852 (54)	2 (1-4)	1.06 (40)			該当なし
			1	22	11/9		0.191 (36)	2 (1-4)	3.19 (37)	3.0		
		40 mg	1	1	13/13		0.267 (58)	2 (0.5-24)	3.14 (48)			
			1	22	8/8		0.556 (54)	2 (1-8)	10.3 (53)	3.3		
		60 mg	1	1	16/16		0.318 (29)	2 (0.5-8)	3.97 (24)			
			1	22	9/9		0.857 (45)	2 (1-8)	14.6 (44)	3.7		
		80 mg	1	1	6/6		0.472 (84)	3 (1-4)	6.03 (56)			
			1	22	2/2		0.844	3 (2-4)	13.9	2.3		

FIG. 17

【図１８】

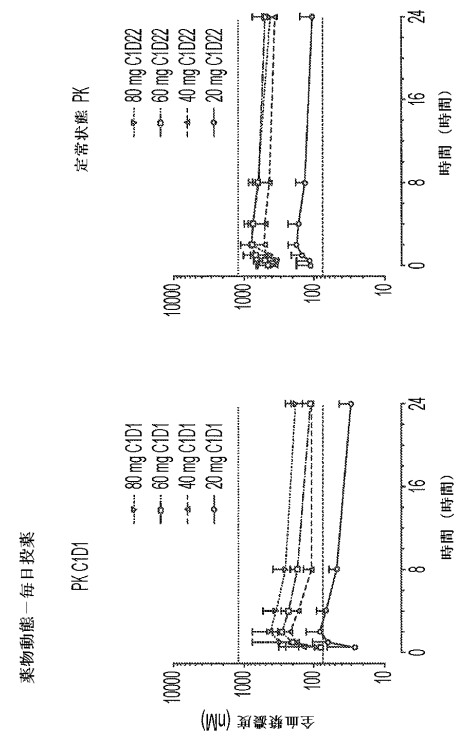


FIG. 18

【図１９】

KRASG12C 腫瘍を有する患者における循環 *KRASG12C* 対立遺伝子頻度

患者	組織型	用量	最も良好な応答 (直径の合計)	試験前の循環 KRAS G12C 対立遺伝子頻度 (%)	処置後の循環 KRAS G12C 対立遺伝子頻度 (%)	試験された処置後サンプル
1	NSCLC	20 mg QD	-13.2%	4.8	2.12	サイクル 6、1 日目
2	NSCLC	40 mg QD	スキャンなし	0.08	0	サイクル 1、22 日目
3	NSCLC	80 mg QD	-1%	0*	0	サイクル 2、1 日目
4	NSCLC	60 mg QD	+3.3%	0*	0*	サイクル 2、1 日目
5	NSCLC	60 mg QD	-45.1%	0.7	0	サイクル 2、1 日目
6	NSCLC	200 mg D1D4	-25.5%	0	0	サイクル 3、1 日目
7	結腸直腸	200 mg D1D4	+31.18%	6.17	10.98	サイクル 2、1 日目

* このサンプル中では全体細胞突然変異の最大対立遺伝子頻度は 1 %未満
• DNA 抽出および cfDNA 配列決定は Guardant Health で行われた

FIG. 19

【図２０】

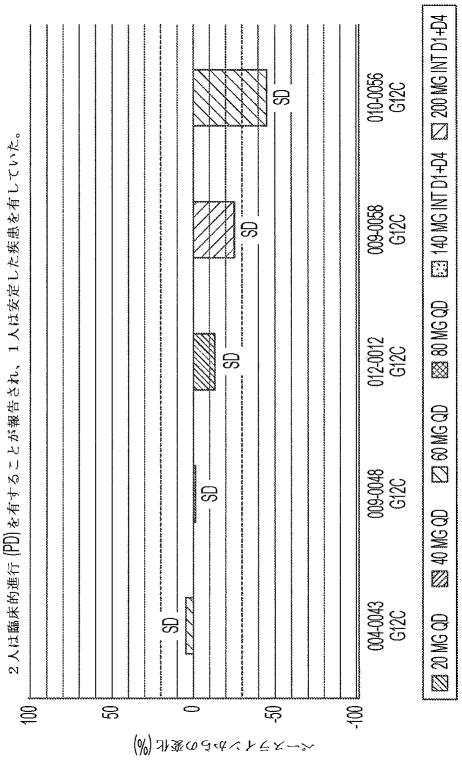
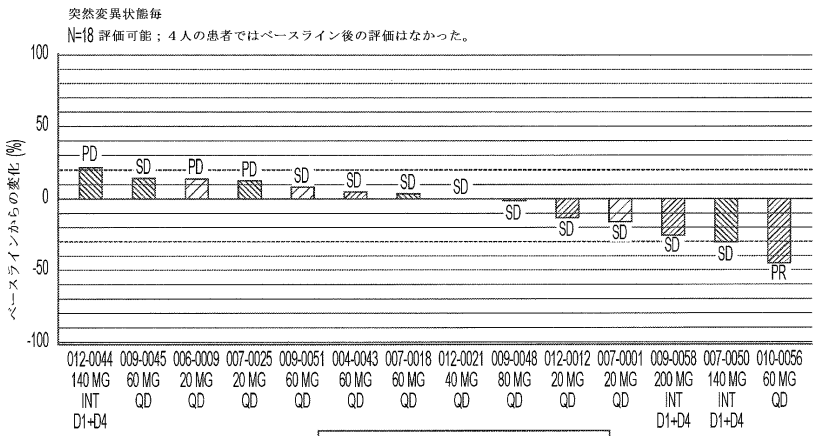


FIG. 20

【図２１】

任意の *KRAS* 突然変異による *NSCLC* のベースラインからの 全身腫瘍組織量の最も良好な変化



少なくとも１用量の試験介入を行い、少なくとも１回のベースライン後応答評価を受けた、または第１のベースライン後応答評価の前に死亡した、もしくは臨床的進行を有していた、ベースラインで測定可能な疾患を有する参加者として定義される、有効性評価可能集団に対するデータを示す

FIG. 21

【図２２】

人口統計および疾患特性

	RMC-4630 80mg D1D4 コビメチニブ１日 20mg (N=8)
年齢、中央値（範囲）	61.5 (35.0-64.0)
男性 (%)	3 (37.5%)
がんの種類	
肺 (%)	0
結腸および／または直腸 (%)	5 (62.5%)
膵臓 (%)	2 (25.0%)
卵巣 (%)	1 (12.5%)
以前のがん治療の数、中央値（範囲）	4 (2-6)
３回以上の以前のレジメン (%)	5 (62.5%)
予測された SHP2 感受性遺伝子型 (KRAS G12C\A, NF1 LOF, BRAF class3)	2 (25%)
他の RTK-RAS-MAPK 経路異常	6 (75.0%)
RTK_RAS_MAPK 経路異常なし	0

FIG. 22

【図２３】

RMC-4630 に起因する関連 *AE*

N=8

好ましい用語	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
下痢	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0
浮腫*	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
腹部不快感	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
腹部膨満	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
口内乾燥	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
白血球減少	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
腎症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
発疹	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
顔面腫脹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0

*RevMed 浮腫 MedDRA CMQ は、眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、口唇浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、末梢腫脹からなる

FIG. 23

【図２４】

コビメチニブに起因する関連 *AE*

N=8

好ましい用語	任意のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
浮腫*	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
腹部不快感	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
腹部膨満	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
食欲減退	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
めまい	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
下痢	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
白血球減少	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
発疹	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
顔面腫脹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0

*RevMed 浮腫 MedDRA CMQ は、眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、口唇浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、末梢腫脹からなる

FIG. 24

【図２５】

RMC-4630-02 試験における薬物動態の要約

試験	用量 (mg) RMC-4630	用量 (mg) コビメチニブ	検体	サイクル	日	N (Cmax/AUC)	PK パラメータ [平均 (CV%)] Cmax μM	中央 Tmax (範囲) h	AUC_{0-24} μM*h	平均蓄積 (AUC 比)
RMC-4630-02	80	20	RMC-4630	1	1	8/8	0.518 (47)	3 (1-4)	6.14 (35)	
					15	5/5	0.657 (53)	2.5 (1-4)	10.7 (67)	1.7
			コビメチニブ	1	1	8/8	0.126 (71)	2 (1-4)	1.55 (85)	
					15	5/5	0.374 (41)	2.2 (1-8)	7.09 (51)	4.6
RMC-4630-01	80	該当なし	RMC-4630	1	1	6/6	0.472 (84)	3 (1-4)	6.03 (56)	
					22	2/2	0.844	3 (2-4)	13.9	2.3

FIG. 25

【図２６】

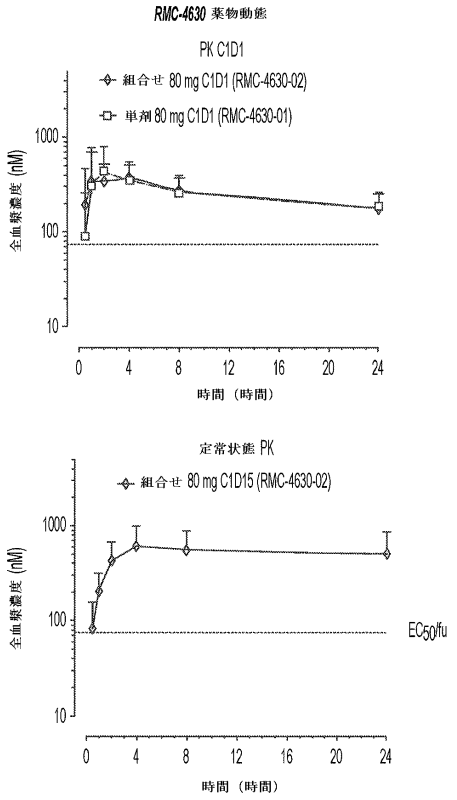


FIG. 26

【図２７Ａ】

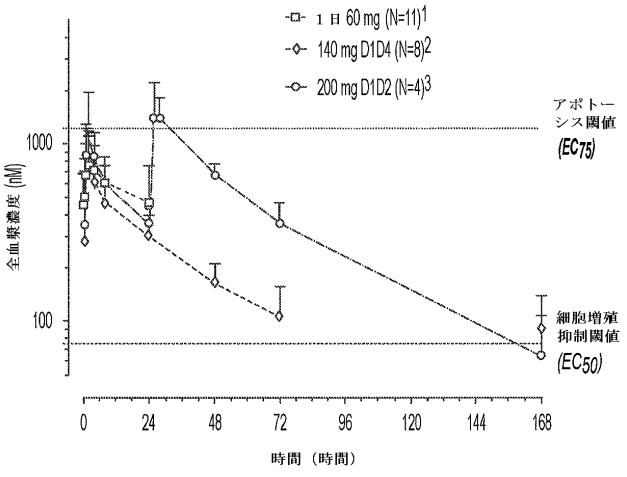


FIG. 27A

【図２７Ｂ】

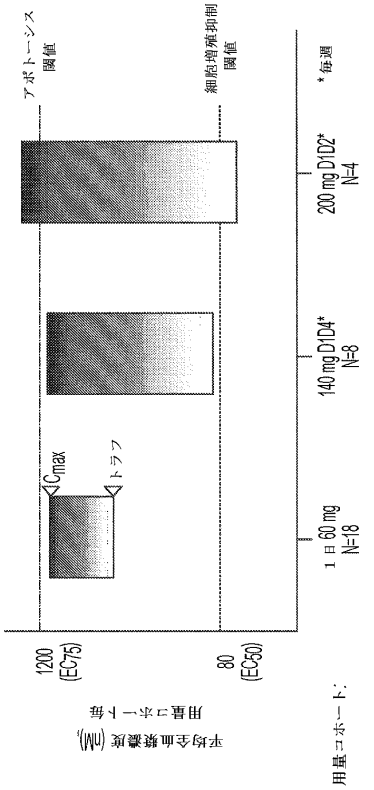


FIG. 27B

【図２８】

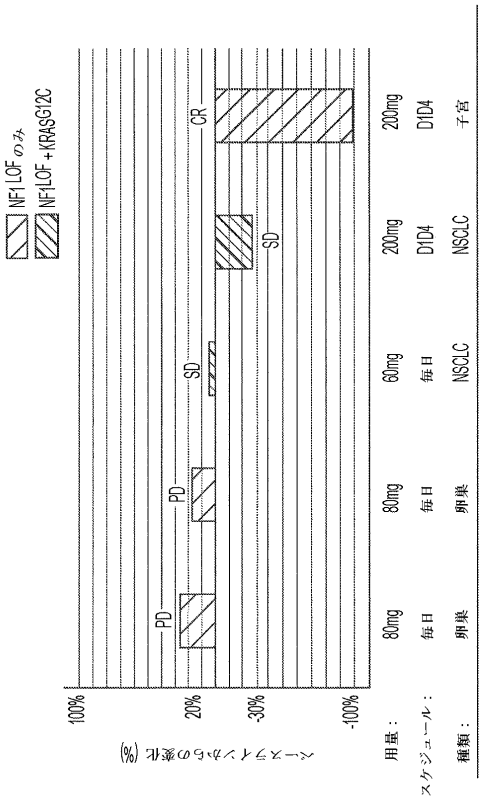


FIG. 28

【図２９】

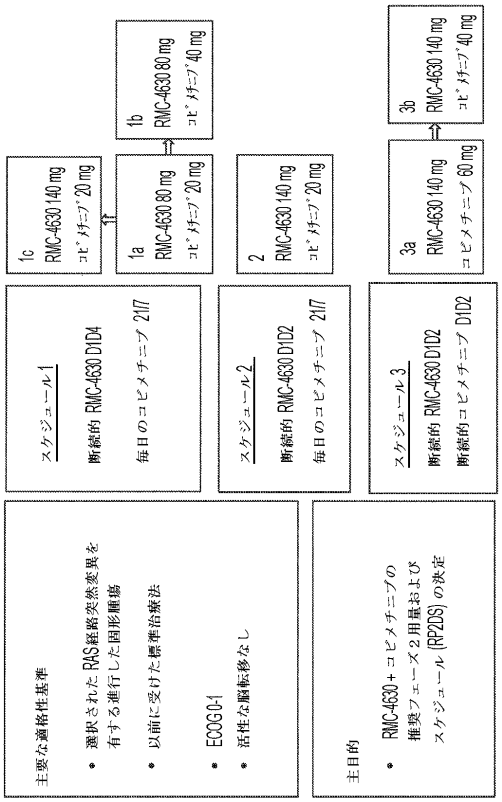


FIG. 29

【図３０】

スケジュール		用量レベル	全て (N=49)	
断続的 RMC-4630 D1D4 毎日のコビメチニブ 21/7	1a	80 mg RMC-4630 コビメチニブ 20 mg	8	26
	1b	80 mg RMC-4630 コビメチニブ 40 mg	6	
	1c	140 mg RMC-4630 コビメチニブ 20 mg	12	
断続的 RMC-4630 D1D2 毎日のコビメチニブ 21/7	2	140 mg RMC-4630 コビメチニブ 20 mg	7	7
断続的 RMC-4630 D1D2 断続的コビメチニブ D1D2	3a	140 mg RMC-4630 コビメチニブ 60 mg	7	16
	3b	140 mg RMC-4630 コビメチニブ 40 mg	9	

ベースライン特性	全て (N=49)
年齢、中央値（範囲）、歳	57 (33-83)
男性、(%)	25 (51.0%)
がんの種類、(%)	
CRC	20 (40.8%)
肺	16 (32.7%)
膵臓	10 (20.4%)
その他	13 (26.5%)
ECOG, (%)	
0	24 (49.0%)
1	25 (51.0%)
以前のがん治療の中央値、（範囲）	4 (1-9)

FIG. 30

【図３１】

いずれかのコビメチニブスケジュールにおいて患者の 15% 以上で報告された関連する AE	断続的 RMC-4630[2] + 毎日のコビメチニブ 21/7 (N=33)		断続的 RMC-4630[2] + 断続的コビメチニブ (N=16)	
	任意のグレード	グレード ≥3	任意のグレード	グレード ≥3
下痢	21 (63.6%)	3 (9.1%)	7 (43.8%)	1 (6.3%)
血小板減少症[1]	12 (36.4%)	3 (9.1%)	5 (31.3%)	1 (6.3%)
浮腫[2]	12 (36.4%)	0	2 (12.5%)	0
発疹[3]	8 (24.2%)	3 (9.1%)	4 (25.0%)	0
貧血[4]	7 (21.2%)	1 (3.0%)	3 (18.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ	7 (21.2%)	1 (3.0%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)
疲労	7 (21.2%)	0	2 (12.5%)	0
嘔吐	5 (15.2%)	0	4 (25.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	5 (15.2%)	0	3 (18.8%)	1 (6.3%)
吐き気	2 (6.1%)	0	6 (37.5%)	0
呼吸困難	5 (15.2%)	0	1 (6.3%)	0
網膜症[5]	1 (3.0%)	0	4 (25.0%)	1 (6.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	0	0	3 (18.8%)	0

FIG. 31

【図３２】

	断続的 RMC-4630£ + 毎日のコビメチニブ£ 21/7 (N=33)	コホート3a RMC-4630 140 mg D1D2 + コビメチニブ 60 mg D1D2 (N=7)	コホート3b RMC-4630 140 mg D1D2 + コビメチニブ 40 mg D1D2 (N=9)
関連する§グレード3以上のAEあり	14 (42.4%)	3 (42.9%)	2 (22.2%)
投薬の中断をもたらすAEあり¥	17 (51.5%)	6 (85.7%)	4 (44.4%)
投薬の低減をもたらすAEあり¥	3 (9.1%)	4 (57.1%)	0
投薬の中止をもたらすAEあり¥	7 (21.2%)	1 (14.3%)	0

FIG. 32

【図３３】

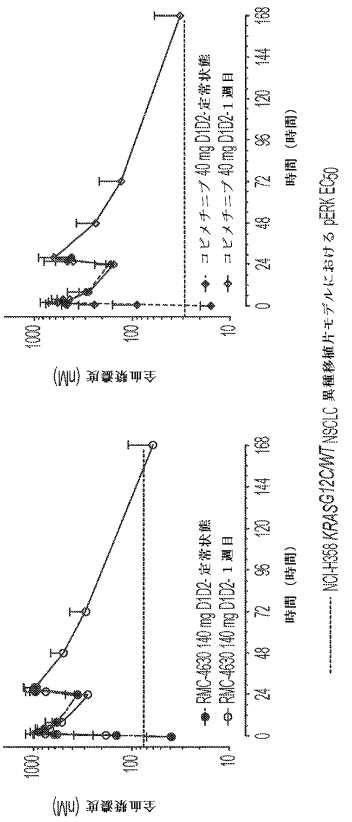


FIG. 33

【図３４】

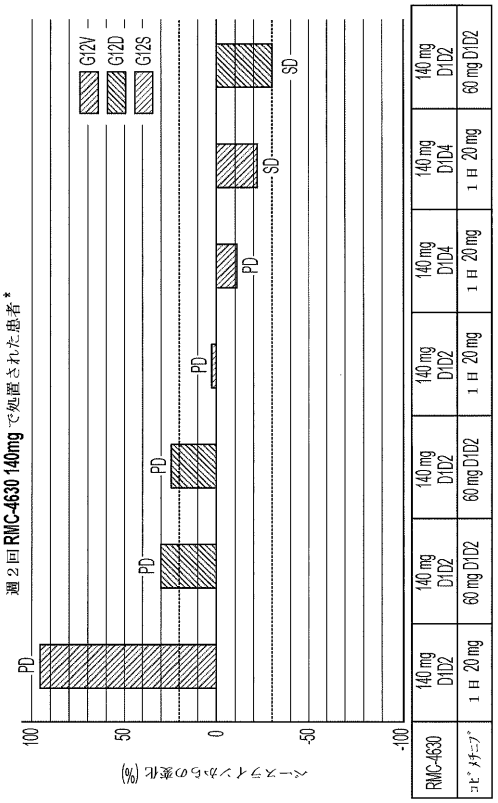


FIG. 34

【図３５】

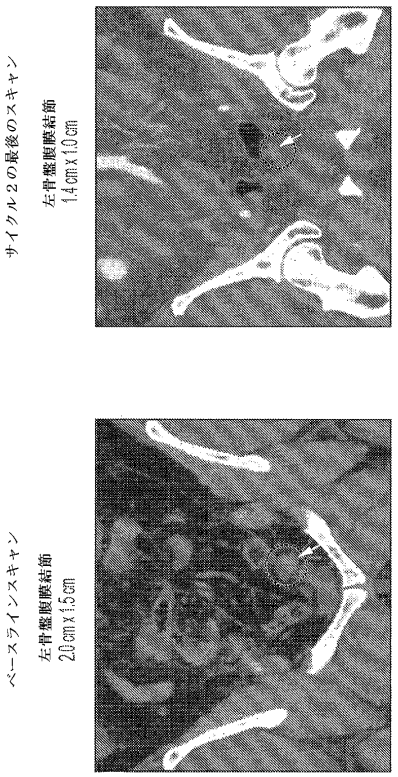


FIG. 35

【配列表】
20235097010000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/012361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K45/06 A61P35/00 A61K31/497 A61K31/4523
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, 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.
X	WO 2019/051084 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 14 March 2019 (2019-03-14)	1-3,6, 33-36, 94,95, 108-149, 152-154, 158-161, 165,166, 168,171, 172,182, 183
Y	claims 1-147 paragraphs [0082] - [0084], [0086] paragraphs [0456] - [0464]; figures 20,21; example 8	1-188
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 April 2021	28/04/2021

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/012361

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "Dose-Escalation/Expansion of RMC-4630 and Cobimetinib in Relapsed/Refractory Solid Tumors and RMC-4630 and Osimertinib in EGFR Positive Locally Advanced/Metastatic NSCLC - Tabular View - ClinicalTrials.gov", ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03989115, 18 June 2019 (2019-06-18), pages 1-9, XP055794761, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03989115?view=record [retrieved on 2021-04-13]	1-188
Y	the whole document	1-188
Y	WO 2018/013597 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]; JOGALEKAR ASH [US]; WON WALTER [US]) 18 January 2018 (2018-01-18) cited in the application paragraph [0558]; claims 1-34	1-188
X,P	BENDELL J ET AL: "Intermittent dosing of RMC-4630, a potent, selective inhibitor of SHP2, combined with the MEK inhibitor cobimetinib, in a phase 1b/2 clinical trial for advanced solid tumors with activating mutations of RAS signaling", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 138, 1 October 2020 (2020-10-01), XP086321355, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/S0959-8049(20)31089-3 [retrieved on 2020-10-26] the whole document	1-188

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/012361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019051084 A1	14-03-2019	AU 2018328273 A1	12-03-2020
		BR 112020004246 A2	01-09-2020
		CA 3074690 A1	14-03-2019
		CN 111344017 A	26-06-2020
		CO 2020002588 A2	19-06-2020
		EP 3678703 A1	15-07-2020
		JP 2020533315 A	19-11-2020
		KR 20200051684 A	13-05-2020
		SG 11202001282U A	30-03-2020
		TW 201918260 A	16-05-2019
		US 2020368238 A1	26-11-2020
		WO 2019051084 A1	14-03-2019
WO 2018013597 A1	18-01-2018	AU 2017296289 A1	31-01-2019
		BR 112019000494 A2	24-04-2019
		CA 3030167 A1	18-01-2018
		CL 2019000090 A1	21-06-2019
		CN 109983001 A	05-07-2019
		CO 2019000613 A2	19-02-2019
		CR 20190063 A	27-05-2019
		DO P2019000005 A	15-05-2019
		EC SP19010079 A	30-04-2019
		EP 3484856 A1	22-05-2019
		JP 2019527728 A	03-10-2019
		KR 20190026893 A	13-03-2019
		PE 20190624 A1	26-04-2019
		PH 12019500056 A1	14-10-2019
		SG 11201900157R A	27-02-2019
		TN 2019000010 A1	15-07-2020
		TW 201808931 A	16-03-2018
		US 2019210977 A1	11-07-2019
		US 2021101870 A1	08-04-2021
		WO 2018013597 A1	18-01-2018

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/497 (2006.01)		A61K	31/519	
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	31/517	
A61P 35/04 (2006.01)		A61K	31/497	
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	35/04	
A61P 1/18 (2006.01)		A61P	11/00	
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	25/28	
A61P 13/10 (2006.01)		A61P	1/18	
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	1/04	
A61P 1/00 (2006.01)		A61P	13/10	
A61P 21/00 (2006.01)		A61P	13/12	
C12N 15/55 (2006.01)		A61P	1/00	
		A61P	21/00	
		C12N	15/55	ZNA

(32)優先日 令和2年6月18日(2020.6.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/105,148
(32)優先日 令和2年10月23日(2020.10.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
(72)発明者 マリカ・シン
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０６３．レッドウッド・シティ．サジナウ・ドライヴ７００．レヴォリューション・メディスンズ，インコーポレイテッド
(72)発明者 シャオリン・ワン
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０６３．レッドウッド・シティ．サジナウ・ドライヴ７００．レヴォリューション・メディスンズ，インコーポレイテッド
(72)発明者 ヂァンピン・ワン
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０６３．レッドウッド・シティ．サジナウ・ドライヴ７００．レヴォリューション・メディスンズ，インコーポレイテッド
Ｆターム（参考） 4C084 AA20 MA02 MA16 MA17 MA22 MA23 MA27 MA31 MA34 MA35
MA37 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05
NA14 ZA151 ZA152 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA681 ZA682 ZA811 ZA812
ZA941 ZA942 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC21 BC48 BC50 CB09 CB22 GA07 GA08 GA12
MA02 MA03 MA04 MA16 MA17 MA22 MA23 MA27 MA31 MA34 MA35
MA37 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05
NA14 ZA15 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA94 ZB21 ZB26 ZC20 ZC75