(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第6997876号
(P6997876)

(45)発行日　令和4年2月4日(2022.2.4)

(24)登録日　令和3年12月21日(2021.12.21)

(51)国際特許分類		FI		
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	106H
A61K 31/437 (2006.01)		A61K	31/437	ZNA
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111
A61K 31/444 (2006.01)		A61K	31/444	

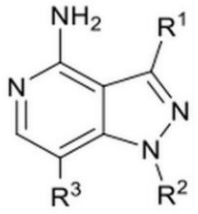
請求項の数　11　（全295頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-539812(P2020-539812)
(86)(22)出願日　平成31年1月18日(2019.1.18)
(65)公表番号　特表2021-511330(P2021-511330A)
(43)公表日　令和3年5月6日(2021.5.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/014277
(87)国際公開番号　WO2019/143994
(87)国際公開日　令和1年7月25日(2019.7.25)
審査請求日　令和2年9月16日(2020.9.16)
(31)優先権主張番号　62/619,051
(32)優先日　平成30年1月18日(2018.1.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/669,302
(32)優先日　平成30年5月9日(2018.5.9)
最終頁に続く

(73)特許権者　504344509
アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 80301 コロラド、ボールダー、 ウォールナット ストリート 3200
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(72)発明者　シェイン・エム・ウォールズ
アメリカ合衆国80301コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート3
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　RETキナーゼ阻害剤としての置換ピラゾリル［4，3－C］ピリジン化合物

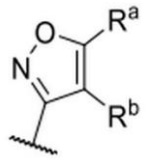
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物であって、
【化１】



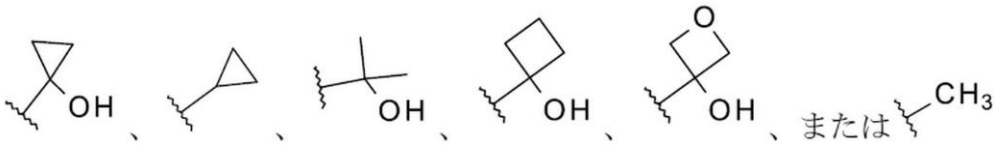
I

式中、
Ｒ１が、以下であり、

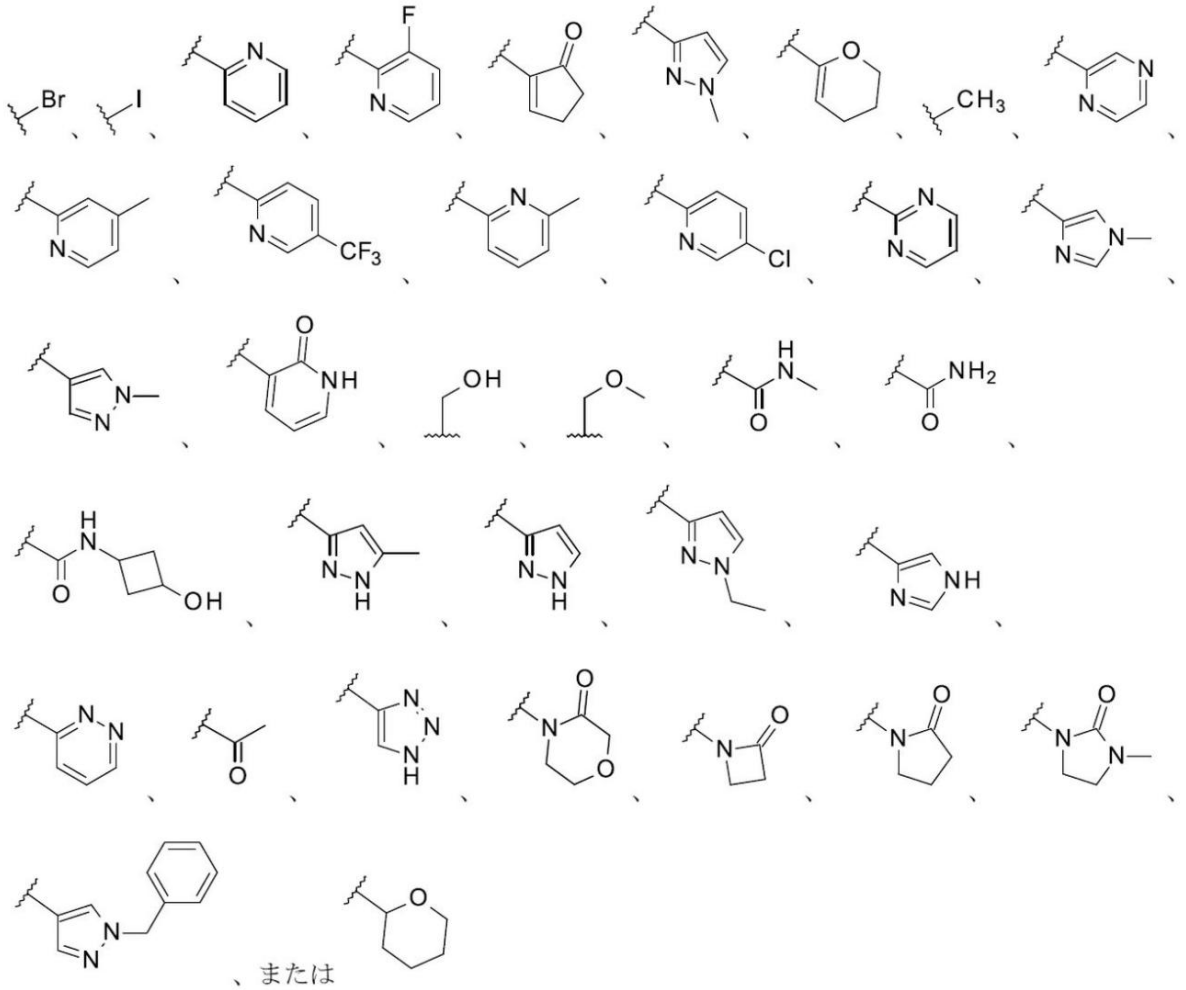
【化２】



式中、
Ｒａが、
【化３】

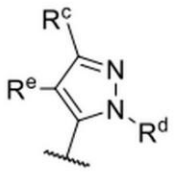


であり、
Ｒｂが、水素、
【化４】

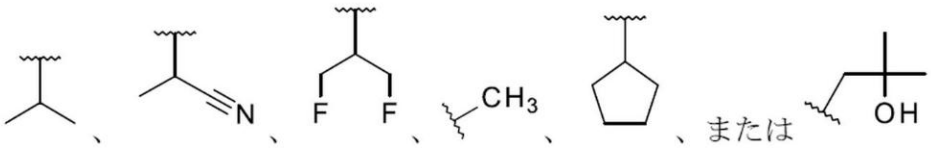


であるか；
Ｒ１が、以下であり、

【化５】

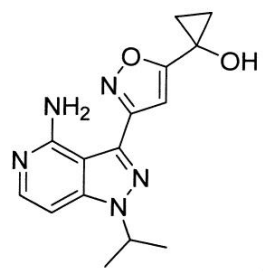
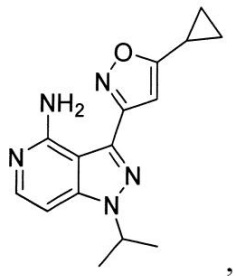
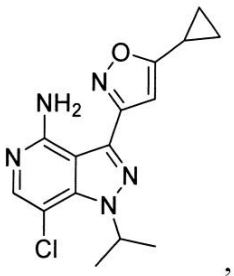
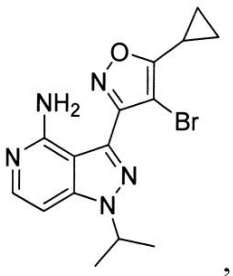
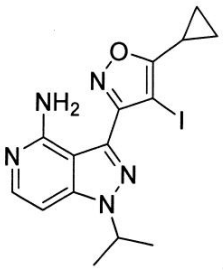
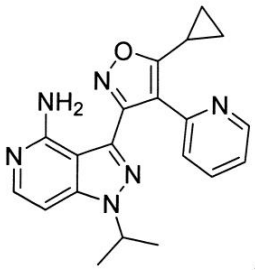
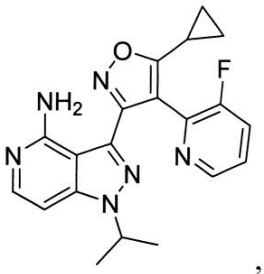
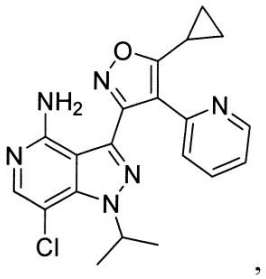
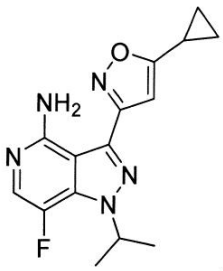
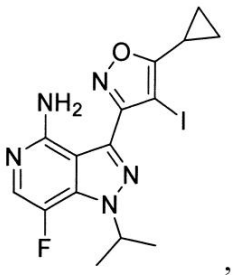
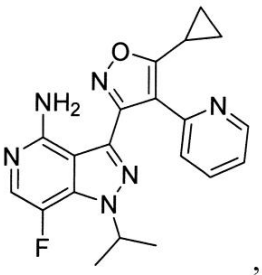
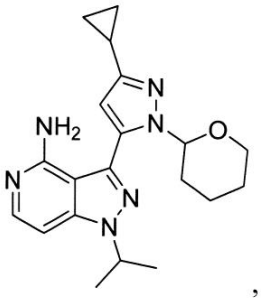
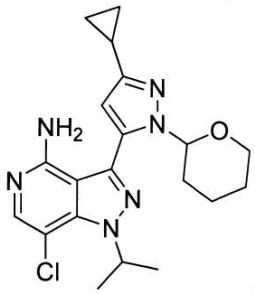
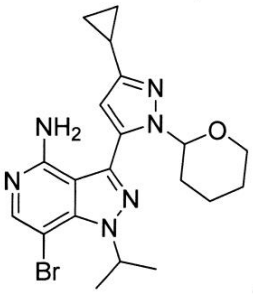
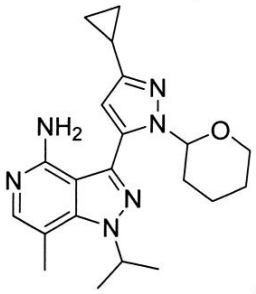
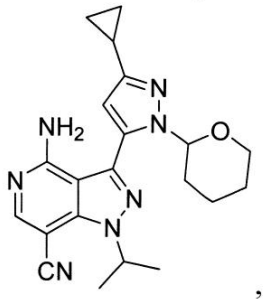
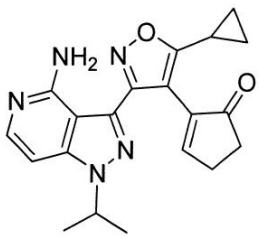
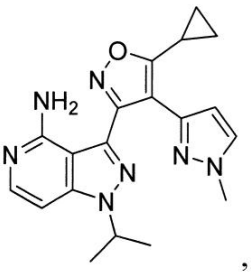
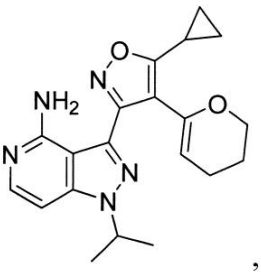
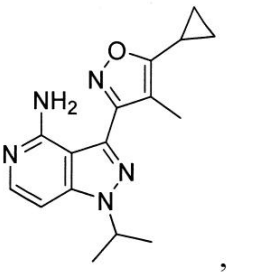


式中、
Ｒｃが、シクロプロピルであり、
Ｒｄが、ピランであり、
Ｒｅが、水素であるか；または
Ｒ１が、３－ブロモ－１，２，４－チアジアゾールであり；
Ｒ２が、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、シアノＣ１－Ｃ６アルキル－、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、または（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、
Ｒ３が、水素、ハロゲン、シアノ、またはメチルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒ２が、
【化６】



である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
以下の化合物：

【化７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

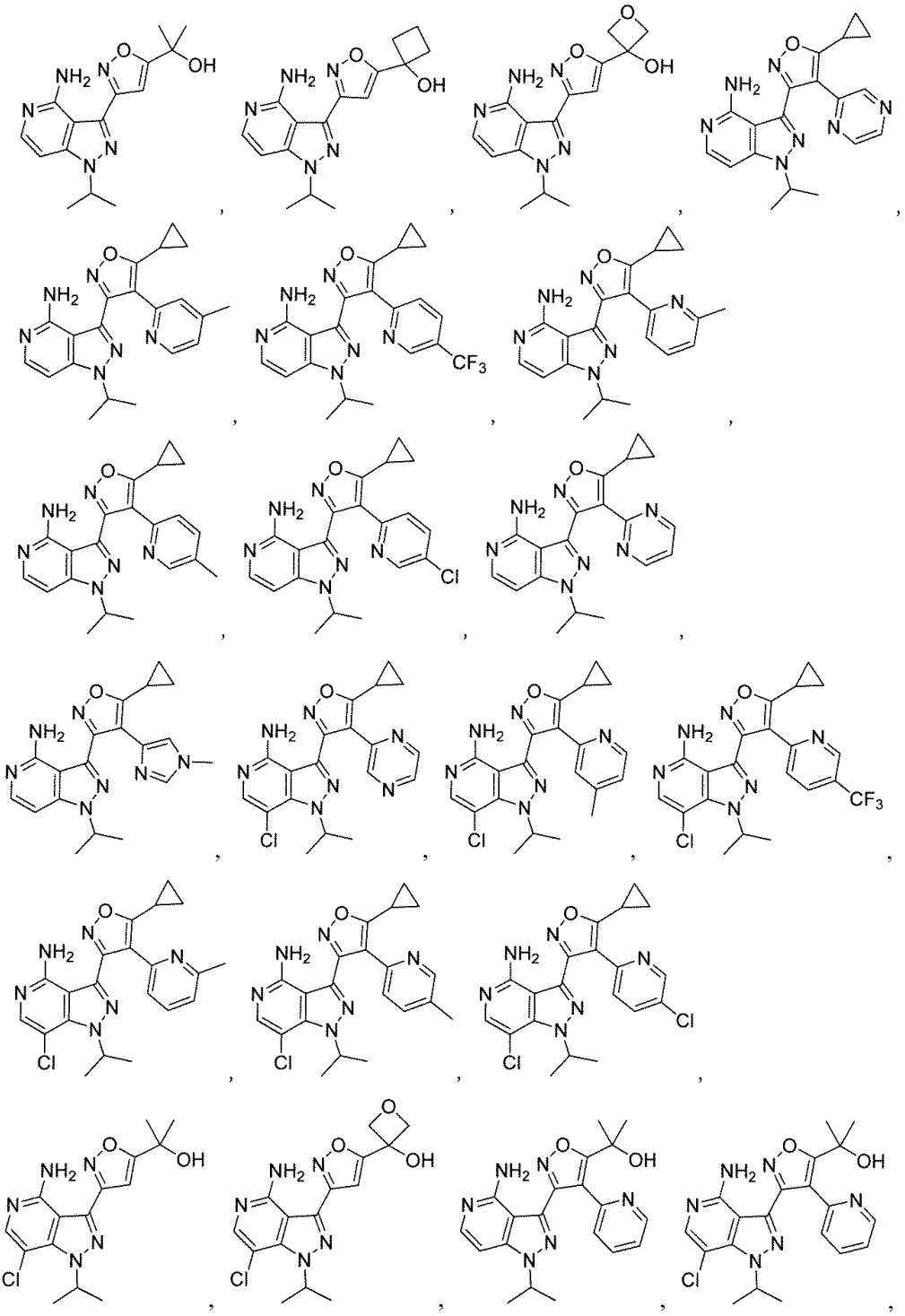
,

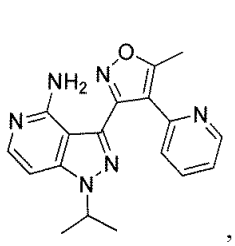
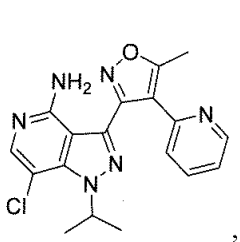
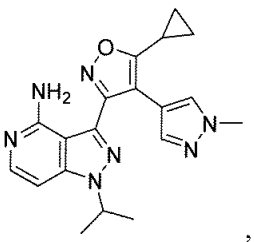
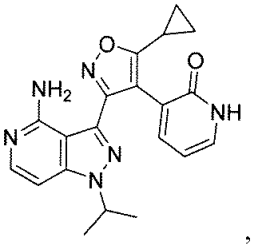
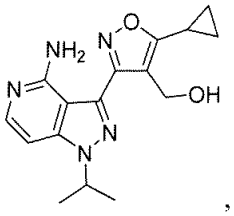
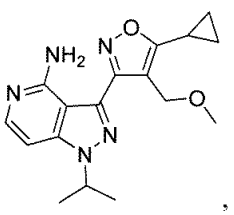
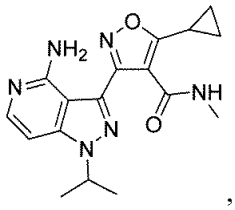
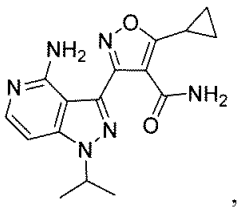
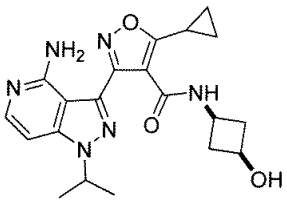
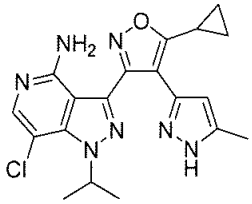
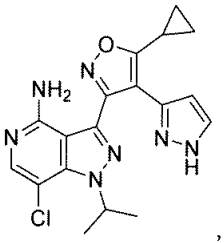
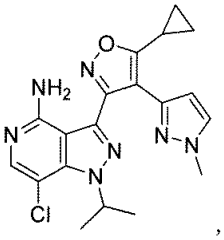
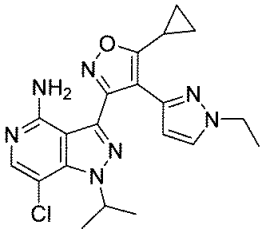
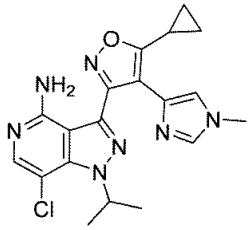
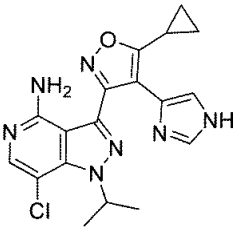
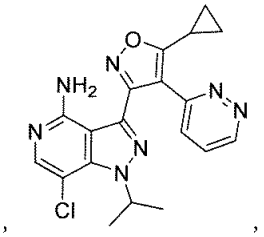
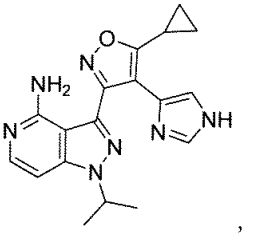
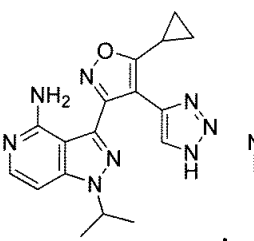
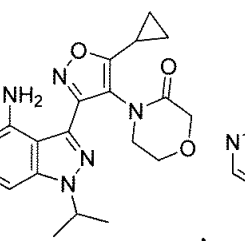
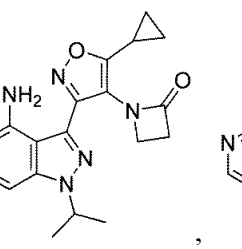
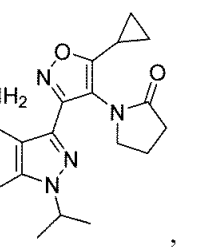
,

,

,

,



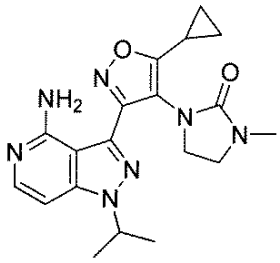
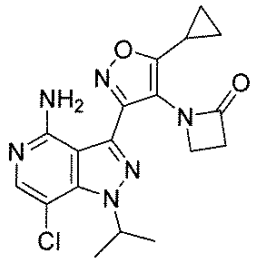
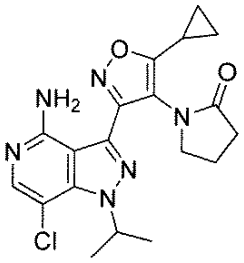
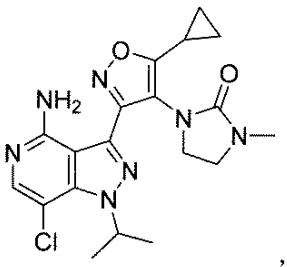
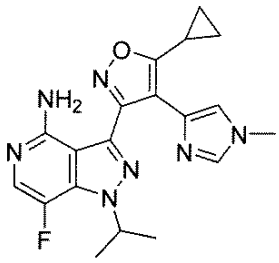
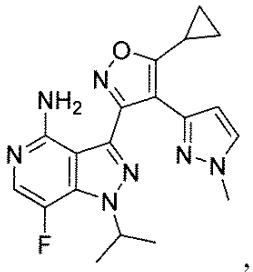
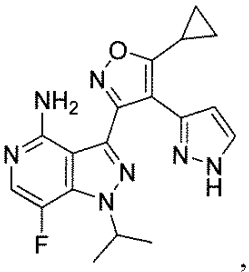
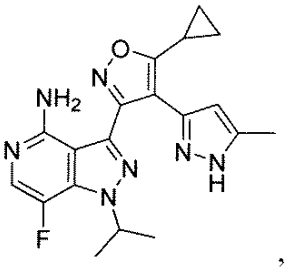
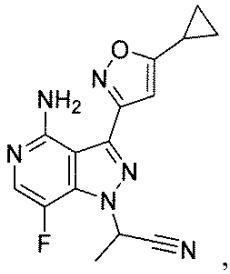
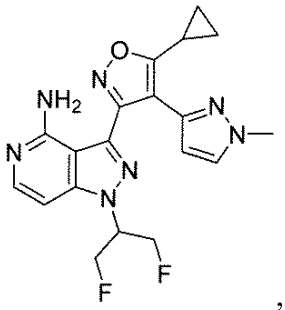
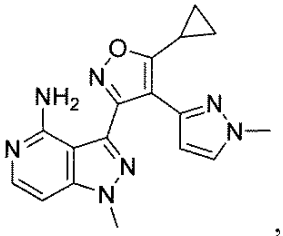
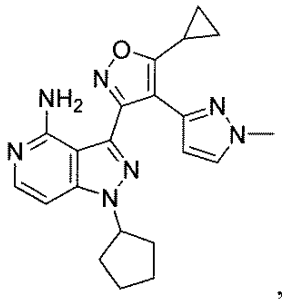
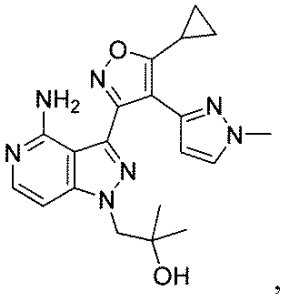
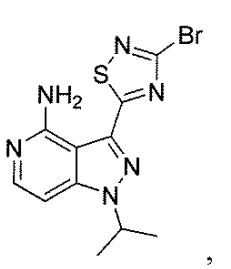
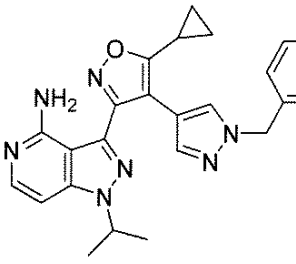
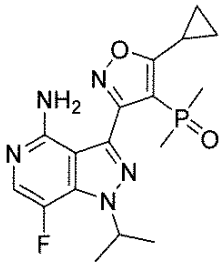

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

または

から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される希釈剤または担体との混合にて含む、薬学的組成物。

【請求項５】

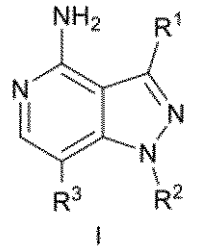
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、がんの治療剤。

【請求項６】

前記がんがＲＥＴ関連がんである、請求項５に記載の治療剤。

【請求項７】
前記ＲＥＴ関連がんが、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腺腫症２Ａまたは２Ｂ型（それぞれ、ＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌腫、胃腸粘膜の神経節神経腫症、および子宮頸癌からなる群から選択される、請求項６に記載の治療剤。
【請求項８】
前記ＲＥＴ関連がんが甲状腺髄様癌である、請求項６に記載の治療剤。
【請求項９】
前記ＲＥＴ関連がんが肺癌であり、前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、ＲＥＴ融合肺癌、または肺腺癌である、請求項６に記載の治療剤。
【請求項１０】
ＲＥＴ関連がんの治療用の薬剤を製造するための、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１１】
ＲＥＴ関連がんの治療に使用するための、請求項４に記載の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、２０１８年５月２５日に出願された米国出願第６２／６７６，４７８号、２０１８年５月９日に出願された同第６２／６６９，３０２号、および２０１８年１月１８日に出願された同第６２／６１９，０５１号に対する優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
本開示は、トランスフェクション中に再編成された（ＲＥＴ）キナーゼ阻害を呈する新規化合物、本化合物を含む薬学的組成物、本化合物を作製するためのプロセス、および治療における本化合物の使用に関する。より具体的には、本開示は、ＲＥＴ関連疾患および障害を含むＲＥＴキナーゼ阻害剤で治療され得る疾患の治療および予防に有用な置換ピラゾリル［４，３－ｃ］ピリジン化合物化合物に関する。
【０００３】
ＲＥＴは、いくつかの組織および細胞型の正常な発生、成熟、および維持に必要なチロシンキナーゼスーパーファミリーに属するシングルパス膜貫通受容体である（Ｍｕｌｌｉｇａｎ，Ｌ．Ｍ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ，２０１４，１４，１７３－１８６）。ＲＥＴキナーゼの細胞外部分が、リガンド結合に関与する４つのカルシウム依存性カドヘリン様リピートと、ＲＥＴ細胞外ドメインの正しい折り畳みに必要な膜近傍システインリッチ領域とを含む一方で、この受容体の細胞質部分は、２つのチロシンキナーゼサブドメインを含む。
【０００４】
ＲＥＴシグナル伝達は、グリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）ファミリーリガンド（ＧＦＬ）の可溶性タンパク質群の結合によって媒介され、これは、ニュールツリン（ＮＴＲＮ）、アルテミン（ＡＲＴＮ）、およびパーセフィン（ＰＳＰＮ）も含む（Ａｒｉｇｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．，２００５，１６，４４１－６７）。他の受容体チロシンキナーゼとは異なり、ＲＥＴはＧＦＬに直接結合せず、追加の共受容体を必要とし、それは、グリコシルホスファチジルイノシトール結合によって細胞表面に繋留されている、４つのＧＤＮＦファミリー受容体－α（ＧＦＲα）ファミリーメンバーのうちの１つである。ＧＦＬおよびＧＦＲαファミリーメンバーは二成分複合体を形成し、次いで、ＲＥＴに結合して、それをＲＥＴシグナル伝達が生じる脂質ラフトとして知られているコレステロールリッチ膜サブドメインに動員する。

【０００５】
リガンド共受容体複合体が結合すると、細胞内チロシン残基のＲＥＴ二量体化および自己リン酸化がアダプターおよびシグナル伝達タンパク質を動員して、複数の下流経路を刺激する。これらのドッキング部位に結合するアダプタータンパク質は、Ｒａｓ－ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ／ｍＴＯＲシグナル伝達経路の活性化、またはＲＥＴ媒介機能のＲＥＴ発現低下において機能するユビキチンリガーゼのＣＢＬファミリーの動員をもたらす。
【０００６】
異常なＲＥＴ発現および／または活性が、様々ながんおよび過敏性腸症候群（ＩＢＳ）等の胃腸障害で実証されている。
【発明の概要】
【０００７】
ここで置換ピラゾリル［４，３－ｃ］ピリジン化合物がＲＥＴキナーゼ阻害剤であり、がん等の増殖性疾患等の疾患の治療に有用であることが見出された。
【０００８】
したがって、式Ｉの化合物、
【化１】



Ｉ

ならびにその互変異性体、立体異性体、および薬学的に許容される塩および溶媒和物が本明細書に提供され、式中、Ｒ１、Ｒ２、およびＲ３は、本明細書に定義されるとおりである。
【０００９】
式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して含む薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００１０】
インビトロまたはインビボで細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の有効量と接触させることを含む、方法も本明細書に提供される。
【００１１】
ＲＥＴ関連疾患または障害の治療を必要とする患者におけるＲＥＴ関連疾患または障害を治療する方法であって、患者に、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００１２】
がんの治療を必要とする患者におけるがんを治療し、かつ／または特定のがんに関連する転移を阻害する方法であって、患者に、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。
【００１３】
過敏性腸症候群（ＩＢＳ）および／またはＩＢＳに関連する疼痛の治療を必要とする患者における過敏性腸症候群（ＩＢＳ）および／またはＩＢＳに関連する疼痛を治療する方法であって、患者に、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００１４】
化学療法治療を含む治療に関連する下痢等の胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法をがん患者に提供する方法であって、患者に、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も提供される。
【００１５】
療法に使用するための、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００１６】
がんの治療および／または特定のがんに関連する転移の阻害に使用するための、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００１７】
過敏性腸症候群（ＩＢＳ）またはＩＢＳに関連する疼痛の治療に使用するための、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００１８】
化学療法治療を含む治療に関連する下痢等の胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法のがん患者への提供に使用するための、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物も提供される。
【００１９】
ＲＥＴキナーゼ活性の阻害に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も本明細書に提供される。
【００２０】
ＲＥＴ関連疾患または障害の治療に使用するための、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物も本明細書に提供される。
【００２１】
がんを治療し、かつ／または特定のがんに関連する転移を阻害するための薬剤の製造における、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２２】
過敏性腸症候群（ＩＢＳ）またはＩＢＳに関連する疼痛を治療するための薬剤の製造における、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２３】
化学療法治療を含む治療に関連する下痢等の胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法をがん患者に提供するための薬剤の製造における、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２４】
ＲＥＴキナーゼ活性を阻害するための薬剤の製造における、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２５】
ＲＥＴ関連疾患または障害を治療するための薬剤の製造における、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も本明細書に提供される。
【００２６】
がんの治療を必要とする患者におけるがんを治療するための方法であって、（ａ）がんが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連する（例えば、ＲＥＴ関連がん）かを決定することと、（ｂ）が

んが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連する（例えば、ＲＥＴ関連がん）と決定された場合、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。

【００２７】

がん（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するＲＥＴ関連がん等のＲＥＴ関連がん）の治療を必要とする患者におけるがんを治療するための薬学的組み合わせであって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）追加の治療剤と、（ｃ）任意に、少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤が、がんの治療のために同時に、別個に、または順次使用するための別個の組成物または投薬量として製剤化され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、がんの治療に有効である、薬学的組み合わせも本明細書に提供される。かかる組み合わせを含む薬学的組成物も本明細書に提供される。がんの治療用の薬剤を調製するためのかかる組み合わせの使用も本明細書に提供される。かかる組み合わせを、同時に、別個に、または順次使用するための組み合わせ調製物として含む商業用パッケージまたは製品、およびがんの治療を必要とする患者におけるがんを治療する方法も本明細書に提供される。

【００２８】

抗がん剤に対する獲得耐性を逆転させるか、または予防するための方法であって、抗がん剤に対する獲得耐性を発症または有する危険性のある患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、患者は、抗がん剤のある用量を（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のある用量が患者に投与されるのと実質的に同時に）投与される。

【００２９】

個体における抗がん剤に対するがん耐性の発症を遅延させ、かつ／または予防する方法であって、抗がん剤の有効量の投与前、投与中、または投与後に、個体に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３０】

抗がん剤に対する耐性を発症する可能性の高いがんを有する個体を治療する方法であって、個体に、（ａ）式Ｉの化合物の有効量を、（ｂ）抗がん剤の有効量の投与前、投与中、または投与後に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【００３１】

第１のＲＥＴ阻害剤に対するがん耐性を増加させる１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異（例えば、キナーゼドメイン（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７００～１０１２位）、ゲートキーパーアミノ酸（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸８０４位）、Ｐループ（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７３０～７３７位）、Ｘ－ＤＦＧ残基（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸８９１位）、ＡＴＰ切断溶媒フロントアミノ酸（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸８０６～８１１位）、活性化ループ（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸８９１～９１６位）、ＣヘリックスおよびＣヘリックスに先行するループ（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７６８～７８８位）、および／またはＡＴＰ結合部位（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７３０～７３３、７３８、７５６、７５８、８０４、８０５、８０７、８１１、８８１、および８９２位）における１つ以上のアミノ酸置換）（例えば、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄ、ならびに／または表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異）を有するＲＥ

Ｔ関連がんを有する個体を治療する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）の投与前、投与中、または投与後に投与することを含む、方法も提供される。いずれも参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｊ．Ｋｏｏｉｓｔｒａ，Ｇ．Ｋ．Ｋａｎｅｖ，Ｏ．Ｐ．Ｊ．Ｖａｎ Ｌｉｎｄｅｎ，Ｒ．Ｌｅｕｒｓ，Ｉ．Ｊ．Ｐ．Ｄｅ Ｅｓｃｈ，ａｎｄ Ｃ．Ｄｅ Ｇｒａａｆ，「ＫＬＩＦＳ：Ａ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｋｉｎａｓｅ－ｌｉｇａｎｄ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｄａｔａｂａｓｅ」，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，ｖｏｌ．４４，ｎｏ．Ｄ１，ｐｐ．Ｄ３６５－Ｄ３７１，２０１６、およびＯ．Ｐ．Ｊ．Ｖａｎ Ｌｉｎｄｅｎ，Ａ．Ｊ．Ｋｏｏｉｓｔｒａ，Ｒ．Ｌｅｕｒｓ，Ｉ．Ｊ．Ｐ．Ｄｅ Ｅｓｃｈ，ａｎｄ Ｃ．Ｄｅ Ｇｒａａｆ，「ＫＬＩＦＳ：Ａ ｋｎｏｗｌｅｄｇｅ－ｂａｓｅｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｄａｔａｂａｓｅ ｔｏ ｎａｖｉｇａｔｅ ｋｉｎａｓｅ－ｌｉｇａｎｄ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｓｐａｃｅ」，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，ｖｏｌ．５７，ｎｏ．２，ｐｐ．２４９－２７７，２０１４も参照されたい。いくつかの実施形態では、野生型ＲＥＴタンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型ＲＥＴタンパク質である。

【００３２】

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

【００３３】

過敏性腸症候群（ＩＢＳ）の治療を必要とする患者におけるＩＢＳを治療するための方法であって、（ａ）ＩＢＳが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するかを決定することと、（ｂ）ＩＢＳが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連すると決定された場合、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。

【００３４】

過敏性腸症候群（ＩＢＳ）の治療を必要とする患者におけるＩＢＳを治療するための薬学的組み合わせであって、ＩＢＳの治療のために同時に、別個に、または順次使用するための、（ａ）一般式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、（ｂ）追加の治療剤、および（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容される担体を投与することを含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、ＩＢＳの治療に有効である、薬学的組み合わせも本明細書に提供される。かかる組み合わせを含む薬学的組成物も本明細書に提供される。ＩＢＳの治療用の薬剤を調製するためのかかる組み合わせの使用も本明細書に提供される。かかる組み合わせを、同時に、別個に、または順次使用するための組み合わせ調製物として含む商業用パッケージまたは製品、およびＩＢＳの治療を必要とする患者におけるＩＢＳを治療する方法も本明細書に提供される。

【００３５】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスも本明細書に提供される。

【００３６】

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

【００３７】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本発明で使用するための方法および材料が本明細書に記載されており、当該技術分野で既知の他の好適な方法

および材料も使用され得る。材料、方法、および例は、単に例証であり、限定するようには意図されていない。本明細書で言及される全ての出版物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先するものとする。

【００３８】

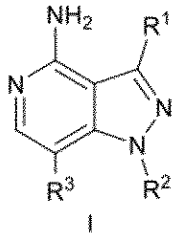
本発明の他の特徴および利点は、以下の発明を実施するための形態および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００３９】

式Ｉの化合物であって、

【化２】



Ｉ

式中、

Ｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される２～３個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリール環であり、Ｒ^{1}が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＡｒ^{1}、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_{2}$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣｙｃ^{2}である）から独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、

Ｃｙｃ^{1}が、ヒドロキシ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、およびオキソから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された３～６員飽和または部分不飽和シクロアルキル環であり、

ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシ、およびオキソから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された４～６員飽和または部分不飽和複素環であり、

Ａｒ^{1}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、およびヒドロキシから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ｃｙｃ^{2}が、ヒドロキシで任意に置換されたＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、

ｈｅｔＡｒ^{1}が、１～３個の環窒素原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、およびベンジルから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、

Ｒ^{2}が、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、シアノＣ１－Ｃ６アルキル－、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、または（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、

Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、シアノ、またはメチルである、化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、および薬学的に許容される塩および溶媒和物が本明細書に提供される。

【００４０】

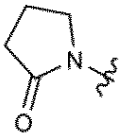
本明細書で用いられる複雑な化学名について、置換基は、典型的には、それが結合する基の前に命名される。例えば、メトキシエチルは、メトキシ置換基を有するエチル骨格を含む。

【００４１】

「ハロゲン」という用語は、－Ｆ（本明細書で「フルオロ（ｆｌｕｏｒｏ）」または「フルオロ（ｆｌｕｏｒｏｓ）」と称される場合もある）、－Ｃｌ、－Ｂｒ、および－Ｉを意

味する。
【００４２】
本明細書で使用される「Ｃ１－Ｃ６アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子を有する飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例としては、メチル、エチル、１－プロピル、イソプロピル、１－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－メチル－２－プロピル、ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４３】
本明細書で使用される「フルオロＣ１－Ｃ６アルキル」という用語は、１～３個の水素原子が、それぞれ、１～３個のフルオロ原子で置き換えられる、本明細書に定義されるＣ１－Ｃ６アルキルラジカルを指す。例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－およびトリフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４４】
本明細書で使用される「Ｃ２－Ｃ６アルケニル」という用語は、２～６個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状一価不飽和炭化水素鎖を指すを指す。例としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、またはペンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４５】
本明細書で使用される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ」という用語は、１～６個の炭素原子を有する飽和直鎖または分岐鎖一価アルコキシラジカルを指し、このラジカルは、酸素原子上にある。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、およびｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられる。
【００４６】
本明細書で使用される「（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子を有する飽和直鎖または分岐鎖一価ラジカルを指し、これらの炭素原子のうちの１個が本明細書に定義されるＣ１－Ｃ６アルコキシ基で置換される。例としては、メトキシメチル（CH_3OCH_2-）およびメトキシエチル（$CH_3OCH_2CH_2-$）が挙げられる。
【００４７】
本明細書で使用される「ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル」という用語は、それぞれ、１～６個または２～６個の炭素原子を有する飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルを指し、これらの炭素原子のうちの１個がヒドロキシ基で置換される。
【００４８】
本明細書で使用される「シアノ－Ｃ６アルキル」という用語は、それぞれ、１～６個または２～６個の炭素原子を有する飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルを指し、これらの炭素原子のうちの１個がシアノ基で置換される。
【００４９】
本明細書で使用される「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを指す。
【００５０】
本明細書で使用される「（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル」という用語は、本明細書に定義されるＣ１－Ｃ３アルキルラジカルを指し、炭素原子のうちの１個がＣ３－Ｃ６シクロアルキル環で置換される。一例は、シクロブチルメチルである。
【００５１】
本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合している酸素、すなわち、＝Ｏを意味する。例えば、ｈｅｔＣｙｃ^{a}に言及する一実施形態では、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつオキソで置換された４～６員複素環は、例えば、オキソで置換されたピロリジニル環（例えば、ピロリジノニル環）であり得、これは、以下の構造によって表され得る。

【化３】



【００５２】
本明細書で使用される「化合物」という用語は、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むよう意図されている。本明細書である特定の互変異性形態として名称または構造によって特定される化合物は、別途明記されない限り、他の互変異性形態を含むよう意図されている。

【００５３】
本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、構造が原子の配置の点で顕著に異なるが、容易かつ迅速な平衡で存在する化合物を指し、本明細書に提供される化合物が異なる互変異性体として示され得、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本発明の範囲内であるよう意図されており、化合物の命名がいずれの互変異性体も除外しないことを理解されたい。互変異性形態の例には、以下の例が含まれる。

【化４】

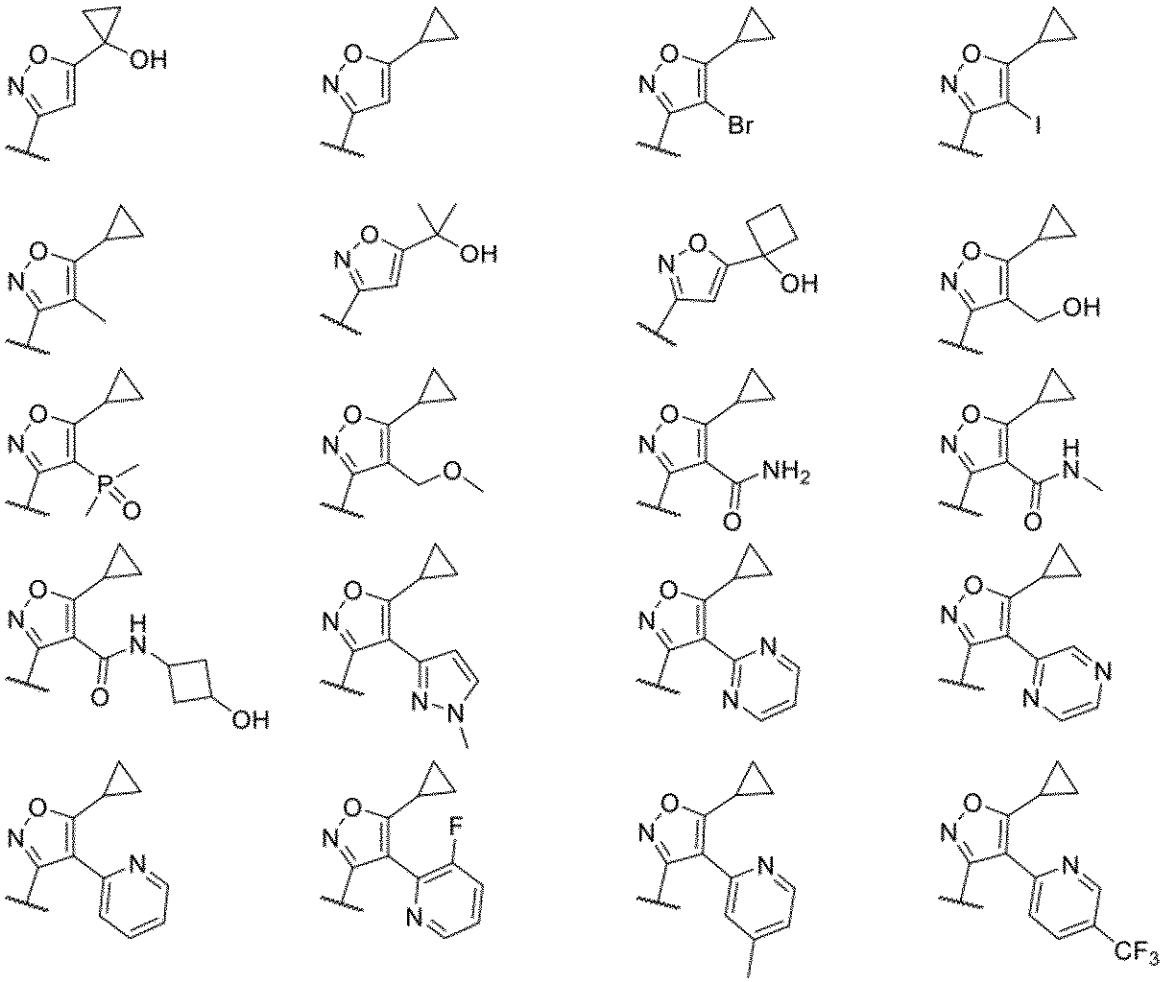
【００５４】
本明細書に提供されるある特定の化合物が１つ以上の不斉中心を含み得、それ故に、ラセミ混合物等の異性体混合物に、または鏡像異性的に純粋な形態で調製および単離され得ることが理解されよう。

【００５５】
一実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＡｒ^1、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣ$_3$ｃである）から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたオキサゾリルまたはイソオキサゾリル環である。

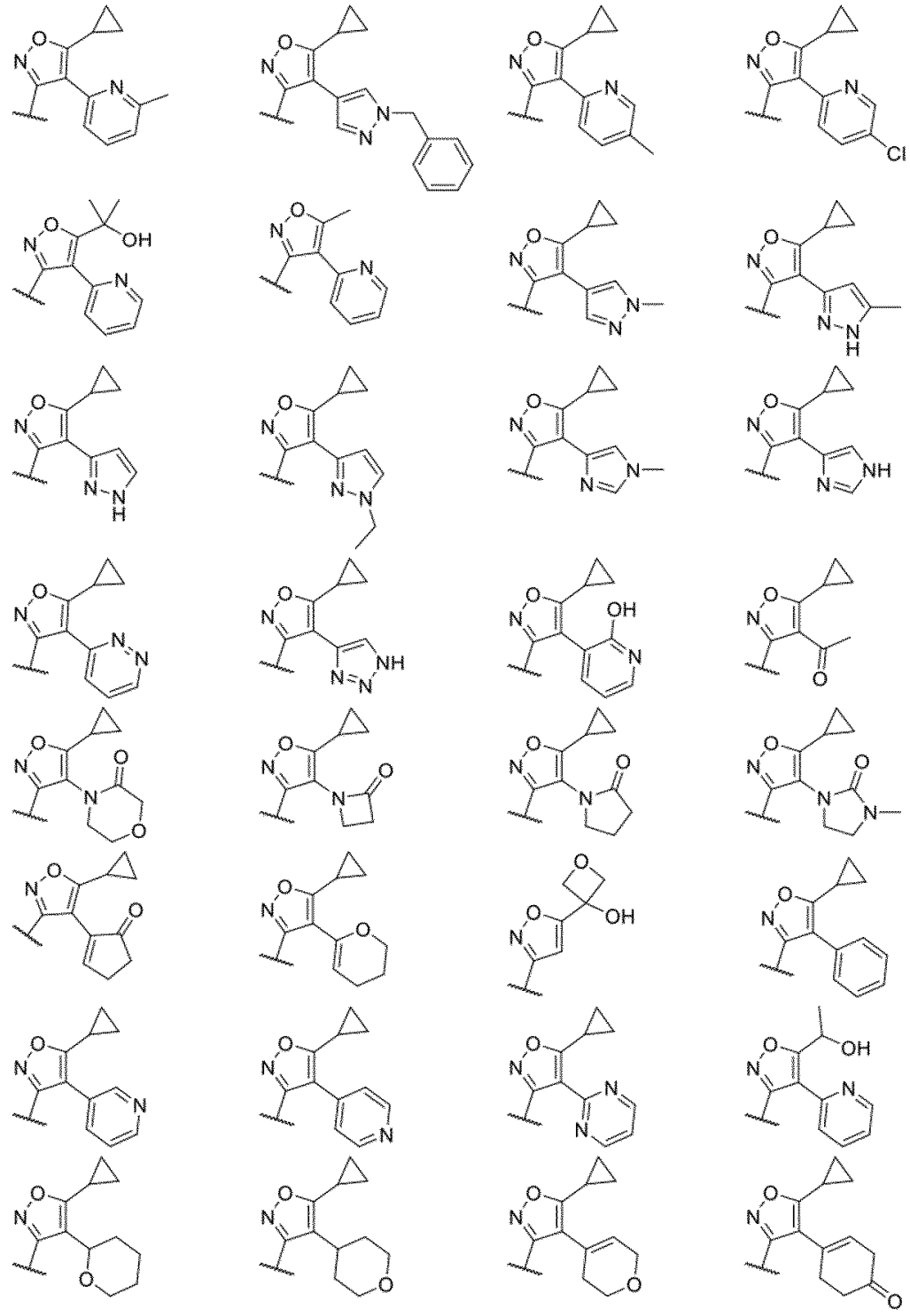
【００５６】
一実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＡｒ^1、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣ$_3$ｃである）から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたオキサゾリル環である。

【００５７】
一実施形態では、R^1は、以下の構造から選択される。

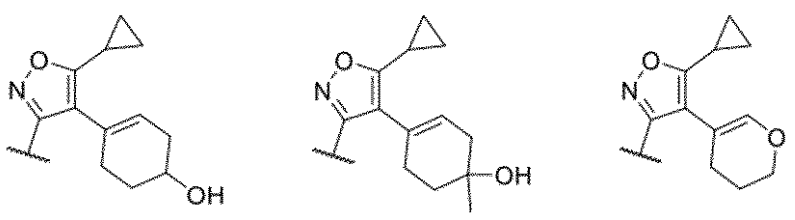
【化５－１】



【化５－２】



【化５－３】



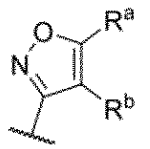
【００５８】

一実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたイソオキサゾリル環である。

【００５９】

一実施形態では、R^1は、以下であり、

【化６】



式中、R^aおよびR^bは、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から独立して選択される。

【００６０】

一実施形態では、R^aは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、および$hetCyc^1$から選択される。一実施形態では、R^bは、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から選択される。

【００６１】

一実施形態では、R^aは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【００６２】

一実施形態では、R^aは、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキルである。

【００６３】

一実施形態では、R^aは、Cyc^1である。

【００６４】

一実施形態では、R^aは、$hetCyc^1$である。

【００６５】

一実施形態では、R^bは、水素である。

【００６６】

一実施形態では、R^bは、ハロゲンである。

【００６７】

一実施形態では、R^bは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【００６８】

一実施形態では、R^bは、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－である。

【００６９】

一実施形態では、R^bは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。

【００７０】

一実施形態では、R^bは、Cyc^1である。

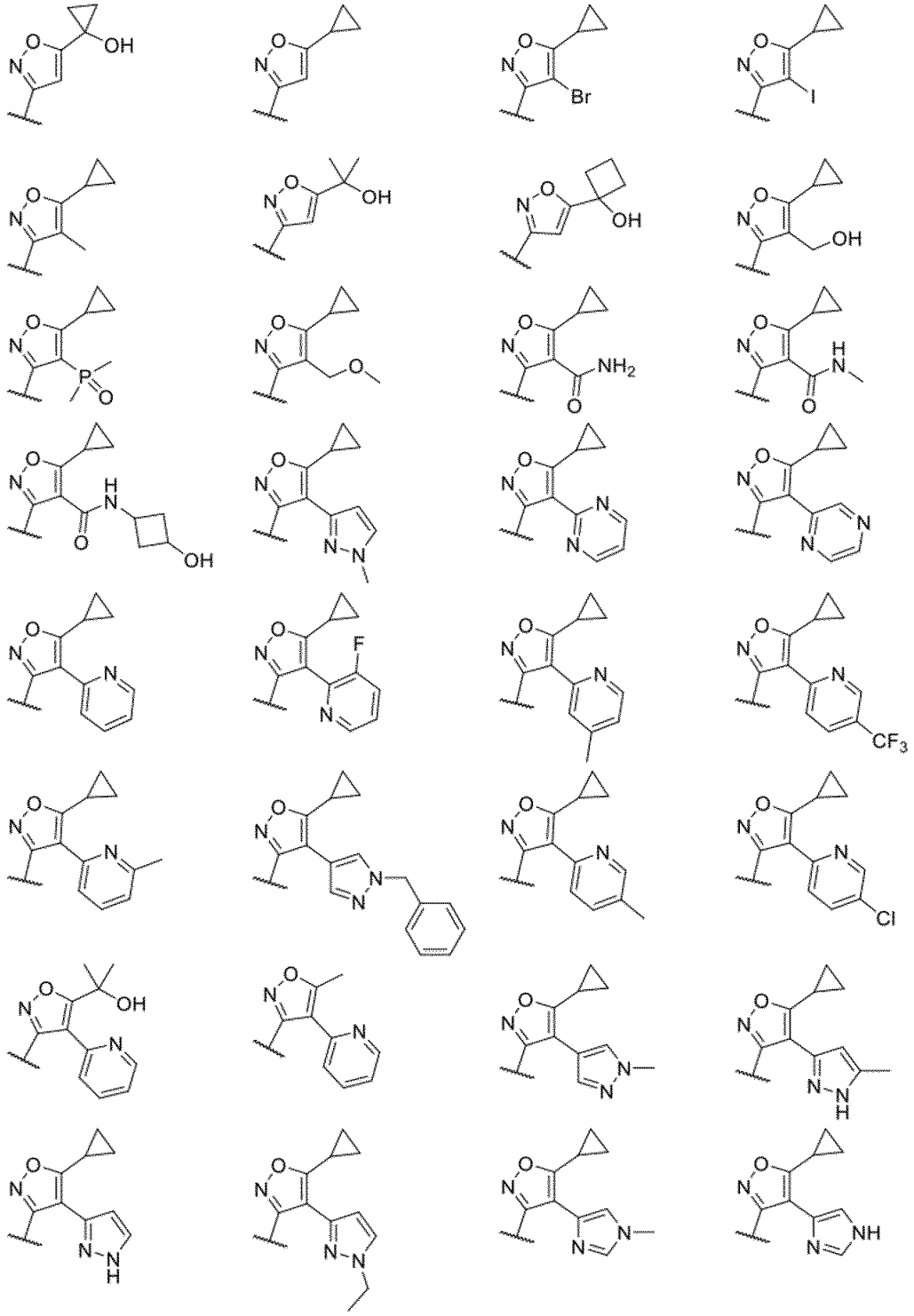
【００７１】

一実施形態では、R^bは、$hetCyc^1$である。

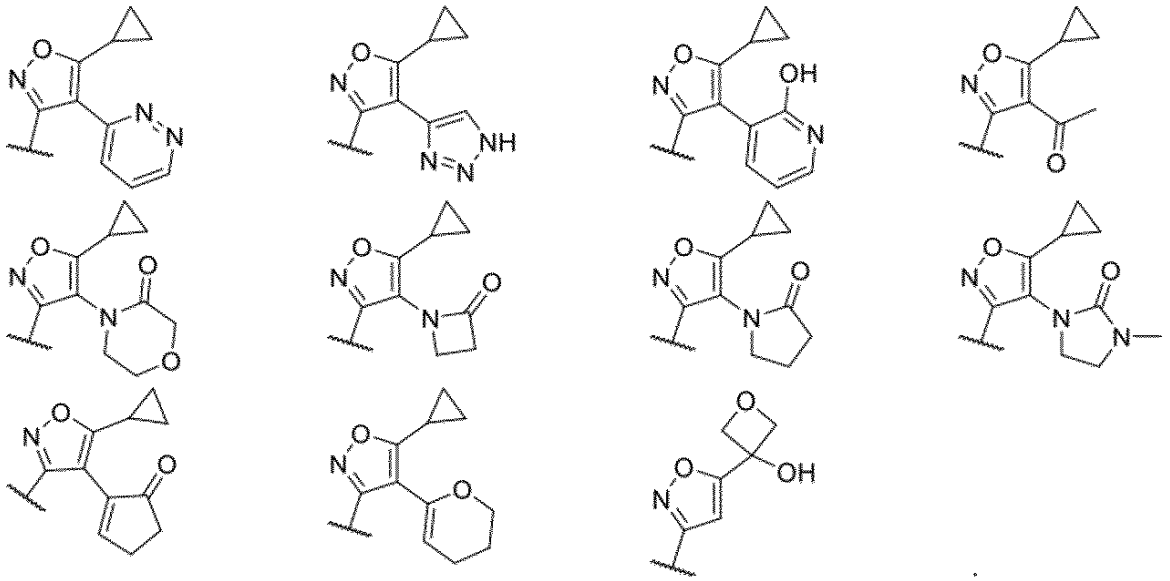
【００７２】

一実施形態では、R^bは、ｈｅｔＡｒ^{1}である。
【００７３】
一実施形態では、R^bは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。
【００７４】
一実施形態では、R^bは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－である。
【００７５】
一実施形態では、R^bは、Ｒ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣｙｃ^{2}である）である。
【００７６】
一実施形態では、R^aは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ^1、およびｈｅｔＣｙｃ^{1}から選択され、R^bは、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、ｈｅｔＡｒ^1、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣｙ^{2}ｃである）から選択される。
【００７７】
一実施形態では、R^1は、以下の構造から選択される。

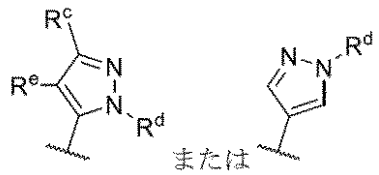
【化７－１】



【化７－２】

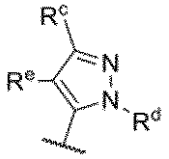


【００７８】
一実施形態では、Ｒ１は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ１、ｈｅｔＣｙｃ１、Ａｒ１、ｈｅｔＡｒ１、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣ３ｃである）から独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されたピラゾリル環である。
【００７９】
一実施形態では、Ｒ１は、以下の構造を有するピラゾリル環であり、
【化８】



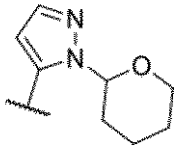
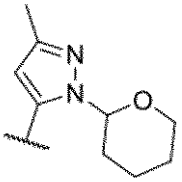
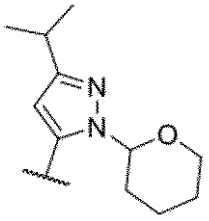
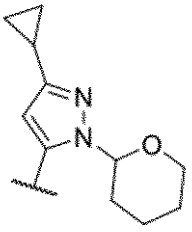
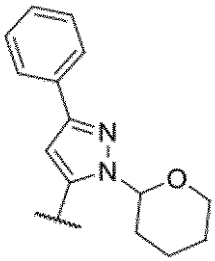
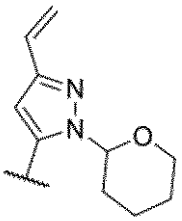
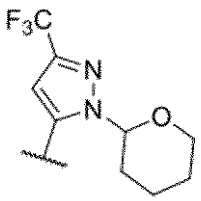
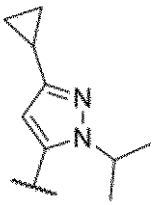
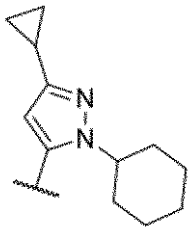
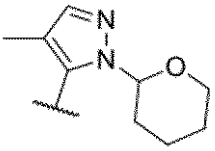
式中、
Ｒｃが、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ１、またはＡｒ１であり、
Ｒｄが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、
Ｒｅが、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである。
【００８０】
一実施形態では、Ｒｃは、水素である。
【００８１】
一実施形態では、Ｒｃは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【００８２】
一実施形態では、Ｒｃは、フルオロＣ１－Ｃ６アルキルである。
【００８３】
一実施形態では、Ｒｃは、Ｃ２－Ｃ６アルケニルである。
【００８４】
一実施形態では、Ｒｃは、Ｃｙｃ１である。

【００８５】
一実施形態では、Ｒｃは、Ａｒ１である。
【００８６】
一実施形態では、Ｒｄは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【００８７】
一実施形態では、Ｒｄは、Ｃｙｃ１である。
【００８８】
一実施形態では、Ｒｄは、ｈｅｔＣｙｃ１である。
【００８９】
一実施形態では、Ｒｅは、水素である。
【００９０】
一実施形態では、Ｒｅは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【００９１】
一実施形態では、Ｒ１は、以下の構造を有するピラゾリル環であり、
【化９】



式中、
Ｒｃが、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ１、またはＡｒ１であり、Ｒｄが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｅが、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである。
【００９２】
一実施形態では、Ｒｃ、Ｒｅ、およびＲｅは、水素、Ｃｙｃ１、およびｈｅｔＣｙｃ１から独立して選択される。
【００９３】
一実施形態では、ＲｃはＣｙｃ１であり、ＲｄはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｅは水素である。
【００９４】
一実施形態では、Ｒ１の非限定的な例としては、以下の構造が挙げられる。

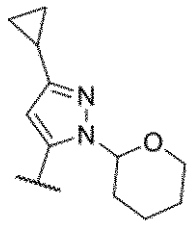
【化１０】

【００９５】

一実施形態では、Ｒ１は、以下である。

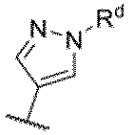
【化１１】



【００９６】

一実施形態では、Ｒ１は、以下の構造を有するピラゾリル環であり、

【化１２】

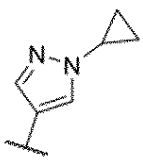


式中、Ｒｄが、Ｃｙｃ１である。

【００９７】

一実施形態では、Ｒ１は、以下である。

【化１３】



【００９８】

一実施形態では、Ｒ１は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル

、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＡｒ^{1}、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_{2}$－Ｐ（＝Ｏ）－、またはＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣ$_{3}$ｃである）で任意に置換されたチアジアゾリル環である。

【００９９】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＡｒ^{1}、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_{2}$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素またはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣｙｃ^{2}である）から選択される置換基で任意に置換されたトリアゾリル環である。

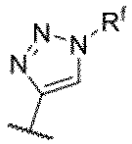
【０１００】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ６アルキルおよびＣｙｃ^{1}から選択される置換基で任意に置換されたトリアゾリル環である。

【０１０１】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、以下であり、

【化１４】

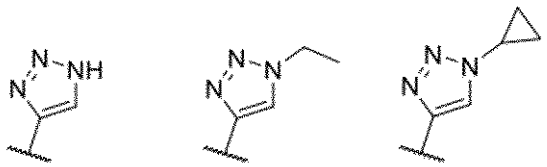


式中、Ｒ^{f}が、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣｙｃ^{1}である。

【０１０２】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、以下の構造から選択されるトリアゾリル環である。

【化１５】



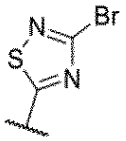
【０１０３】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロゲンで任意に置換されたチアジアゾリル環である。

【０１０４】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロゲンで置換されたチアジアゾリル環である。一実施形態では、Ｒ^{1}は、以下である。

【化１６】



【０１０５】

一実施形態では、Ｒ^{2}は、水素である。

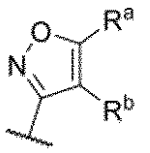
【０１０６】

一実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０１０７】

一実施形態では、R^2は、フルオロＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０１０８】
一実施形態では、R^2は、シアノＣ１－Ｃ６アルキル－である。
【０１０９】
一実施形態では、R^2は、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキルである。
【０１１０】
一実施形態では、R^2は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである。
【０１１１】
一実施形態では、R^2は、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。
【０１１２】
一実施形態では、R^3は、水素である。
【０１１３】
一実施形態では、R^3は、ハロゲンである。一実施形態では、R^3は、フルオロ、クロロ、またはブロモである。
【０１１４】
一実施形態では、R^3は、メチルである。
【０１１５】
一実施形態では、R^3は、シアノである。
【０１１６】
一実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ａの化合物を含み、式中、
R^1が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される２～３個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリール環であり、R^1が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換され、
Cyc^1が、ヒドロキシおよびオキソから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された３～６員飽和または部分不飽和シクロアルキル環であり、
$hetCyc^1$が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシ、およびオキソから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された４～６員飽和または部分不飽和複素環であり、
Cyc^2が、ヒドロキシで任意に置換されたＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
$hetAr^1$が、１～３個の環窒素原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、およびベンジルから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
R^2が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、シアノＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
R^3が、水素、ハロゲン、シアノ、またはメチルである。
【０１１７】
式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたイソオキサゾリル環である。
【０１１８】
式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^1は、以下であり、

【化１７】



式中、R^aおよびR^bは、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、$(C_1-C_6\text{アルキル})_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から独立して選択される。

【０１１９】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^aは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、および$hetCyc^1$から選択される。

【０１２０】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^bは、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、$(C_1-C_6\text{アルキル})_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から選択される。

【０１２１】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^1は、Cyc^1および$hetCyc^1$から独立して選択される１～２個の基で任意に置換されたピラゾリル環である。

【０１２２】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^1は、Ｃ１－Ｃ６アルキルで任意に置換されたチアジアゾリル環である。

【０１２３】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^2は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０１２４】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^2は、フルオロＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０１２５】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^2は、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０１２６】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^2は、シアノＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０１２７】

式Ｉ－Ａの一実施形態では、R^2は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである。

【０１２８】

式Ｉの化合物には、その薬学的に許容される塩が含まれる。加えて、式Ｉの化合物には、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、式Ｉの化合物を調製および／もしくは精製するための、かつ／または式Ｉの化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用であり得る、かかる化合物の他の塩も含まれる。式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、トリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

【０１２９】

式Ｉの化合物またはそれらの塩が溶媒和物の形態で単離され得、それ故に、任意のかかる溶媒和物も本発明の範囲内に含まれることがさらに理解されよう。例えば、式Ｉの化合物およびその塩は、非溶媒和形態、ならびに水およびエタノール等の薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在し得る。

【０１３０】

一実施形態では、式Ｉの化合物には、実施例１～７９の化合物、ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩および溶媒和物が含まれる。一実施形態では、実施例１～７

９の化合物は、遊離塩基形態である。一実施形態では、実施例１～７９の化合物は、塩形態である。一実施形態では、実施例１～７９の化合物は、トリフルオロ酢酸塩である。

【０１３１】

「薬学的に許容される」という用語は、化合物またはその塩もしくは組成物が、製剤を含む他の成分および／またはそれで治療される患者と化学的および／または毒物学的に適合性があることを示す。

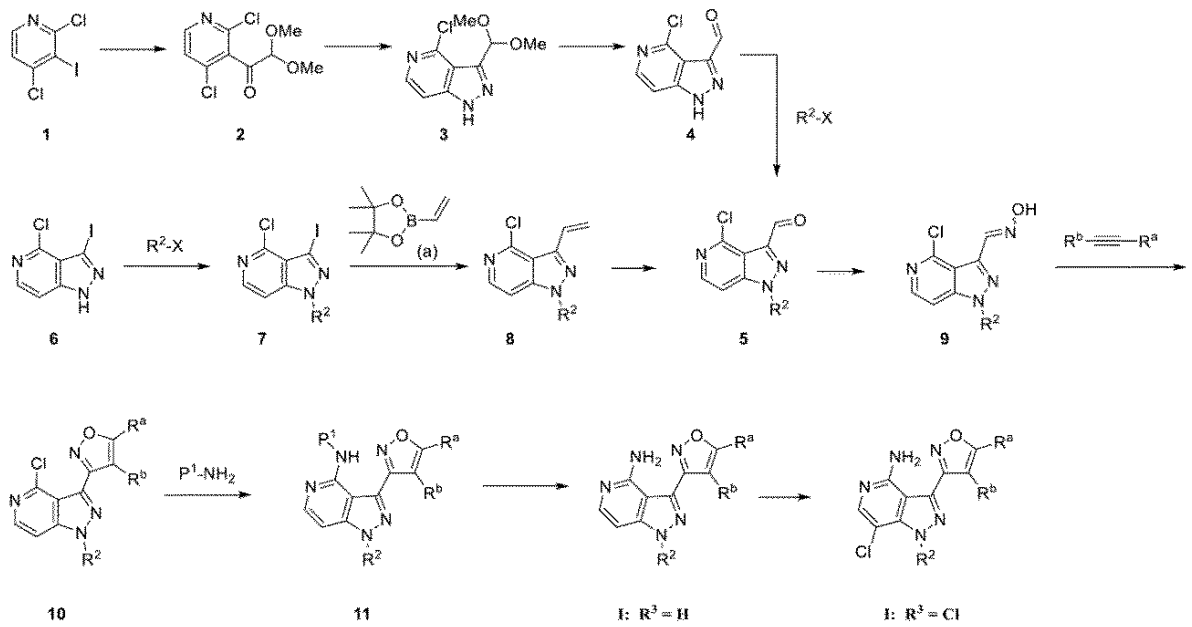
【０１３２】

本明細書に提供される化合物は、かかる化合物を構成する原子のうちの１個以上に非天然割合の原子同位体も含み得る。すなわち、原子は、特に式Ｉに従う化合物との関連で言及される場合、天然に存在するか、または合成的に産生されたかのいずれかの、その原子の全ての同位体および同位体混合物を、天然存在度でまたは同位体濃縮形態でのいずれかで含む。例えば、水素について言及される場合、それが^{1}Ｈ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、炭素について言及される場合、それが^{11}Ｃ、^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、窒素について言及される場合、それが^{13}Ｎ、^{14}Ｎ、^{15}Ｎ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、酸素について言及される場合、それが^{14}Ｏ、^{15}Ｏ、^{16}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、またはそれらの混合物を指すことが理解され、フルオロについて言及される場合、それが^{18}Ｆ、^{19}Ｆ、またはそれらの混合物を指すことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、１つ以上の非放射性原子がその放射性濃縮同位体のうちの１つによって置き換えられている、放射性化合物を含む、１個以上の原子の１つ以上の同位体およびその混合物を含む化合物も含む。放射性標識化合物は、治療剤、例えば、がん治療剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、および診断薬、例えば、インビボ造影剤として有用である。本明細書に提供される化合物の全ての同位体変形が、放射性か否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含されるよう意図されている。

【０１３３】

例証目的のために、スキーム１～５は、本明細書に提供される化合物を調製するための一般的な方法、ならびに主要な中間体を示す。個々の反応ステップのより詳細な説明については、以下の実施例の節を参照されたい。当業者であれば、他の合成経路を使用して、本発明の化合物を合成することができることを理解するであろう。特定の出発材料および試薬がスキームに示され、以下で論じられているが、他の出発材料および試薬を容易に代用して、様々な誘導体および／または反応条件を提供することができる。加えて、以下に記載される方法によって調製される化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学反応を使用して、本開示に照らしてさらに修飾され得る。

【化１８】

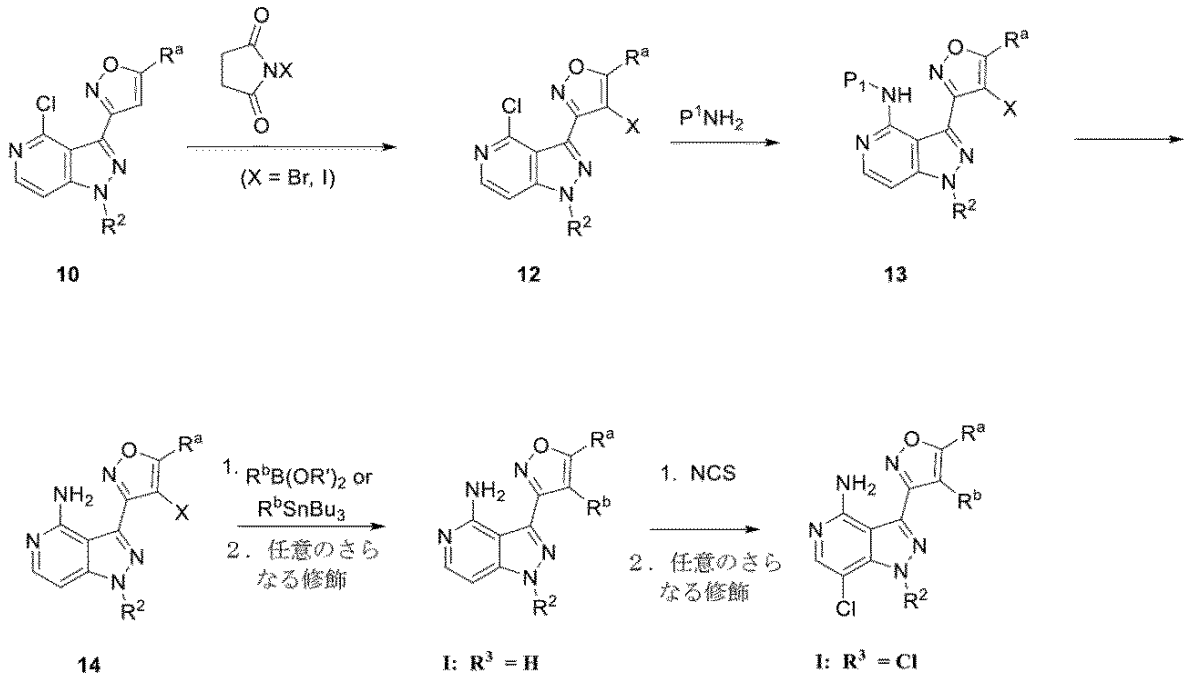


スキーム１

【０１３４】

スキーム１は、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスを示し、式中、Ｒ^{1}がイソオキサゾール環であり、Ｒ^{3}が水素またはＣｌであり、Ｒ^{b}が水素であり、Ｒ^{a}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ^{1}、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}であり、Ｒ^{2}が、式Ｉについて定義されるとおりである。市販の化合物１を、ｎ－ブチルリチウム等のアルキルリチウムで処理し、その後、２，２－ジメトキシ酢酸メチルで処理して、化合物２を得ることができる。化合物２をヒドラジンでの高温処理により環化して、化合物３を得ることができる。化合物３を塩基（例えば、無機塩基、例えば、炭酸セシウム）およびヨードプロパンで処理して、化合物４を得ることができる。化合物４を、式Ｒ^{2}－Ｘ（式中、Ｒ^{2}が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘが塩基の存在下でハロゲンである）を有する試薬で処理することによって、化合物５を調製することができる。あるいは、化合物６を、式Ｒ^{2}－Ｘ（式中、Ｒ^{2}が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘが塩基の存在下でハロゲンである）を有する試薬で処理することによって、化合物５を化合物６から調製して、化合物７を得ることができる。化合物７を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、高温で、無機塩基、例えば、ジオキサン中Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$およびＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$の存在下で、パラジウム触媒および任意にリガンド）を使用して、式（ａ）を有するジオキサボロラン試薬で処理して、化合物８を得ることができる。化合物８を、四酸化オスミウムおよび４－メチルモルホリン－４－オキシド（ＮＭＯ）等の酸化試薬または試薬系での処理、その後、結果として生じた隣接ジオールの過ヨウ素酸ナトリウムでの処理により酸化して、化合物５を得ることができる。化合物５を、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下で、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して、化合物９を得ることができる。化合物９を、塩基の存在下で、式Ｒ^{b}Ｃ≡Ｃ－Ｒ^{a}（式中、Ｒ^{b}が水素であり、Ｒ^{a}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ^{1}、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}である）を有する試薬で処理して、化合物１０を得ることができる。化合物１０を、式Ｐ^{1}－ＮＨ$_{2}$（式中、Ｐ^{1}がアミノ保護基、例えば、２，４－ジメトキシベンジルである）を有する試薬と反応させて、化合物１１を得ることができる。化合物１１のアミノ保護基を標準反応条件下で除去して、式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}が水素である）を得ることができる。式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}が水素である）を、式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}がスキーム１に示される水素である）をＮ－クロロスクシンイミドと反応させることによって調製することができる。

【化１９】

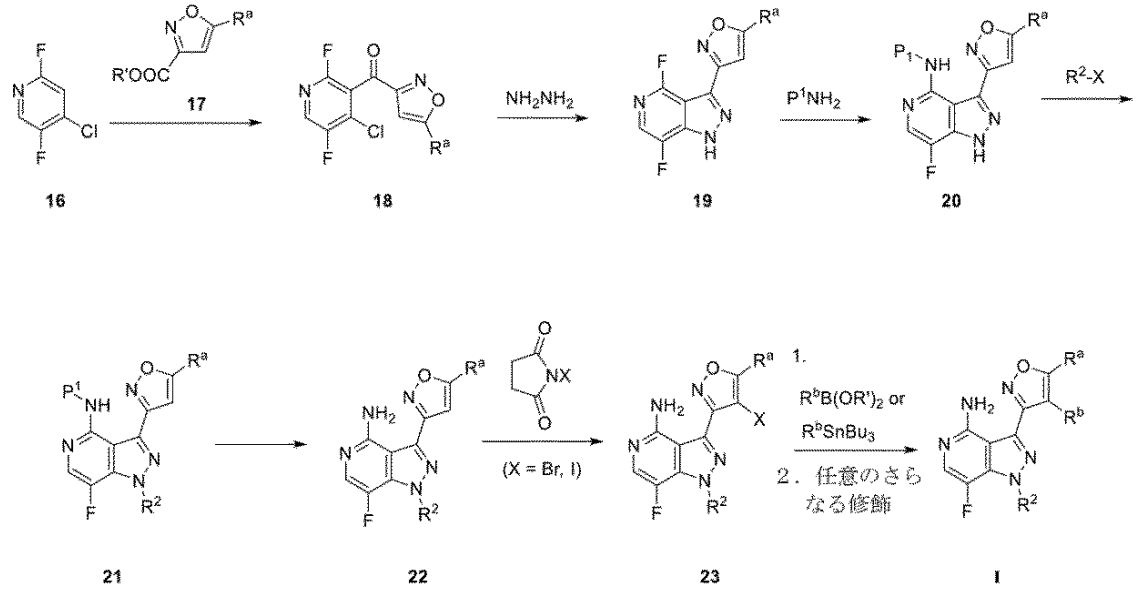


スキーム２

【０１３５】

スキーム２は、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスを示し、式中、Ｒ１がイソオキサゾール環であり、Ｒ３が水素またはＣｌであり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりである。スキーム１に示されるように調製された化合物１０を、Ｎ－ブロモスクシンイミドまたはＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、化合物１２（式中、Ｘが、それぞれ、ＢｒまたはＩである）を得ることができる。化合物１２を、式Ｐ１－ＮＨ２（式中、Ｐ１がアミノ保護基、例えば、２，４－ジメトキシベンジルである）を有する試薬と反応させて、化合物１３を得ることができる。化合物１３のアミノ保護基を標準反応条件下で除去して、化合物１４を得ることができる。化合物１４を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、高温で、無機塩基、例えば、ジオキサン中Ｐｄ（ＰＰｈ３）４およびＮａ２ＣＯ３の存在下で、パラジウム触媒および任意にリガンド）を使用して、式Ｒｂ－Ｂ（ＯＲ’）２（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とし、各Ｒ’が独立して、Ｈまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、または各Ｒ’が、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）を有するボロン酸エステル化合物と反応させて、式Ｉの化合物（式中、Ｒ３が水素であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を得ることができる。

【０１３６】
あるいは、化合物１４を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、スティルカップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒およびリガンド、例えば、ＰｄＣｌ$_2$［Ｐ（ｃｙ）$_3$］$_2$の存在下で、かつ任意にフッ化セシウムの存在下で）を使用して、式Ｒ^b－Ｓｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_3$（式中、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を有する有機スズ化合物と反応させて、式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}が水素である）を得ることができる。
【０１３７】
式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}が水素である）を、式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}がスキーム２に示される水素である）をＮ－クロロスクシンイミドと反応させることによって調製することができる。
【０１３８】
式Ｉの化合物をさらなる修飾に供して（すなわち、適切な試薬と反応させるか、またはそれで処理して）、式Ｉのさらなる化合物を得ることができる。例えば、式Ｉの化合物（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義される飽和複素環であるか、またはＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義される飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環である）を、それぞれ、式Ｉの化合物（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環である）または式Ｉの化合物（式中、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環である）を標準アルケン還元条件に供することによって調製することができる。
【化２０】



スキーム３

【０１３９】
スキーム３は、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスを示し、式中、Ｒ^{1}がイソオキサゾール環であり、Ｒ^{3}がＦであり、Ｒ^{a}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ^1、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}であり、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、またはＣｙｃ^{1}であり、Ｒ^{2}が式Ｉについて定義されるとおりである。市販の化合物１６を、アルキルリチウム、例えば、ｎ－ブチルリチウム等の塩基の存在下で、化合物１７（式中、Ｒ^{a}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－

、Ｃｙｃ^{1}、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}であり、Ｒ’がＣ１－Ｃ６アルキルである）と反応させて、化合物１８を得ることができる。化合物１８をヒドラジンでの処理により環化して、化合物１９を得ることができる。化合物１９を、式Ｐ^{1}－ＮＨ$_{2}$（式中、Ｐ^{1}がアミノ保護基、例えば、２，４－ジメトキシベンジルである）を有する試薬と反応させて、化合物２０を得ることができる。化合物２０を、炭酸セシウム等の塩基の存在下で、式Ｒ^{2}－Ｘ（式中、Ｒ^{2}が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘがハロゲンである）を有する試薬での処理によりアルキル化して、化合物２１を得ることができる。化合物２１のアミノ保護基を標準反応条件下で除去して、化合物２２を得ることができる。化合物２２をＮ－ブロモスクシンイミドまたはＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、化合物２３（式中、Ｘが、それぞれ、ＢｒまたはＩである）を得ることができる。化合物２３を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、高温で、無機塩基、例えば、ジオキサン中Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$およびＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$の存在下で、パラジウム触媒および任意にリガンド）を使用して、式Ｒ^{b}－Ｂ（ＯＲ’）$_{2}$（式中、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とし、各Ｒ’が独立して、Ｈまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、または各Ｒ’が、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）を有するボロン酸エステル化合物と反応させて、式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}がＦであり、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を得ることができる。

【０１４０】

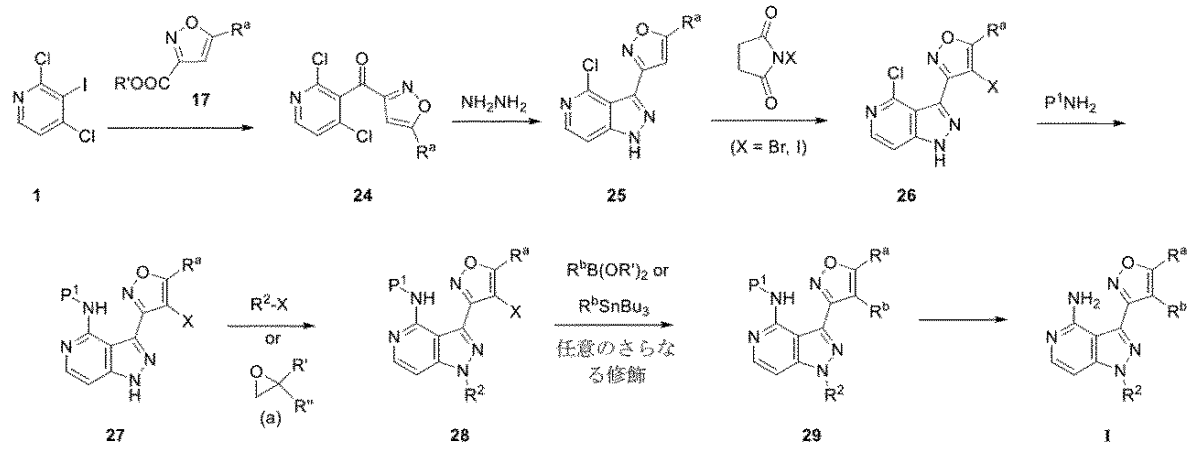
あるいは、化合物２３を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、スティルカップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒およびリガンド、例えば、ＰｄＣｌ$_{2}$［Ｐ（ｃｙ）$_{3}$］$_{2}$の存在下で、かつ任意にフッ化セシウムの存在下で）を使用して、式Ｒ^{b}－Ｓｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_{3}$（式中、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を有する有機スズ化合物と反応させて、式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{3}がＦであり、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を得ることができる。

【０１４１】

式Ｉの化合物をさらなる修飾に供して（すなわち、適切な試薬と反応させるか、またはそれで処理して）、式Ｉのさらなる化合物を得ることができる。例えば、式Ｉの化合物（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義される飽和複素環であるか、またはＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義される飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環である）を、それぞれ、式Ｉの化合物（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環である）または式Ｉの化合物（式中、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環である）を標準アルケン還元条件に供す

ることによって調製することができる。

【化２１】



スキーム４

【０１４２】

スキーム４は、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスを示し、式中、Ｒ１がイソオキサゾール環であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりである。市販の化合物１を、アルキルリチウム、例えば、ｎ－ブチルリチウム等の塩基の存在下で、化合物１７（式中、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒ’がＣ１－Ｃ６アルキルである）と反応させて、化合物２４を得ることができる。化合物２４をヒドラジンでの処理により環化して、化合物２５を得ることができる。化合物２５をＮ－ブロモスクシンイミドまたはＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、化合物２６（式中、Ｘが、それぞれ、ＢｒまたはＩである）を得ることができる。化合物２６を、式Ｐ１－ＮＨ２（式中、Ｐ１がアミノ保護基、例えば、２，４－ジメトキシベンジルである）を有する試薬と反応させて、化合物２７を得ることができる。Ｒ２が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、シアノＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、または（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である実施形態では、化合物２８を、化合物２７を、塩基、例えば、炭酸セシウムの存在下で、式Ｒ２－Ｘ（式中、Ｒ２が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、Ｘが、ハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホン酸塩である）を有する化合物と反応させることによって調製することができる。Ｒ２がヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキルである実施形態では、化合物を、式（ａ）（式中、Ｒ’およびＲ’’が独立して、水素またはＣ１－Ｃ２アルキルである）を有する化合物と反応させることができる。化合物２８を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、高温で、無機塩基、例えば、ジオキサン中Ｐｄ（ＰＰｈ３）４およびＮａ２ＣＯ３の存在下で、パラジウム触媒および任意にリガンド）を使用して、式Ｒｂ－Ｂ（ＯＲ’）２（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とし、各Ｒ’が独立して、Ｈまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、または各Ｒ’が、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）を有するボロン酸エステル化合物と反応させて、化合物２９（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１

、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を得ることができる。

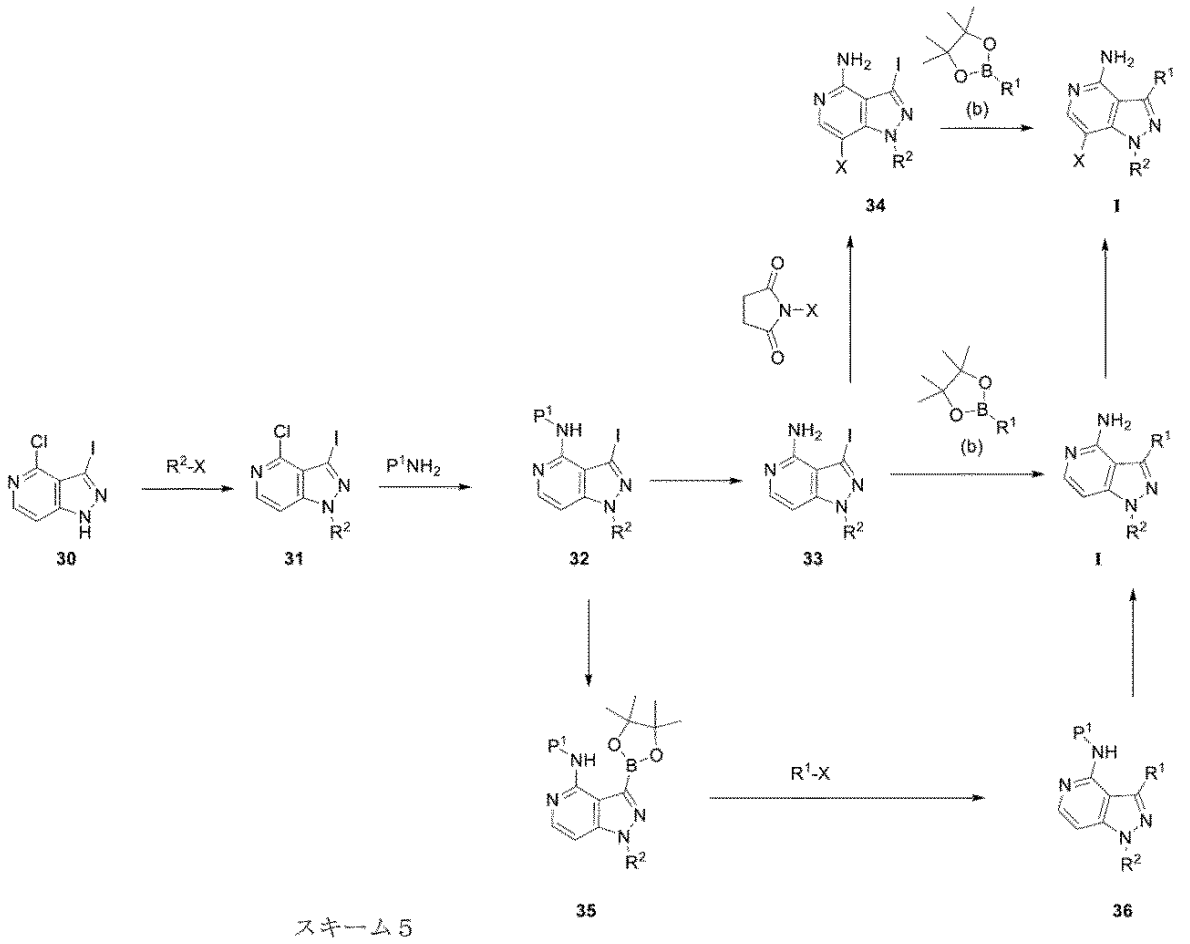
【０１４３】

あるいは、化合物２９を、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、スティルカップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒およびリガンド、例えば、ＰｄＣｌ$_{2}$［Ｐ（ｃｙ）$_{3}$］$_{2}$の存在下で、かつ任意にフッ化セシウムの存在下で）を使用して、式Ｒ^{b}－Ｓｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_{3}$（式中、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を有する有機スズ化合物と反応させて、化合物２９を得ることができる。化合物２９のアミノ保護基を標準反応条件下で除去して、式Ｉの化合物（式中、Ｒ^{b}が、ｈｅｔＡｒ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、またはＣｙｃ^{1}であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびＡｒ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を得ることができる。

【０１４４】

式Ｉの化合物をさらなる修飾に供して（すなわち、適切な試薬と反応させるか、またはそれで処理して）、式Ｉのさらなる化合物を得ることができる。例えば、式Ｉの化合物（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が式Ｉについて定義される飽和複素環である）または式Ｉの化合物（式中、Ｃｙｃ^{1}が式Ｉについて定義される飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環である）を、それぞれ、式Ｉの化合物（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が部分不飽和複素環であるか、またはＣｙｃ^{1}が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環である）を標準のアルケン還元条件に供することによって調製することができる。

【化２２】



スキーム５

【０１４５】

スキーム５は、式Ｉの化合物を調製するためのプロセスを示し、式中、Ｒ３が、水素、Ｂｒ、またはＩであり、Ｒ１およびＲ２が式Ｉについて定義されるとおりである。市販の化合物３０を、塩基の存在下で、式Ｒ２－Ｘ（式中、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘがハロゲンである）を有する化合物と反応させて、化合物３１を得ることができる。化合物３１を、式Ｐ１－ＮＨ２（式中、Ｐ１がアミノ保護基、例えば、２，４－ジメトキシベンジルである）を有する試薬と反応させて、化合物３２を得ることができる。化合物３２のアミノ保護基を標準反応条件下で除去して、化合物３３を得ることができる。化合物３３を、式（ｂ）（式中、Ｒ１が式Ｉについて定義されるとおりである）を有するジオキサボロラン試薬と反応させて、式Ｉの化合物（式中、Ｒ３が水素である）を得ることができる。あるいは、化合物３３をＮ－ブロモスクシンイミドまたはＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、化合物３４（式中、Ｘが、それぞれ、ＢｒまたはＩである）を得ることができる。化合物３４を、式（ｂ）（式中、Ｒ１が式Ｉについて定義されるとおりである）を有するジオキサボロラン試薬と反応させて、式Ｉの化合物（式中、Ｒ３がＢｒまたはＩである）を得ることができる。あるいは、化合物３２をパラジウム触媒およびリガンドの存在下でビス－ジオキサボロラン）と反応させて、化合物３５を得ることができる。化合物３５を、式Ｒ１－Ｘ（式中、Ｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘがハロゲンである）を有する化合物と反応させて、化合物３６を得ることができる。化合物３６のアミノ保護基を標準反応条件下で除去して、式Ｉの化合物（式中、Ｒ３が水素である）を得ることができる。

【０１４６】

本明細書で使用される「アミノ保護基」という用語は、反応が化合物上の他の官能基で行われている間にアミノ基をブロックまたは保護するために一般に用いられる基の誘導体を

指す。本明細書に記載のプロセスのうちのいずれかでの使用に好適な保護基の例としては、カルバメート、アミン、アルキルおよびアリール基、ベンジル基および置換ベンジル基、イミン、ならびに除去されて所望のアミン基を再生することができる多くのＮ－ヘテロ原子誘導体が挙げられる。アミノ保護基の非限定的な例は、２，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＢ）、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（「Ｂｏｃ」）、ベンジルオキシカルボニル（「ＣＢｚ」）、および９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（「Ｆｍｏｃ」）である。これらの基、および他の保護基のさらなる例は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，ｅｔ ａｌ．Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００６で見つけられる。

【０１４７】

上記の方法のうちのいずれかに記載の化合物中の窒素原子は、例えば、Ｇｒｅｅｎｅ＆Ｗｕｔｓ，ｅｄｓ．，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，2nd ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９９１に記載の任意の好都合な窒素保護基で保護され得る。窒素保護基の例としては、アシルおよびアルコキシカルボニル基、例えば、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、フェノキシカルボニル、および［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（ＳＥＭ）が挙げられる。

【０１４８】

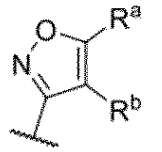
ヒドロキシ基は、例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，ｅｔ ａｌ．，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００６に記載の任意の好都合なヒドロキシ保護基で保護され得る。例としては、ベンジル、トリチル、シリルエーテル等が挙げられる。

【０１４９】

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

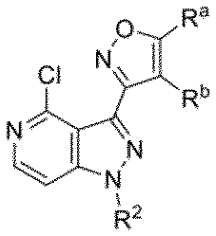
（ａ）Ｒ3が水素であり、Ｒ2が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｒ1が、

【化２３】



（式中、Ｒbが水素であり、Ｒaが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ1、またはｈｅｔＣｙｃ1である）である式Ｉの化合物の場合、以下の式、

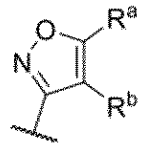
【化２４】



（式中、Ｒbが水素であり、Ｒaが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ1、またはｈｅｔＣｙｃ1であり、Ｒ2が式Ｉについて定義されるとおりである）を有する化合物を、を有する化合物式Ｐ1－ＮＨ2（式中、Ｐ1がアミノ保護基である）と反応させ、その後、Ｐ1保護基を除去すること、または

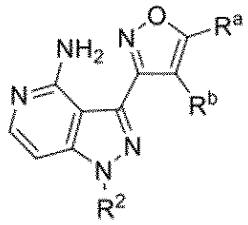
（ｂ）Ｒ3がクロロであり、Ｒ2が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｒ1が、

【化２５】



（式中、Ｒｂが水素であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１である）である式Ｉの化合物の場合、以下の式の化合物を、

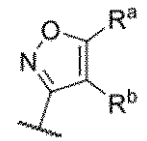
【化２６】



Ｎ－クロロスクシンイミドと反応させること、または

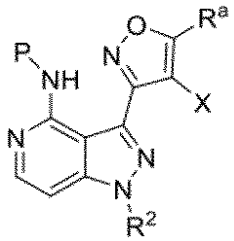
（ｃ）Ｒ３が水素であり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｒ１が、

【化２７】



（式中、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）である式Ｉの化合物の場合、以下の式、

【化２８】

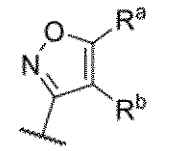


（式中、Ｘがハロゲンであり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐが水素またはアミン保護基であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１である）を有する化合物を、パラジウム触媒および任意にリガンドの存在下で、かつ無機塩基の存在下で、式Ｒｂ－Ｂ（ＯＲ’）$_2$（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とし、各Ｒ’が独立して、Ｈまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、または各Ｒ’が、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－

Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）を有する化合物と反応させ、Ｐがアミン保護基である場合、保護基を除去すること、または

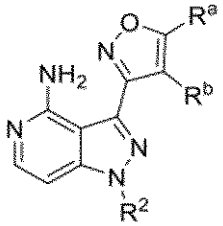
（ｄ）Ｒ３が水素であり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｒ１が、

【化２９】



（式中、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）である式Ｉの化合物の場合、以下の式、

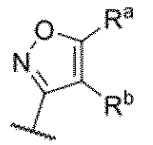
【化３０】



（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を有する化合物を、アルケン水素化条件に供すること、または

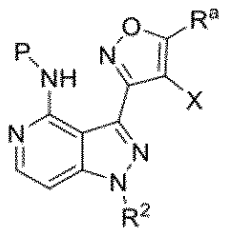
（ｅ）Ｒ３が水素であり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｒ１が、

【化３１】



（式中、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）である式Ｉの化合物の場合、以下の式、

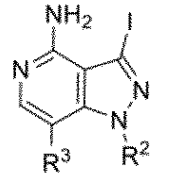
【化３２】



（式中、Ｘがハロゲンであり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐが水素またはアミン保護基であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１である）を有する化合物を、パラジウム触媒およびリガンドの存在下で、かつ任意にフッ化セシウムの存在下で、式Ｒｂ－Ｓｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）３（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が式Ｉについて定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が式Ｉについて定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を有する化合物と反応させること、または

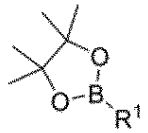
（ｆ）Ｒ３が水素またはハロゲンであり、Ｒ１およびＲ２が式Ｉについて定義されるとおりである式Ｉの化合物の場合、以下の式、

【化３３】



（式中、Ｒ３が水素またはハロゲンであり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりである）を有する化合物を、パラジウム触媒およびリガンドの存在下で、以下の式、

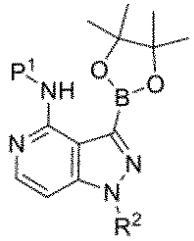
【化３４】



（式中、Ｒ１が式Ｉについて定義されるとおりである）を有するジオキサボロラン試薬と反応させること、または

（ｇ）Ｒ３が水素であり、Ｒ１およびＲ２が式Ｉについて定義されるとおりである式Ｉの化合物の場合、以下の式、

【化３５】



（式中、Ｐ１がアミン保護基であり、Ｒ２が式Ｉについて定義されるとおりである）を有する化合物を、式Ｒ１－Ｘ（式中、Ｘがハロゲンであり、Ｒ１が式Ｉについて定義されるとおりである）を有する試薬と反応させ、その後、アミン保護基を除去することと、

存在する場合、いずれの追加の保護基も除去し、任意にその薬学的に許容される塩を調製することと、を含む、プロセスが本明細書にさらに提供される。

【０１５０】

ＲＥＴ阻害剤として作用する試験化合物の能力は、実施例Ａ～Ｃに記載のアッセイによって実証され得る。ＩＣ５０値が表５に示される。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、強力かつ選択的なＲＥＴ阻害を呈する。例えば、本明細書に提供される化合物は、関連キナーゼに対する最小限の活性で、例えば、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合、Ｇ８１０ＲおよびＧ８１０Ｓ　ＡＴＰ切断フロント突然変異、Ｍ９１８Ｔ活性化突然変異、ならびにＶ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、およびＶ８０４Ｅゲートキーパー突然変異を含む、活性化突然変異またはＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性突然変異を含むＲＥＴ遺伝子によってコードされる野生型ＲＥＴおよびＲＥＴキナーゼに対するナノモル効力を呈する。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ＲＥＴ融合タンパク質（例えば、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴまたはＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを含むが、これらに限定されない、本明細書に記載のＲＥＴ融合タンパク質のうちのいずれか）をコードするＲＥＴ遺伝子によってコードされた改変されたＲＥＴ融合タンパク質に対するナノモル効力を呈し、このＲＥＴ遺伝子は、ＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性突然変異（例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅを含むが、これらに限定されない、本明細書に記載のＲＥＴ突然変異のうちのいずれか）を含み、これにより、改変されたＲＥＴタンパク質は、ＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性アミノ酸置換または欠失の存在によりＲＥＴキナーゼ耐性を呈するＲＥＴ融合タンパク質である。非限定的な例としては、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ－Ｖ８０４ＭおよびＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ－Ｖ８０４Ｍが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ＲＥＴ突然変異（例えば、Ｃ６３４ＷまたはＭ９１８Ｔを含むが、これらに限定されない、本明細書に記載のＲＥＴ突然変異のうちのいずれか）を含み、かつＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性突然変異（例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅを含むが、これらに限定されない、本明細書に記載のＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性突然変異のうちのいずれか）を含むＲＥＴ遺伝子によってコードされた改変されたＲＥＴタンパク質に対するナノモル効力を呈し、これにより、改変されたＲＥＴタンパク質は、ＲＥＴ突然変異（例えば、ＲＥＴ一次突然変異）によって引き起こされたＲＥＴ置換を含み、改変されたＲＥＴタンパク質は、ＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性アミノ酸置換または欠失の存在によりＲＥＴキナーゼ耐性を呈する。

【０１５３】

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

【０１５４】

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

【０１５５】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ＫＤＲキナーゼ（例えば、ＶＥＧＦＲ２）を上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性を呈し得る。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性は、活性化突然変異またはＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性突然変異を含むＲＥＴ遺伝子（例えば、ゲートキーパー突然変異体）によってコードされるＲＥＴキナーゼの効力を失うことなく観察される。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼと比較した選択性は、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴの阻害と比較して、少なくとも１０倍（例えば、少なくとも４０倍の選択性、少なくとも５０倍の選択性、少なくとも６０倍の選択性、少なくとも７０倍の選択性、少なくとも８０倍の選択性、少なくとも９０倍の選択性、少なくとも１００倍の選択性、少なくとも１５０倍の選択性、少なくとも２００倍の選択性、少なくとも２５０倍の選択性、少なくとも３００倍の選択性、少なくとも３５０倍の選択性、または少なくとも４００倍の選択性）である（例えば、化合物は、ＫＤＲよりもＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴに対してより強力である）。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼと比較したＲＥＴキナーゼに対する選択性は、約３０倍である。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼと比較したＲＥＴキナーゼに対する選択性は、少なくとも１００倍である。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼと比較したＲＥＴキナーゼに対する選択性は、少なくとも１５０倍である。いくつかの実施形態では、ＫＤＲキナーゼと比較したＲＥＴキナーゼに対する選択性は、少なくとも４００倍である。いずれの理論にも拘束されることなく、強力なＫＤＲキナーゼ阻害が、ＲＥＴを標的とするマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）に共通の特徴であり、かかる化合物で観察される用量制限毒性の原因であり得ると考えられている。
【０１５６】
いくつかの実施形態では、Ｖ８０４Ｍの阻害は、野生型ＲＥＴで観察されるものと同様である。例えば、Ｖ８０４Ｍの阻害は、野生型ＲＥＴの阻害の約２倍（例えば、約５倍、約７倍、約１０倍）以内である（例えば、化合物は、野生型ＲＥＴおよびＶ８０４Ｍに対して同様に強力である）。いくつかの実施形態では、別のキナーゼと比較した野生型またはＶ８０４Ｍ　ＲＥＴキナーゼに対する選択性は、酵素アッセイ（例えば、本明細書に提供される酵素アッセイ）で測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ＲＥＴ突然変異細胞に対して選択的な細胞傷害性を呈する。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、Ｇ８１０Ｓおよび／またはＧ８１０Ｒの阻害は、野生型ＲＥＴで観察されるものと同様である。例えば、Ｇ８１０Ｓおよび／またはＧ８１０Ｒの阻害は、野生型ＲＥＴの阻害の約２倍（例えば、約５倍、約７倍、約１０倍）以内である（例えば、化合物は、野生型ＲＥＴおよびＧ８１０Ｓおよび／またはＧ８１０Ｒに対して同様に強力である）。いくつかの実施形態では、別のキナーゼと比較した野生型またはＧ８１０Ｓおよび／またはＧ８１０Ｒ　ＲＥＴキナーゼに対する選択性は、酵素アッセイ（例えば、本明細書に提供される酵素アッセイ）で測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ＲＥＴ突然変異細胞に対して選択的な細胞傷害性を呈する。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ｂｒａｉｎおよび／または中枢神経系（ＣＮＳ）浸透度を呈する。かかる化合物は、血液脳関門を通過し、脳内および／または他のＣＮＳ構造内のＲＥＴキナーゼを阻害することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、治療有効量で血液脳関門を通過することができる。例えば、がん（例えば、ＲＥＴ関連脳癌またはＣＮＳ癌等のＲＥＴ関連がん）を有する患者の治療には、患者への化合物の投与（例えば、経口投与）が含まれ得る。いくつかのかかる実施形態では、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍の治療に有用である。例えば、ＲＥＴ関連原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍である。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、高い胃腸吸収、低いクリアランス、および薬物－薬物相互作用の可能性の低さのう

ちの１つ以上を呈する。
【０１６０】
式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物は、ＲＥＴキナーゼ阻害剤で治療され得る疾患および障害、例えば、ＲＥＴ関連疾患および障害、例えば、血液癌および固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍および／またはＲＥＴ融合陽性固形腫瘍）を含むがん等の増殖性障害、ならびにＩＢＳ等の胃腸障害の治療に有用である。
【０１６１】
本明細書で使用される「治療する」または「治療」という用語は、治療的または緩和的措置を指す。有益なまたは所望の臨床結果には、検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、疾患または障害または状態に関連する症状の全体的または部分的な緩和、疾患の程度の減退、疾患の安定した（すなわち、悪化していない）状態、疾患進行の遅延もしくは緩徐化、疾患状態（例えば、疾患の１つ以上の症状）の改善または緩和、および寛解（部分的か全体的にかかわらず）が含まれるが、これらに限定されない。「治療」とは、治療を受けていない場合に予想される生存期間と比較した生存期間の延長も意味し得る。
【０１６２】
本明細書で使用される「対象」、「個体」、または「患者」は、同義に使用され、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒト等の哺乳動物を含む、任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療および／または予防される疾患または障害の少なくとも１つの症状を経験しており、かつ／または呈している。いくつかの実施形態では、対象は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがん（ＲＥＴ関連がん）を有すると特定または診断されている（例えば、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のアッセイまたはキットを使用して決定される）。いくつかの実施形態では、対象は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局承認のアッセイまたはキットを使用して決定される）。対象は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る（例えば、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のアッセイまたはキットを使用して陽性であると特定される）。対象は、対象の腫瘍がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する（例えば、腫瘍が、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットまたはアッセイを使用してそのように特定される）対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、ＲＥＴ関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（任意に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかで治療されるべきであることを示す）。いくつかの実施形態では、患者は、小児患者である。
【０１６３】
本明細書で使用される「小児患者」という用語は、診断時または治療時に２１歳未満の患者を指す。「小児」という用語は、新生児（出生から生後１ヶ月まで）、乳児（生後１ヵ月から２歳まで）、子供（２歳から１２歳まで）、および青少年（１２歳から２１歳まで（２２歳の誕生日までであるが、２２歳の誕生日は含まない））を含む様々な亜集団にさらに分類され得る。Ｂｅｒｈｍａｎ ＲＥ，ＫｌｉｅｇｍａｎＲ，Ａｒｖｉｎ ＡＭ，Ｎｅｌｓｏｎ ＷＥ．Ｎｅｌｓｏｎ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９６、Ｒｕｄｏｌｐｈ ＡＭ，ｅｔ ａｌ．Ｒｕｄｏｌｐｈ’ｓ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，２１ｓｔ Ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２、およびＡｖｅｒｙ ＭＤ，Ｆｉｒｓｔ ＬＲ．Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２ｎｄ Ｅｄ．Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ：Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ；１９９４。いくつかの実施形態では

、小児患者は、出生から生後２８日まで、生後２９日から２歳未満まで、２歳から１２歳未満まで、または１２歳から２１歳まで（２２歳の誕生日までであるが、２２歳の誕生日は含まない）である。いくつかの実施形態では、小児患者は、出生から生後２８日まで、生後２９日から１歳未満まで、生後１ヶ月から生後４ヶ月未満まで、生後３ヶ月から生後７ヶ月未満まで、生後６ヶ月から１歳未満まで、１歳から２歳未満まで、２歳から３歳未満まで、２歳から７歳未満まで、３歳から５歳未満まで、５歳から１０歳未満まで、６歳から１３歳未満まで、１０歳から１５歳未満まで、または１５歳から２２歳未満までである。

【０１６４】

ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本明細書に定義される疾患および障害（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、およびがん）の予防に有用である。本明細書で使用される「予防する」という用語は、本明細書に記載の疾患もしくは状態、またはそれらの症状の発症、再発、または蔓延の全体的または部分的な予防を意味する。

【０１６５】

本明細書で使用される「ＲＥＴ関連疾患または障害」という用語は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ（本明細書でＲＥＴキナーゼタンパク質とも呼ばれる）、またはそれらのうちのいずれか（例えば、１つ以上）発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴキナーゼドメイン、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の種類のうちのいずれか）に関連するか、またはそれを有する疾患または障害を指す。ＲＥＴ関連疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、がんおよび過敏性腸症候群（ＩＢＳ）等の胃腸障害が挙げられる。

【０１６６】

本明細書で使用される「ＲＥＴ関連がん」という用語は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ（本明細書でＲＥＴキナーゼタンパク質とも称される）、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するか、またはそれを有するがんを指す。ＲＥＴ関連がんの非限定的な例は、本明細書に記載されている。

【０１６７】

「ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＲＥＴキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子の突然変異、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子の突然変異、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つの挿入されたアミノ酸を有するＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子の突然変異、細胞中のＲＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／もしくはエンハンサー）における突然変異）、野生型ＲＥＴタンパク質と比較してＲＥＴタンパク質において少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＥＴタンパク質をもたらすＲＥＴ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン、または異常な細胞シグナル伝達および／もしくは調節不全の自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する、（例えば、対照非がん性細胞と比較して）哺乳類細胞における野生型ＲＥＴキナーゼの発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的活性であるか、または突然変異を含まないＲＥＴ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＥＴタンパク質をコードするＲＥＴ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＥＴの第１の部分およびパートナータンパク質（すなわち、ＲＥＴ

ではない）の第２の部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＥＴ遺伝子の別の非ＲＥＴ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。融合タンパク質の非限定的な例は、表１に記載されている。ＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表２に記載されている。ＲＥＴキナーゼタンパク質突然変異（例えば、点突然変異）のさらなる例は、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異である。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の非限定的な例は、表３および表４に記載されている。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＲＥＴ遺伝子の活性化突然変異によって引き起こされ得る（例えば、表１に列記される融合タンパク質のうちのいずれかの発現をもたらす染色体転座を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、例えば、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、ＲＥＴキナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）による阻害に対する増加した耐性を有するＲＥＴキナーゼの発現をもたらす遺伝子突然変異によって引き起こされ得る（例えば、表３および表４のアミノ酸置換を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、例えば、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、ＲＥＴキナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）による阻害に対する増加した耐性を有する改変されたＲＥＴタンパク質の発現をもたらす改変されたＲＥＴタンパク質（例えば、突然変異（例えば、一次突然変異）を有するＲＥＴ融合タンパク質またはＲＥＴタンパク質）をコードする核酸の突然変異によって引き起こされ得る（例えば、表３および表４のアミノ酸置換を参照のこと）。表２に示される例示的なＲＥＴキナーゼ点突然変異、挿入、および欠失は、活性化突然変異によって引き起こされ得、かつ／またはＲＥＴキナーゼ阻害剤および／もしくはマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）による阻害に対する増加した耐性を有するＲＥＴキナーゼの発現をもたらし得る。

【０１６９】

「活性化突然変異」という用語は、例えば、同一条件下でアッセイされた場合、例えば、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、増加したキナーゼ活性を有するＲＥＴキナーゼの発現をもたらすＲＥＴキナーゼ遺伝子の突然変異を表す。例えば、活性化突然変異は、ＲＥＴキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらし得る。別の例では、活性化突然変異は、例えば、同一条件下でアッセイされた場合、例えば、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、増加したキナーゼ活性を有する、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸置換（例えば、本明細書に記載のアミノ酸置換のうちのいずれかの任意の組み合わせ）を有するＲＥＴキナーゼの発現をもたらすＲＥＴキナーゼ遺伝子の突然変異であり得る。別の例では、活性化突然変異は、例えば、同一条件下でアッセイされた場合、例えば、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸が欠失したＲＥＴキナーゼの発現をもたらすＲＥＴキナーゼ遺伝子の突然変異であり得る。別の例では、活性化突然変異は、例えば、同一条件下でアッセイされた場合、野生型ＲＥＴキナーゼ、例えば、本明細書に記載の例示的な野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、少なくとも１つ（例えば、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１２、少なくとも１４、少なくとも１６、少なくとも１８、または少なくとも２０個）のアミノ酸が挿入されたＲＥＴキナーゼの発現をもたらすＲＥＴキナーゼ遺伝子の突然変異であり得る。活性化突然変異のさらなる例が当技術分野で既知である。

【０１７０】

「野生型（ｗｉｌｄｔｙｐｅ）」または「野生型（ｗｉｌｄ－ｔｙｐｅ）」という用語は

、参照核酸またはタンパク質に関連する疾患または障害を有しない対象に典型的に見られる、核酸（例えば、ＲＥＴ遺伝子もしくはＲＥＴ　ｍＲＮＡ、ＥＧＦＲ遺伝子もしくはＥＧＦＲ　ｍＲＮＡ、ＭＥＴ遺伝子もしくはＭＥＴ　ｍＲＮＡ、ＭＤＭ２遺伝子もしくはＭＤＭ２　ｍＲＮＡ）またはタンパク質（例えば、ＲＥＴタンパク質、ＥＧＦＲタンパク質、ＭＥＴタンパク質、ＭＤＭ２タンパク質）を表す。

【０１７１】

「野生型ＲＥＴ」または「野生型ＲＥＴ」という用語は、ＲＥＴ関連疾患、例えば、ＲＥＴ関連がんを有しない（かつ任意に、ＲＥＴ関連疾患を発症する危険性が低く、かつ／またはＲＥＴ関連疾患を有する疑いのない）対象に見られるか、またはＲＥＴ関連疾患、例えば、ＲＥＴ関連がんを有しない（かつ任意に、ＲＥＴ関連疾患を発症する危険性が低く、かつ／またはＲＥＴ関連疾患を有する疑いのない）対象由来の細胞または組織に見られるＲＥＴ核酸（例えば、ＲＥＴ遺伝子もしくはＲＥＴ　ｍＲＮＡ）またはＲＥＴタンパク質を表す。

【０１７２】

「規制当局」という用語は、各国における医薬品の医学的使用を承認する国の機関を指す。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）である。

【０１７３】

がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）の治療を必要とする患者におけるがん（例えば、ＲＥＴ関連がん）を治療する方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法が本明細書に提供される。例えば、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする患者におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、ａ）患者由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、ｂ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上の融合タンパク質を含む。ＲＥＴ遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表１に記載されている。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴである。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入を含む。ＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表２に記載されている。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失は、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｃ６３４Ｗ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、およびＧ８１０Ｒからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失は、ＲＥＴ融合タンパク質（例えば、表１に記載のＲＥＴ遺伝子融合タンパク質のうちのいずれか）で生じる。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実施例１～７９、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。

【０１７４】

本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）は、血液癌である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）は、固形腫瘍である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）は、肺癌（例えば、小細胞肺癌または非小細胞肺癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌（例えば、散発性甲状腺髄様癌または遺伝性甲状腺髄様癌）、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、または難治性分化型甲状腺癌）、甲状

腺腫、内分泌腺腫瘍、肺腺癌、細気管支肺細胞癌、多発性内分泌腺腫２Ａ型または２Ｂ型（それぞれ、ＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌（ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ）、乳癌（ｍａｍｍａｒｙ ｃａｎｃｅｒ）、乳癌（ｍａｍｍａｒｙ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、乳腺腫瘍、結腸直腸癌（例えば、転移性結腸直腸癌）、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節神経腫症、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、または子宮頸癌である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、青年期癌、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形腫様／横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発性不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性腫瘍、部位別腫瘍、腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、皮膚血管肉腫、胆管癌、非浸潤性乳管癌、胚性腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、卵管癌、骨線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、ヘアリー細胞腫瘍、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、胸部腫瘍、頭頸部腫瘍、ＣＮＳ腫瘍、原発性ＣＮＳ腫瘍、心臓癌、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、口唇・口腔癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性骨線維性組織球腫、骨癌、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性扁平上皮頸部癌、正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、部位別腫瘍、腫瘍、骨髄性白血病（ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、骨髄性白血病（ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、多発性骨髄腫、骨髄増殖性腫瘍、鼻腔・副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、肺腫瘍（ｌｕｎｇ ｎｅｏｐｌａｓｍ）、肺癌、肺腫瘍（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｎｅｏｐｌａｓｍ）、気道腫瘍、気管支癌、気管支腫瘍、口腔癌（ｏｒａｌ ｃａｎｃｅｒ）、口腔癌（ｏｒａｌ ｃａｖｉｔｙ ｃａｎｃｅｒ）、口唇癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔・鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体癌、形質細胞腫瘍、胸膜肺芽腫、妊娠関連乳癌、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、直腸癌、結腸癌、結腸腫瘍、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、スピッツ腫瘍、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌、扁平上皮頸部癌、胃癌、Ｔ細胞リンパ腫、睾丸癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管移行上皮癌、原発性不明癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、およびウィルムス腫瘍の群から選択される。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、血液癌（例えば、ＲＥＴ関連がんである血液癌）は、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、および骨髄腫、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、急性未分化白血病（ＡＵＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＭＬ）、若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）、成人Ｔ細胞ＡＬＬ、三血球系骨髄異形成を伴うＡＭＬ（ＡＭＬ／ＴＭＤＳ）、混合系統白血病（ＭＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、および多発性骨髄腫（ＭＭ）からなる群から選択される。血液癌のさらなる例としては、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、例えば、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板減少症（ＥＴ）、および特発性原発性骨髄線維症（ＩＭＦ／ＩＰＦ／ＰＭＦ）が挙げられる。いくつかの実施形態では、血液癌（例えば、ＲＥＴ関連がんである血液癌）は、ＡＭＬまたはＣＭＭＬである。

【０１７６】

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

【０１７７】

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

【０１７８】

いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。

【０１７９】

式Ｉの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物は、ＲＥＴ関連がんの治療にも有用である。

【０１８０】

したがって、ＲＥＴ関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なＲＥＴ関連がんのうちのいずれかを有すると診断または特定された患者を治療するための方法であって、患者に、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実施例１～７９、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。

【０１８１】

ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴ遺伝子、またはそれらのうちのいずれか（例えば、１つ以上）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、腫瘍形成に寄与し得る。例えば、ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴ遺伝子、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴ遺伝子、またはＲＥＴキナーゼドメインの転座、過剰発現、活性化、増幅、または突然変異であり得る。転座には、ＲＥＴキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座が含まれ得る。例えば、融合タンパク質は、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して増加したキナーゼ活性を有し得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子の突然変異は、ＲＥＴリガンド結合部位、細胞外ドメイン、キナーゼドメイン、ならびにタンパク質－タンパク質相互作用および下流シグナル伝達に関与する領域の突然変異を含み得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子の突然変異（例えば、活性化突然変異）は、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸置換（例えば、キナーゼドメイン（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７２３～１０１２位）、ゲートキーパーアミノ酸（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸８０４位）、Ｐループ（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７３０～７３７位）、ＤＦＧモチーフ（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸８９２～８９４位）、ＡＴＰ切断溶媒フロントアミノ酸（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７５８、８１１、および８９２位）、活性化ループ（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸８９１～９１６位）、ＣヘリックスおよびＣヘリックスに先行するループ（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７６８～７８８位）、および／またはＡＴＰ結合部位（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質におけるアミノ酸７３０～７３３、７３８、７５６、７５８、８０４、８０５、８０７、８１１、８８１、および８９２位）における１つ以上のアミノ酸置換）を有するＲＥＴキナーゼの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では

、突然変異は、ＲＥＴ遺伝子の遺伝子増幅であり得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子の突然変異（例えば、活性化突然変異）は、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して、少なくとも１つのアミノ酸（例えば、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１２、少なくとも１４、少なくとも１６、少なくとも１８、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、または少なくとも５０個のアミノ酸）を欠くＲＥＴキナーゼまたはＲＥＴ受容体の発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼの調節不全は、異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する、（例えば、対照非がん性細胞と比較して）哺乳類細胞における野生型ＲＥＴキナーゼの発現の増加（例えば、レベルの増加）であり得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子の突然変異（例えば、活性化突然変異）は、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して、少なくとも１つのアミノ酸（例えば、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１２、少なくとも１４、少なくとも１６、少なくとも１８、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、または少なくとも５０個のアミノ酸）が挿入されたＲＥＴキナーゼまたはＲＥＴ受容体の発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼの調節不全は、例えば、異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する、（例えば、対照非がん性細胞と比較して）哺乳類細胞における野生型ＲＥＴキナーゼの発現の増加（例えば、レベルの増加）であり得る。他の調節不全には、ＲＥＴ　ｍＲＮＡスプライスバリアントが含まれ得る。いくつかの実施形態では、野生型ＲＥＴタンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型ＲＥＴタンパク質である。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、野生型ＲＥＴキナーゼの過剰発現（例えば、自己分泌活性化をもたらす）が含まれる。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、例えば、キナーゼドメイン部分、またはキナーゼ活性を呈することができる部分を含む、ＲＥＴ遺伝子またはその一部を含む染色体セグメントにおける過剰発現、活性化、増幅、または突然変異が含まれる。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、ＲＥＴ遺伝子融合をもたらす１つ以上の染色体転座または逆位が含まれる。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、発現タンパク質が非ＲＥＴパートナータンパク質由来の残基を含む融合タンパク質であり、かつ最小限の機能的ＲＥＴキナーゼドメインを含む遺伝子転座の結果である。

【０１８４】

ＲＥＴ融合タンパク質の非限定的な例が表１に示される。

【表１－１】

表１．例示的なＲＥＴ融合パートナーおよびがん

融合パートナー	非限定的な例示的なRET関連がん(複数可)
BCR	慢性骨髄単球性白血病(CMML)
CLIP1	腺癌
KIF5B	NSCLC、卵巣癌、スピッツ腫瘍、肺腺癌[3,4,14,28]、腺扁平上皮癌[15]
CCDC6(PTC1、D10S170、またはH4とも呼ばれる)	NSCLC、結腸癌、甲状腺乳頭癌、腺癌、肺腺癌、転移性結腸直腸癌[5]、腺扁平上皮癌[15]、乳癌[30]
PTC1ex9(新規CCDC6再編成)	転移性甲状腺乳頭癌[2]
NCOA4(PTC3、ELE1、およびRFGとも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌[21]、NSCLC、結腸癌、唾液腺癌、転移性結腸直腸癌[5]、肺腺癌[15]、腺扁平上皮癌[15]、甲状腺乳頭癌のびまん性硬化性変種[16]、乳癌[30]、腺房細胞癌[32]、乳腺相似分泌癌[33]
TRIM33(PTC7、RFG7、およびTIF1Gとも呼ばれる)	NSCLC、甲状腺乳頭癌、肺腺癌[46]、各種[22]
ERC1(ELKSおよびRAB61P2とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌、乳癌
FGFR1OP	CMML、二次性急性骨髄性白血病を伴う原発性骨髄線維症
MBD1(別名、PCM1)	甲状腺乳頭癌
PRKAR1A(PTC2とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
TRIM24(PTC6とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
KTN1(PTC8とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
GOLGA5(PTC5とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌、スピッツ腫瘍
HOOK3	甲状腺乳頭癌
KIAA1468	甲状腺乳頭癌、肺腺癌[8、12]
RFG9(PTC9とも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
TRIM27(RFPとも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌
AKAP13	甲状腺乳頭癌
FKBP15	甲状腺乳頭癌、急性骨髄性白血病[46]
SPECC1L	甲状腺乳頭癌、甲状腺癌
TBL1XR1	甲状腺乳頭癌、甲状腺癌
CEP55	びまん性胃癌[7]
CUX1	肺腺癌
ACBD5	甲状腺乳頭癌
MYH13	甲状腺髄様癌[1]
特徴付けされていない	炎症性筋線維芽細胞性腫瘍[6]
PIBF1	細気管支肺細胞癌[9]
KIAA1217(SKTとも呼ばれる)	甲状腺乳頭癌[10,13] 肺腺癌[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4-RET	甲状腺癌および/または甲状腺乳頭癌[17]
Ria-RET	甲状腺癌および/または甲状腺乳頭癌[17]
RFG8	甲状腺乳頭癌[18]

【表１－２】

融合パートナー	非限定的な例示的なRET関連がん(複数可)
FOXP4	肺腺癌[19]
MYH10	乳児筋線維腫症[20]
HTIF1	各種[22]
H4L	各種[22]
PTC4(新規NCO4/ELE1再編成)	甲状腺乳頭癌[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	甲状腺乳頭癌[25]
AFAP1L2	甲状腺乳頭癌[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	甲状腺乳頭癌[25]
EML4	NSCLC
PARD3	NSCLC[27]
RASGEF1A	乳癌[30]
TEL(ETV6とも呼ばれる)	インビトロ[34]、分泌癌[51]
RUFY1	結腸直腸癌[35]
OLFM4	小腸癌[36]
UEVLD	甲状腺乳頭癌[29]
DLG5	非未分化甲状腺(NAT)癌[37]
RRBP1	結腸癌[38]
ANK3	甲状腺乳頭癌[39]
PICALM	NSCLC[40]
MYO5C	NSCLC[41]
EPHA5	NSCLC[40]
RUFY2	肺癌[42]
KIF13A	肺腺癌[43]、NSCLC[45]
TNIP1	結腸直腸癌[44]
SNRNP70	結腸直腸癌[44]
MRLN	甲状腺癌[46]
LMNA	スピッツ黒色腫[47]
RUFY3	甲状腺乳頭癌
TFG	
MYO5A	リード色素性紡錘細胞母斑(PSCN)[48]
ADD3	肺腺癌[49]
JMJD1C	NSCLC[50]
RBPMS	
DOCK1	
TAF3	
NCOA1	NSCLC[52]
ZNF485	乳癌[53]
VCL	脂肪線維腫症[54]
TSSK4	肺癌[55]
SORBS1	肺癌[55]
SIRT1	肺癌[55]
PTPRK	肺癌[55]
ADD3-AS1	肺癌[55]
PRKG1	肺癌[55]
IL2RA	肺癌[55]
CCNYL2	肺癌[55]
CCDC186	肺癌[55]
ANKS1B	肺癌[55]

【表１－３】

[1] Grubbs et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100:788－793, 2015
[2] Halkova et al., Human Pathology 46:1962－1969, 2015
[3] 米国特許第9,297,011号
[4] 米国特許第9,216,172号
[5] Le Rolle et al., Oncotarget. 6(30):28929－37, 2015
[6] Antonescu et al., Am J Surg Pathol. 39(7):957－67, 2015
[7] 米国特許出願公開第２０１５／０１７７２４６号
[8] 米国特許出願公開第２０１５／００５７３３５号
[9] 日本特許出願公開第２０１５／１０９８０６Ａ号
[10] 中国特許出願公開第１０５２５５９２７Ａ号
[11] Fang, et al. Journal of Thoracic Oncology 11.2(2016):S21－S22
[12] 欧州特許出願公開第ＥＰ３０３７５４７Ａ１号
[13] Lee et al., Oncotarget. DOI:10.18632／oncotarget.9137, e－published ahead of printing, 2016
[14] Saito et al., Cancer Science 107:713－720, 2016
[15] Pirker et al., Transl. Lung Cancer Res. 4(6):797－800, 2015
[16] Joung et al., Histopathology 69(1):45－53, 2016
[17] ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１６／１４１１６９号
[18] Klugbauer et al., Cancer Res., 60(24):7028－32, 2000
[19] Bastien et al., Journal of Molecular Diagnostics, 18(6):1027, Abstract Number:S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016
[20] Rosenzweig et al., Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002／pbc.26377, 2016
[21] Su et al., PLoS One, 11(111):e0165596, 2016
[22] 米国特許第9,487,491号
[23] Fugazzola et al., Oncogene, 13(5):1093－7, 1996
[24] Velcheti et al., J Thorac Oncol., 12(2):e15－e16. doi:10.1016／j.jtho.2016.11.274, 2017

【表１－４】

[25] Kato et al, Clin Cancer Res. 2017 Apr 15;23(8):1988-1997. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Epub 2016 Sep 28
[26] Drilon, Alexander, et al."A phase 1/1b study of RXDX-105, an oral RET and BRAF inhibitor, in patients with advanced solid tumors."Aug 8 (2016):7
[27] Sabari et al., Oncoscience, Advance Publications, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017
[28] 米国特許出願公開第２０１７／００１４４１３号
[29] Lu et al., Oncotarget, 8 (28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.
[30] Hirshfield et al., Cancer Research, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number:P3-07-02. Meeting Info:39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016
[31] Morgensztern et al., Journal of Thoracic Oncology, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number:P1.07-035, Meeting Info:17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016
[32] Dogan et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number:1298, Meeting Info:106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States
[33] Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017
[34] ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１７／１４６１１６号
[35] ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１７／１２２８１５号
[36] Reeser et al., J. Mol. Diagn., 19 (5):682-696, doi:10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017
[37] Ibrahimpasic et al., Clin. Cancer Res., doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017
[38] Kloosterman et al., Cancer Res., 77 (14):3814-3822. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017

【表１－５】

[39] Chai et al.,Oncology Reports, 35 (2) :962-970. doi:10.3892/or.2015.4466, 2015
[40] Gautschi et al.Journal of Clinical Oncology, 35 (13) 1403-1410. doi:10.1200/JCO.2016.70.9352, 2017
[41] Lee et al.Annals of Oncology, 28 (2), 292-297. doi:10.1093/annonc/mdw559, 2016
[42] Zheng et al.Nature Medicine, 20 (12), 1479-1484. doi:10.1038/nm.3729, 2014
[43] Zhang et al.Lung Cancer, 118, 27-29. doi:10.1016/j.lungcan.2017.08.019, 2018
[44] Morano et al.Molecular Cancer Therapeutics, (January 2018) Vol.17No.1Supp.Supplement 1.Abstract Number:B049.Meeting Info:AACR-NCI-EORTC International Conference:Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2017
[45] Wang et al.Journal of Thoracic Oncology, (November 2017) Vol.12, No.11, Supp.Supplement 2, pp.S2105.Abstract Number:P2.02-018.Meeting Info:18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017.Yokohama, Japan.15 Oct 2017-18 Oct 2017
[46] Gao et al.Cell Reports, 23 (1), 227-238. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.050, 2018
[47] 米国特許出願公開第２０１６／００１００６８号
[48] VandenBoom, et al.Am.J.Surg.Pathol.42 (8) :1042-1051, 2018. doi:10.1097/PAS.0000000000001074
[49] Cao, et al.Onco.Targets.Ther.2018 (11) :2637-2646, 2018. doi:10.2147/OTT.S155995
[50] Luo, et al.Int.J.Cancer, 2018. epub ahead of print. doi:10.1002/ijc.31542
[51] Guilmette, et al.Hum Pathol. pii:S0046-8177 (18) 30316-2, 2018. doi:10.1016/j.humpath.2018.08.011
[52] Zhao, et al.Journal of Clinical Oncology Vol 36, No.15, Supp. [S], MA e21139
[53] Paratala, et al.Nat.Comm.2018 Nov 16;9 (1) :4821. doi:10.1038/s41467-018-07341-4

【表１－６】

[54] Al－Ibraheemi, et al. Mod Pathol. 2018 Oct 11. doi：10. 1038／s41379－018－0150－3

[55] Fei, et al. Journal of Thoracic Oncology, (December 2018) Vol. 13, No. 12, Supp. Supplement, pp. S1077. Meeting Info：IASLC Asia Conference on Lung Cancer 2018. Guangzhou, China. 07 Nov 2018－10 Nov 2018. doi：10. 1016／j. jtho. 2018. 10. 094

【０１８５】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、ＲＥＴキナーゼにおける１つ以上の欠失（例えば、アミノ酸４位の欠失）、挿入、または点突然変異（複数可）が含まれる。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、ＲＥＴキナーゼドメインの構成的活性をもたらすＲＥＴキナーゼ由来の１つ以上の残基の欠失が含まれる。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して１つ以上のアミノ酸置換、挿入、または欠失を有するＲＥＴキナーゼの産生をもたらすＲＥＴ遺伝子の少なくとも１つの点突然変異が含まれる（例えば、表２に列記される点突然変異を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、表２のアミノ酸置換、挿入、または欠失のうちの１つ以上を有するＲＥＴキナーゼの産生をもたらすＲＥＴ遺伝子の少なくとも１つの点突然変異が含まれる。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、Ｄ８９８～Ｅ９０１欠失を有するＲＥＴキナーゼの産生をもたらすＲＥＴ遺伝子の少なくとも１つの点突然変異が含まれる。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、細胞外システイン（例えば、Ｃ６１８、Ｃ６２０、またはＣ６３０）の突然変異（例えば、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６２０Ｒ、またはＣ６３０Ｒ）を有するＲＥＴキナーゼの産生をもたらすＲＥＴ遺伝子の少なくとも１つの点突然変異が含まれる。

【表２－１】

表２．ＲＥＴキナーゼタンパク質アミノ酸置換／挿入／欠失[Δ]

アミノ酸2位
アミノ酸3位
アミノ酸4位
アミノ酸5位
アミノ酸6位
アミノ酸7位
アミノ酸8位
アミノ酸11位
アミノ酸12位
アミノ酸13位
アミノ酸20位
アミノ酸32位（例えば、S32L）
アミノ酸34位（例えば、D34S）
アミノ酸40位（例えば、L40P）
アミノ酸45位（例えば、A45A）[39]
アミノ酸56位（例えば、L56M）[30]
アミノ酸64位（例えば、P64L）
アミノ酸67位（例えば、R67H）
アミノ酸77位（例えば、R77C）[65]
アミノ酸114位（例えば、R114H）
アミノ酸136位（例えば、グルタミン酸から終止コドン）
アミノ酸145位（例えば、V145G）
アミノ酸177位（例えば、R177L）[67]
アミノ酸180位（例えば、アルギニンから終止コドン）
アミノ酸200位
アミノ酸270位（例えば、P270L）[65]
アミノ酸278位（例えば、T278N）[57]
アミノ酸292位（例えば、V292M）
アミノ酸294位
アミノ酸321位（例えば、G321R）
アミノ酸330位（例えば、R330Q）
アミノ酸338位（例えば、T338I）
アミノ酸360位（例えば、R360W）
アミノ酸365位（例えば、S365L[85]）
アミノ酸373位（例えば、アラニンからフレームシフト）
Δ1つのアミノ酸の挿入を有するアミノ酸378～385位（例えば、D378～G385＞E）
アミノ酸393位（例えば、F393L）
アミノ酸423位（例えば、G423R）[27]
アミノ酸428位（例えば、E428K）[57]
アミノ酸432位（例えば、A432A[39]）
アミノ酸446位（例えば、G446R）[28]
Δアミノ酸505～506位（エクソン7の6塩基対インフレーム生殖系列欠失）[3]
アミノ酸510位（例えば、A510V）
アミノ酸511位（例えば、E511K）
アミノ酸513位（例えば、G513D）[7*]
アミノ酸515位（例えば、C515S、C515W[4]）
アミノ酸525位（例えば、R525W）[7*]

【表２－２】

アミノ酸531位（例えば、C531R、または9塩基対重複[2]）
アミノ酸532位（例えば、重複）[2]
アミノ酸533位（例えば、G533C、G533S）
アミノ酸534位（例えば、L534L）[6]
アミノ酸550位（例えば、G550E）
アミノ酸591位（例えば、V591I）
アミノ酸593位（例えば、G593E）
アミノ酸595位（例えば、E595DおよびE595A）[18]
アミノ酸600位（例えば、R600Q）
アミノ酸602位（例えば、I602V）[6]
アミノ酸603位（例えば、K603Q、K603E[2]）
アミノ酸606位（例えば、Y606C）
アミノ酸609位（例えば、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609C[32]、C609V[83]）
アミノ酸611位（例えば、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W）
アミノ酸616位（例えば、E616Q）[23]
ΔアミノΔ酸616位[64]
アミノ酸618位（例えば、C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W、終止[56]）
アミノ酸619位（例えば、F619F）
アミノ酸620位（例えば、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、C620A[47]）
ΔアミノΔ酸612～620位[74]
アミノ酸622位（例えば、P622L）[68]
アミノ酸623位（例えば、E623K）
アミノ酸624位（例えば、D624N）
アミノ酸628位（例えば、P628N）[73]
アミノ酸629位（例えば、L629P[86]）
アミノ酸629～631位（例えば、L629～D631delinsH）[80]
アミノ酸630位（例えば、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W）
ΔアミノΔ酸630位[56]
アミノ酸631位（例えば、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E）
ΔアミノΔ酸631位[69]
アミノ酸631～633位＞V（すなわち、残基631～633が単一のバリン残基で置き換えられる）
アミノ酸631－633位＞A（すなわち、残基631～633が単一のアラニン残基で置き換えられる）
アミノ酸631～633位＞E（すなわち、残基631～633が単一のグルタミン酸残基で置き換えられる）
ΔアミノΔ酸631～633位（例えば、D631～L633）
ΔアミノΔ酸631～634位（例えば、D631～C634）
アミノ酸632位（例えば、E632K、E632G[5, 11]、E632V[62]、632からフレームシフト[47]）
アミノ酸632～633位＞V（すなわち、残基632および633が単一のバリン残基で置き換えられる）[74]
ΔアミノΔ酸632～633位（例えば、エクソン11の6塩基対インフレーム生殖系列欠失[9]）（例えば、E632～L633欠失）

【表２－３】

アミノ酸632～639位>HR（すなわち、残基632～639が2つの残基ヒスチジンおよびアルギニンで置き換えられる）
アミノ酸633位（例えば、L633R[62]、9塩基対重複[2]、L633delinsLCR[71]）
アミノ酸634位（例えば、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、またはC634T、9塩基対欠失[62]、9塩基対重複[56]、または12塩基対重複[2]）（例えば、MTCの原因）
Δアミノ酸634位[56]
アミノ酸632/634位（例えば、V292M/C634R）[84]
アミノ酸630/634位（例えば、C630C/C634R）[82]
アミノ酸632/633/634位（E632V/L633R/634　9塩基対欠失）[62]
アミノ酸635位（例えば、R635Gまたは挿入ELCR[2]）
アミノ酸631～635位>G（すなわち、残基6312および635が単一のグリシン残基で置き換えられる）[86]
アミノ酸636位（例えば、T636P[2]、T636M[4]）
アミノ酸637位（例えば、V637R[86]）
アミノ酸636～637位（例えば、T636～V637insCRT）[80]
アミノ酸638位（例えば、イソロイシンからフレームシフト[47]）
アミノ酸640位（例えば、A640G）
アミノ酸634/640位（例えば、C634R/A640G）[56]
アミノ酸641位（例えば、A641S、A641T[8]）
アミノ酸634/641位（例えば、C634S/A641S）[56]
アミノ酸639/641位（例えば、A639G/A641R）[56]
アミノ酸644位（例えば、T644M）[59]
アミノ酸648位（例えば、V648I）
アミノ酸634/648位（例えば、C634R/V648I）[77]
アミノ酸649位（例えば、S649L）[28]
アミノ酸650位（例えば、V650M）[81]
アミノ酸661位（例えば、H661H）[6]
アミノ酸664位（例えば、A664D）
アミノ酸665位（例えば、H665Q）
アミノ酸666位（例えば、K666E、K666M、K666N、K666R）
アミノ酸675位（T675T、サイレントヌクレオチド変化）[18]
アミノ酸679位（例えば、P679P）[6]
アミノ酸680位（例えば、A680T、アラニンからフレームシフト）[6]
アミノ酸686位（例えば、S686N）
アミノ酸689位（例えば、S689T）[18]
アミノ酸691位（例えば、G691S）
アミノ酸694位（例えば、R694Q）
アミノ酸700位（例えば、M700L）
アミノ酸706位（例えば、V706M、V706A）
アミノ酸713位スプライスバリアント（例えば、E713K（例えば、スプライスバリアント））[6]
アミノ酸714位（例えば、D714Y）[57]

【表２－４】

アミノ酸727位（例えば、G727E）[6]
アミノ酸732位（例えば、E732K）[20]
アミノ酸734位（例えば、E734K）[48]
アミノ酸736位（例えば、G736R）[6]
アミノ酸738位（例えば、V738V）[6]
アミノ酸742位（例えば、T742M）[51]
アミノ酸748位（例えば、G748C）
アミノ酸749位（例えば、R749T[36]）
アミノ酸750位（例えば、A750P、A750G[6]）
アミノ酸752位（例えば、Y752Y）[6]
アミノ酸751位（例えば、G751G）[6]
アミノ酸762位（例えば、E762Q[36]）
アミノ酸765位（例えば、S765P、S765F）
アミノ酸766位（例えば、P766S、P766M[6]）
アミノ酸768位（例えば、E768Q、E768D、E768N[46]、E768G[72]）
アミノ酸769位（例えば、L769L[6]）
アミノ酸770位（例えば、R770Q）
アミノ酸771位（例えば、D771N）
アミノ酸777位（例えば、N777S）
アミノ酸778位（例えば、V778I）
アミノ酸781位（例えば、Q781R）
アミノ酸788位（例えば、I788I[32]、I788N[78]）
アミノ酸790位（例えば、L790F）
アミノ酸768/790位（例えば、E768D/L790T）[40]
アミノ酸791位（例えば、Y791F、Y791N[24]）
アミノ酸634/791位（例えば、C634Y/Y791F）[55]
アミノ酸790/791位（例えば、L790F/Y791F）[55]
アミノ酸802位
アミノ酸804位（例えば、V804L[15、16]、V804M[15、16]、V804E[12]）（例えば、MTCの原因）
アミノ酸778/804位[50]（例えば、V778I/V804M[54]）
アミノ酸781/804位（例えば、Q781R/V804M）[41]
アミノ酸805位（例えば、E805K）
アミノ酸804/805位（例えば、V804M/E805K）[17]
アミノ酸806位（例えば、Y806F、Y806S[12]、Y806G、Y806C[2、12、14]、Y806E[14]、Y806H[12]、Y806N[12、Y806Y[32]）
アミノ酸804/806位（例えば、V804M/Y806C）[38]
アミノ酸810位（例えば、G810R[12]、G810S[12]、G810A[13]、G810C、G810V、およびG810D）
アミノ酸817位（例えば、R817C）[81]
アミノ酸818位（例えば、E818K）
アミノ酸819位（例えば、S819I）
アミノ酸820位（例えば、R820L）[57]
アミノ酸823位（例えば、G823E）
アミノ酸826位（例えば、Y826M、Y826S）[10]
アミノ酸828位（例えば、G828R）[57]
アミノ酸833位（例えば、R833C）
アミノ酸836位（例えば、S836S）[19]
アミノ酸841位（例えば、P841L、P841P）
アミノ酸843位（例えば、E843D）

【表２－５】

アミノ酸844位（例えば、R844W、R844Q、R844L）
アミノ酸804/844位（例えば、V804M/R844L）[76]
アミノ酸845位（例えば、A845A）[63]
アミノ酸848位（例えば、M848T）
アミノ酸852位（例えば、I852M）
アミノ酸853位（例えば、S853T）[57]
アミノ酸865位（例えば、L865V）[12]
アミノ酸866位（例えば、A866W）[33]
アミノ酸867位（例えば、E867K）[37]
アミノ酸870位（例えば、L870F）[12]
アミノ酸873位（例えば、R873W、R873Q[42]）
アミノ酸876位（例えば、A876V）
アミノ酸881位（例えば、L881V）
アミノ酸882位
アミノ酸883位（例えば、A883F、A883S、A883T、A883Y[53]、A883V）
アミノ酸884位（例えば、E884K、E884V[35]）
アミノ酸886位（例えば、R886W、R886L[81]）
アミノ酸891位（例えば、S891A、S891S[32]、S891L[35]）
アミノ酸893位（例えば、F893L）[42]
アミノ酸894位（例えば、G894S）[43]
アミノ酸897位（例えば、R897Q、R897P）
アミノ酸898位（例えば、D898V、D898Y[66]）
Δアミノ酸898位
Δアミノ酸898～902位[58]
Δアミノ酸899～902位[47]
Δアミノ酸898～901位[47]（例えば、D898～E901欠失）
Δアミノ酸632～633位/Δアミノ酸898～901位[47]
アミノ酸900位（例えば、Y900F）[22]
アミノ酸901位（例えば、E901K）
アミノ酸904位（例えば、S904F、S904S、S904C[2]、S904T[57]）
アミノ酸691/904位（例えば、G691S/S904S）[49]
アミノ酸804/904位（例えば、V804M/S904C）[38]
アミノ酸905位（例えば、Y905F）[22]
アミノ酸907位（例えば、K907E、K907M）
アミノ酸908位（例えば、R908K）
アミノ酸911位（例えば、G911D、G911G（例えば、スプライスバリアント）[6]）
アミノ酸912位（例えば、R912P、R912Q）
アミノ酸918位（例えば、M918T[2]、M918V、M918L[6]）（例えば、MTCの原因）
アミノ酸591/918位（例えば、V591I/M918T）[61]
アミノ酸620/918位（例えば、C620F/M918T）[47]
アミノ酸891/918位（例えば、S891A/M918T）[47]
Δアミノ酸898－901位/M918T[47]
アミノ酸919位（例えば、A919V、A919P[52]）
アミノ酸768/919位[54]
アミノ酸921位（例えば、E921K、E921D）
アミノ酸911/918/921位（例えば、G911E/M918T/E921K）[61]

【表２－６】

アミノ酸922位（例えば、S922P、S922Y）
アミノ酸924位（例えば、F924S[6]、F924L[81]）
アミノ酸930位（例えば、T930M）
アミノ酸961位（例えば、F961L）
アミノ酸972位（例えば、R972G）
アミノ酸973位（例えば、P973T）[57]
アミノ酸977位（例えば、S977R）[37]
アミノ酸981位（例えば、Y981F）[22]
アミノ酸982位（例えば、R982C）[70]
アミノ酸634/691/982位（例えば、C634R/G691S/R982C）[45]
アミノ酸292/67/982位（例えば、V292M/R67H/R982C）[75]
アミノ酸634/292/67/982位（例えば、C634R/V292M/R67H/R982C）[75]
アミノ酸1002位（例えば、S1002N[85]）
アミノ酸1009位（例えば、M1009V）
アミノ酸1015位（例えば、Y1015F）[22]
アミノ酸1017位（例えば、D1017N）
アミノ酸1024位（例えば、S1024F）[79]
アミノ酸1041位（例えば、V1041G）
アミノ酸1047位（例えば、P1047S）[65]
アミノ酸1051位（例えば、A1051T）[57]
Δアミノ酸1059位[57]
アミノ酸1064位（例えば、M1064T）
アミノ酸1096位（例えば、Y1096F）[21]
アミノ酸1105位（例えば、A1105V）[57]
アミノ酸1109位（例えば、M1109T）[34]
RET＋3[1]
（エクソン6および11のインフレーム欠失）[25]
（エクソン15の3bpインフレーム欠失）[26]
ヌクレオチド2136位＋2（例えば、2136＋2T＞G）[29]
（del632～636 ins6）[31]
アミノ酸791位および852位（例えば、Y791F＋I852M）[31]
アミノ酸634位および852位（例えば、C634R＋I852M）[31]
c．1893__1895del[44]

【表２－７】

[A] 示されるＲＥＴキナーゼ突然変異は、活性化突然変異であり得、かつ／または例えば、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、ＲＥＴキナーゼ阻害剤および／またはマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）に対するＲＥＴキナーゼの増加した耐性を付与し得る。

[1] 米国特許出願公開第２０１４／０２７２９５１号
[2] Ｋｒａｍｐｉｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ １２０：１９２０－１９３１，２０１４
[3] Ｌａｔｔｅｙｅｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．１０１（３）：１０１６－２２，２０１６
[4] Ｓｉｌｖａ，ｅｔ ａｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ ４９．２：３６６－３７２，２０１５
[5] Ｓｃｏｌｌｏ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ．Ｊ．６３（１）：８７－９１，２０１６
[6] Ｊｏｖａｎｏｖｉｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｉｌｏｚｉ ３６（１）：９３－１０７，２０１５
[7] Ｑｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ．６（３２）：３３９９３－４００３，２０１５．＊Ｒ５２５ＷおよびＧ５１３Ｄは、Ｓ８９１Ａと組み合わせて作用して、発がん活性を増強するように見える。
[8] Ｋｉｍ，ｅｔ ａｌ．ＡＣＴＡ ＥＮＤＯＣＲＩＮＯＬＯＧＩＣＡ－ＢＵＣＨＡＲＥＳＴ １１．２，１８９－１９４，２０１５
[9] Ｃｅｃｃｈｉｒｉｎｉ，ｅｔ ａｌ．Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，１４，２６０９－２６１２，１９９７
[10] Ｋａｒｒａｓｃｈ，ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｔｈｙｒｏｉｄ Ｊ．，５（１）：７３－７，２０１６
[11] Ｓｃｏｌｌｏ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ．Ｊ．６３：８７－９１，２０１６
[12] ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１６／１２７０７４号
[13] Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．，２０１６ Ａｕｇ ５．ｐｉｉ：ｍｏｌｃａｎｔｈｅｒ．０２５８．２０１６．［Ｅｐｕｂ ａｈｅａｄ ｏｆ ｐｒｉｎｔ］
[14] Ｃａｒｌｏｍａｇｎｏ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ．Ｒｅｌ．Ｃａｎｃｅｒ １６（１）：２３３－４１，２００９
[15] Ｙｏｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５９（１）：３５８－７３，２０１６
[16] 米国特許第８，６２９，１３５号
[17] Ｃｒａｎｓｔｏｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６６（２０）：１０１７９－８７，２００６
[18] Ｋｈｅｉｒｏｄｄｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｌａｂ．６２（５）：８７１－６，２０１６
[19] Ｃｅｏｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．１１（２）：ｅ０１４７８４０，ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．０１４７８４０，２０１６
[20] Ｍａｍｅｄｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｍｍｅｒ Ｕｎｄｅｒｇｒａｄｕａｔｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐｒｏｇｒａｍｓ（ＳＵＲＰ）Ｓｔｕｄｅｎｔ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｏｋｌａｈｏｍａ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｃｅｎｔｅｒ，２０１６
[21] Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７１（１０）：５３０９－１２，１９９５
[22] Ｋａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，６２：２４１４－２２，２００２
[23] Ｇｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，ｄｏｉ：１０．１００７／ｓ１２０２２－０１６－９４５１－６，２０１６

【表２－８】

[24] De Almeida et al., Endocrine Reviews, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016
[25] Vanden et al., Annals of Oncology, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016
[26] Romei et al., European Thyroid Journal (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016
[27] Lee et al., Oncotarget, 8 (4) : 6579-6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017
[28] Zhang et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States
[29] Borecka et al., European Journal of Cancer, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom
[30] Corsello et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info. : 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014
[31] Gazizova et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info. : 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014
[32] Sromek et al., Endocr Pathol., doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017
[33] 米国特許出願公開第２０１７／０２６７６１号
[34] Davila et. al., Rare Tumors, 2017; 9 (2) : 6834. doi: 10.4081/rt.2017.6834

【表２－９】

[35] 米国特許出願公開第２０１８／０００９８１８号
[36] ＰＣＴ特許出願公開第WO２０１７／１９７０５１号
[37] 欧州特許出願公開第３２７１８４８号
[38] Roskoski and Sadeghi-Nejad, Pharmacol. Res., 128, 1-17. doi:10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018
[39] Kaczmarek-Rys, et al. Endocrine-related cancer 25 (4) :421-436. doi:10.1530/ERC-17-0452, 2018
[40] Raue, et al. J. Clin Endocrinol Metab, 103 (1) :235-243. doi:10.1210/jc.2017-01884, 2018
[41] Nakao, et al. Head and Neck, 35:E363-E368. doi:10.1002/hed.23241, 2013
[42] Attie, et al. Human Molecular Genetics 4 (8) :1381-1386. doi:10.1093/hmg/4.8.1381, 1995
[43] Fitze, et al. Lancet, 393 (9313) :1200-1205. doi:10.1016/S0140-6736 (02) 08218-1, 2002
[44] Weng, et al. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 57 (2) :134-137. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.010, 2018
[45] Chen, et al. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army 38.4 (2013) :308-312
[46] Gudernova, et al. eLife, 6:e21536. doi:10.7554/eLife.21536, 2017
[47] Romei, et al. Oncotarget, 9 (11) :9875-9884. doi:10.18632/oncotarget.23986, 2018
[48] Plaza-Menacho. Endocr Relat Cancer, 25 (2) :T79-T90. doi:10.1530/ERC-17-0354, 2017
[49] Guerin, et al. Endocr Relat Cancer, 25 (2) :T15-T28. doi:10.1530/ERC-17-0266, 2017
[50] Roy et al. Oncologist, 18 (10) :1093-1100. doi:10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013
[51] 米国特許出願公開第２０１７／０３４９９５３号
[52] Santoro, et al. Endocrinology, 145 (12), 5448-5451, 2004. doi:10.1210/en.2004-0922
[53] 米国特許第９，００６，２５６号
[54] Yeganeh, et al. Asian Pac J Cancer Prev, 16 (6), 2107-17. doi:10.7314/APJCP.2015.16.6.2107
[55] Mulligan, L.M, Nature Reviews Cancer, 14 (3), 173, 2014, doi:10.1038/nrc3680

【表２－１０】

[56] Arighi, et al, Cytokine&Growth Factor Reviews, 16 (4－5), 441－467, 2005. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.05.010
[57] Dabir, et al, Journal of Thoracic Oncology, 9 (9), 1316－1323, 2014. doi:10.1097/JTO.0000000000000234
[58] Uchino, et al, Cancer Science, 90 (11), 1231－1237, 1999. doi:10.1111/j.1349－7006.1999.tb00701.x
[59] Krampitz. Cancer, 120 (13), 1920－1931, 2014:10.1002/cncr.28661
[60] Jhiang et al, Thyroid 6 (2), 1996. doi:10.1089/thy.1996.6.115
[61] Dvorakova, et al, Thyroid, 16 (3), 311－316, 2006. doi:10.1089/thy.2006.16.311
[62] Severskaya et al, Genomics Transcriptomics Proteomics, 40 (3) 425－435
[63] Elisei, et al, Journal of Genetic Syndromes&Gene Therapy, 5 (1), 1, 2014. doi:10.4172/2157－7412.1000214
[64] Ahmed et al, The Journal of Molecular Diagnostics, 7 (2), 283－288, 2005. doi:10.1016/S1525－1578 (10) 60556－9
[65] Oliveira, et al. J. Exp. Clin. Cancer Res. 37 (84), 2018. doi:10.1186/s13046－018－0746－y
[66] Yi, et al. Case Rep. Endocrinol. 2018:8657314, 2018. doi:10.1155/2018/8657914
[67] Huang, et al. Cell. 173 (2) :355－370, 2018. doi:10.1016/j.cell.2018.03.039
[68] Bosic, et al. Pathology. 50 (3) :327－332, 2018. doi:10.1016/j.pathol.2017.10.011
[69] Yao, et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 87 (28) :1962－1965, 2007. PMID:17923033
[70] Quintela－Fandino, et al. Mol. Oncol. 8 (8) :1719－1728, 2014. doi:10.1016/j.molonc.2014.07.005
[71] Urbini, et al. Int J Genomics 2018:6582014. doi:10.1155/2018/6582014
[72] Yu, et al. Clin Lung Cancer, pii:S1525－7304 (18) 30204－3, 2018. doi:10.1016/j.cllc.2018.08.010
[73] Soca－Chafre, et al. Oncotarget 9 (55) :30499－30512, 2018. doi:10.18632/oncotarget.25369

【表２－１１】

[74] Kim, et al. BMC Urol 18(1):68, 2018. doi:10.1186/s12894-018-0380-1
[75] Qi, et al. PLoS One 6(5):e20353, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0020353
[76] Bartsch, et al Exp Clin Endocrinol Diabetes 108(2):128-132、2000. doi:10.1055/s-2000-5806
[77] Nunes, et al. J Clin Endocrinol Metab. 87(12):5658-5661, 2002. doi:10.1210/jc.2002-020345
[78] Plenker et al., Sci. Transl. Med., 9(394), doi:10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017
[79] Romei, et al., European Thyroid Journal, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No:P1-07-69. Meeting Info:41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi:10.1159/000491542
[80] Ciampi, et al., European Thyroid Journal, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No:OP-09-66. Meeting Info:41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi:10.1159/000491542
[81] Aggarwal, et al., JAMA Oncol. 2018 Oct 11. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4305
[82] Pecce, et al., PLoS Genet. 2018 Oct 15;14(10):e1007678. doi:10.1371/journal.pgen.1007678. eCollection 2018 Oct
[83] Youssef et al., Anticancer Res. 2018 Oct;38(10):5627-5634. doi:10.21873/anticanres.12897
[84] Qi, et al. Otolaryngology-Head and Neck Surgery (United States), (October 2018) Vol. 159, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. P185. Meeting Info:Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation and OTO Experience, AAO-HNSF 2018. Atlanta, GA, United States. 07 Oct 2018-10 Oct 2018 doi:10.1177/0194599818787193
[85] 米国特許第10,119,169号
[86] Subbiah, et al. Cancer Discov. 2018 Jul;8(7):836-849. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0338

【０１８７】
いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、ＲＥＴキナーゼドメインの構成的活性をもたらす（野生型ＲＥＴキナーゼと比較して）少なくとも１つの残基が欠失したＲＥＴの選択的スプライシングバリアントである発現タンパク質をもたらすＲＥＴ　ｍＲＮＡのスプライス変形が含まれる。
【０１８８】
本明細書に定義される「ＲＥＴキナーゼ阻害剤」には、ＲＥＴ阻害活性を呈するいずれの化合物も含まれる。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼ阻害剤は、ＲＥＴキナーゼ

に対して選択的である。例示的なＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定される、約１０００ｎＭ未満、約５００ｎＭ未満、約２００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約５０ｎＭ未満、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を呈し得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に提供されるアッセイで測定される、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、約５ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を呈し得る。

【０１８９】

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

【０１９０】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して１つ以上のアミノ酸が挿入または除去されたＲＥＴキナーゼの産生をもたらすＲＥＴ遺伝子に１つ以上のアミノ酸置換または挿入または欠失を有するＲＥＴキナーゼの産生をもたらすＲＥＴ遺伝子の少なくとも１つの点突然変異が含まれる。いくつかの場合、結果として生じたＲＥＴキナーゼは、同じ突然変異を含まない野生型ＲＥＴキナーゼまたはＲＥＴキナーゼと比較して、１つ以上の第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤（複数可）によるそのホスホトランスフェラーゼ活性の阻害により耐性を示す。かかる突然変異は、任意に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する、ＲＥＴキナーゼを有するがん細胞または腫瘍の感受性を低下させない（例えば、その特定のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含まないがん細胞または腫瘍と比較して）。かかる実施形態では、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤の存在下にある場合、同じ第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤の存在下での同じ突然変異を有しない野生型ＲＥＴキナーゼまたはＲＥＴキナーゼと比較して、増加したV_{max}、ＡＴＰの減少したK_m、および第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤の増加したK_Dのうちの１つ以上を有するＲＥＴキナーゼをもたらし得る。

【０１９１】

他の実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴキナーゼの産生をもたらし、かつ同じ突然変異を含まない野生型ＲＥＴキナーゼまたはＲＥＴキナーゼと比較して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対する増加した耐性を有するＲＥＴ遺伝子の少なくとも１つの点突然変異が含まれる。かかる実施形態では、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下で、同じ式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下での同じ突然変異を有しない野生型ＲＥＴキナーゼまたはＲＥＴキナーゼと比較して、増加したV_{max}、減少したK_m、および減少したK_Dのうちの１つ以上を有するＲＥＴキナーゼをもたらし得る。

【０１９２】

ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の例としては、例えば、ゲートキーパー残基（例えば、野生型ＲＥＴキナーゼのアミノ酸８０４位）、Ｐループ残基（例えば、野生型ＲＥＴキナーゼのアミノ酸７３０～７３７位）、ＤＦＧモチーフ内またはその近傍の残基（例えば、野生型ＲＥＴキナーゼのアミノ酸８８８～８９８位）、およびＡＴＰ切断溶媒フロントアミノ酸残基（例えば、野生型ＲＥＴキナーゼのアミノ酸７５８、８１１、および８９２位）を含むが、これらに限定されない、ＲＥＴキナーゼの三次構造におけるＡＴＰ結合部位内およ

びその近傍（例えば、野生型ＲＥＴキナーゼ、例えば、本明細書に記載の例示的な野生型ＲＥＴキナーゼのアミノ酸７３０～７３３、７３８、７５６、７５８、８０４、８０５、８０７、８１０、８１１、８８１、および８９２位）の点突然変異、挿入、または欠失が挙げられ得る。これらのタイプの突然変異のさらなる例としては、活性化ループ内の残基（例えば、野生型ＲＥＴキナーゼのアミノ酸８９１～９１６位）、活性化ループ近傍のまたはそれと相互作用する残基、活性または不活性酵素立体配座に寄与する残基を含むが、これらに限定されない、酵素活性および／または薬物結合に影響を及ぼし得る残基の変化、Ｃヘリックスに先行するループおよびＣヘリックス（例えば、野生型ＲＥＴタンパク質のアミノ酸７６８～７８８位）の突然変異、欠失、および挿入を含む変化が挙げられる。いくつかの実施形態では、野生型ＲＥＴタンパク質は、本明細書に記載の例示的な野生型ＲＥＴキナーゼである。変化し得る（かつＲＥＴ阻害剤耐性突然変異である）特定の残基または残基領域には、ヒト野生型ＲＥＴタンパク質配列（例えば、配列番号１）に基づいて番号付けした表３に列記されるものが含まれるが、これらに限定されない。当業者であれば理解し得るように、配列番号１の特定のアミノ酸位置に対応する参照タンパク質配列におけるアミノ酸位置は、（例えば、ＣｌｕｓｔａｌＷ２等のソフトウェアプログラムを使用して）参照タンパク質配列を配列番号１とアラインすることによって決定され得る。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異位置のさらなる例が表４に示される。これらの残基への変化には、単一または複数のアミノ酸変化、配列内またはそれに隣接する挿入、および配列内またはそれに隣接する欠失が含まれ得る。参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｊ．Ｋｏｏｉｓｔｒａ，Ｇ．Ｋ．Ｋａｎｅｖ，Ｏ．Ｐ．Ｊ．Ｖａｎ Ｌｉｎｄｅｎ，Ｒ．Ｌｅｕｒｓ，Ｉ．Ｊ．Ｐ．Ｄｅ Ｅｓｃｈ，ａｎｄ Ｃ．Ｄｅ Ｇｒａａｆ，“ＫＬＩＦＳ：Ａ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｋｉｎａｓｅ－ｌｉｇａｎｄ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｄａｔａｂａｓｅ，”Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，ｖｏｌ．４４，ｎｏ．Ｄ１，ｐｐ．Ｄ３６５－Ｄ３７１，２０１６も参照されたい。

【０１９３】

成熟ヒトＲＥＴタンパク質の例示的な配列（配列番号１）

ＭＡＫＡＴＳＧＡＡＧ ＬＲＬＬＬＬＬＬＬＰ ＬＬＧＫＶＡＬＧＬＹ ＦＳＲＤＡＹＷＥ
ＫＬ ＹＶＤＱＡＡＧＴＰＬ ＬＹＶＨＡＬＲＤＡＰ ＥＥＶＰＳＦＲＬＧＱ ＨＬＹＧＴ
ＹＲＴＲＬ ＨＥＮＮＷＩＣＩＱＥ ＤＴＧＬＬＹＬＮＲＳ ＬＤＨＳＳＷＥＫＬＳ ＶＲ
ＮＲＧＦＰＬＬＴ ＶＹＬＫＶＦＬＳＰＴ ＳＬＲＥＧＥＣＱＷＰ ＧＣＡＲＶＹＦＳＦＦ
ＮＴＳＦＰＡＣＳＳＬ ＫＰＲＥＬＣＦＰＥＴ ＲＰＳＦＲＩＲＥＮＲ ＰＰＧＴＦＨＱＦ
ＲＬ ＬＰＶＱＦＬＣＰＮＩ ＳＶＡＹＲＬＬＥＧＥ ＧＬＰＦＲＣＡＰＤＳ ＬＥＶＳＴ
ＲＷＡＬＤ ＲＥＱＲＥＫＹＥＬＶ ＡＶＣＴＶＨＡＧＡＲ ＥＥＶＶＭＶＰＦＦＰＶ ＴＶ
ＹＤＥＤＤＳＡＰ ＴＦＰＡＧＶＤＴＡＳ ＡＶＶＥＦＫＲＫＥＤ ＴＶＶＡＴＬＲＶＦＤ
ＡＤＶＶＰＡＳＧＥＬ ＶＲＲＹＴＳＴＬＬＰ ＧＤＴＷＡＱＱＴＦＲ ＶＥＨＷＰＮＥＴ
ＳＶ ＱＡＮＧＳＦＶＲＡＴ
ＶＨＤＹＲＬＶＬＮＲ ＮＬＳＩＳＥＮＲＴＭ ＱＬＡＶＬＶＮＤＳＤ ＦＱＧＰＧＡＧＶ
ＬＬ ＬＨＦＮＶＳＶＬＰＶ ＳＬＨＬＰＳＴＹＳＬ ＳＶＳＲＲＡＲＲＦＡ ＱＩＧＫＶ
ＣＶＥＮＣ ＱＡＦＳＧＩＮＶＱＹ ＫＬＨＳＳＧＡＮＣＳ ＴＬＧＶＶＴＳＡＥＤ ＴＳ
ＧＩＬＦＶＮＤＴ ＫＡＬＲＲＰＫＣＡＥ ＬＨＹＭＶＶＡＴＤＱ ＱＴＳＲＱＡＱＡＱＬ
ＬＶＴＶＥＧＳＹＶＡ ＥＥＡＧＣＰＬＳＣＡ ＶＳＫＲＲＬＥＣＥＥ ＣＧＧＬＧＳＰＴ
ＧＲ ＣＥＷＲＱＧＤＧＫＧ ＩＴＲＮＦＳＴＣＳＰ ＳＴＫＴＣＰＤＧＨＣ ＤＶＶＥＴ
ＱＤＩＮＩ ＣＰＱＤＣＬＲＧＳＩ ＶＧＧＨＥＰＧＥＰＲ ＧＩＫＡＧＹＧＴＣＮ ＣＦ
ＰＥＥＥＫＣＦＣ ＥＰＥＤＩＱＤＰＬＣ ＤＥＬＣＲＴＶＩＡＡ ＡＶＬＦＳＦＩＶＳＶ
ＬＬＳＡＦＣＩＨＣＹ ＨＫＦＡＨＫＰＰＩＳ ＳＡＥＭＴＦＲＲＰＡ ＱＡＦＰＶＳＹＳ
ＳＳ ＧＡＲＲＰＳＬＤＳＭ
ＥＮＱＶＳＶＤＡＦＫ ＩＬＥＤＰＫＷＥＦＰ ＲＫＮＬＶＬＧＫＴＬ ＧＥＧＥＦＧＫＶ
ＶＫ ＡＴＡＦＨＬＫＧＲＡ ＧＹＴＴＶＡＶＫＭＬ ＫＥＮＡＳＰＳＥＬＲ ＤＬＬＳＥ
ＦＮＶＬＫ ＱＶＮＨＰＨＶＩＫＬ ＹＧＡＣＳＱＤＧＰＬ ＬＬＩＶＥＹＡＫＹＧ ＳＬ
ＲＧＦＬＲＥＳＲ ＫＶＧＰＧＹＬＧＳＧ ＧＳＲＮＳＳＳＬＤＨ ＰＤＥＲＡＬＴＭＧＤ

ＬＩＳＦＡＷＱＩＳＱ ＧＭＱＹＬＡＥＭＫＬ ＶＨＲＤＬＡＡＲＮＩ ＬＶＡＥＧＲＫＭＫＩ ＳＤＦＧＬＳＲＤＶＹ ＥＥＤＳＹＶＫＲＳＱ ＧＲＩＰＶＫＷＭＡＩ ＥＳＬＦＤＨＩＹＴＴ ＱＳＤＶＷＳＦＧＶＬ ＬＷＥＩＶＴＬＧＧＮ ＰＹＰＧＩＰＰＥＲＬ ＦＮＬＬＫＴＧＨＲＭ ＥＲＰＤＮＣＳＥＥＭ ＹＲＬＭＬＱＣＷＫＱ ＥＰＤＫＲＰＶＦＡＤＩＳＫＤＬＥＫＭＭＶ ＫＲＲＤＹＬＤＬＡＡ ＳＴＰＳＤＳＬＩＹＤ ＤＧＬＳＥＥＥＴＰＬ ＶＤＣＮＮＡＰＬＰＲ

ＡＬＰＳＴＷＩＥＮＫ ＬＹＧＭＳＤＰＮＷＰ ＧＥＳＰＶＰＬＴＲＡ ＤＧＴＮＴＧＦＰＲＹ ＰＮＤＳＶＹＡＮＷＭ ＬＳＰＳＡＡＫＬＭＤ ＴＦＤＳ

【０１９４】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を含み得る。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物、ならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物は、既存の薬物治療（例えば、他のＲＥＴキナーゼ阻害剤、例えば、第１および／または第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）との組み合わせで投薬するか、またはその後のもしくは追加の（例えば、フォローアップ）療法として投薬するかのいずれかによって、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤に対する増加した耐性をもたらすもの、例えば、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅ、アミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄ、ならびに／または表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異）を有するがんを発症する患者の治療に有用である。例示的な第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤および第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤または第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＤＳ－５０１０、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択され得る。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩および溶媒和物は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異（第１または第２のＲＥＴ阻害剤に対する増加した耐性をもたらすもの、例えば、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅ、アミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄ）を有すると特定されたがんの治療に有用である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、ＲＥＴ融合タンパク質（例えば、表１に記載のＲＥＴ遺伝子融合タンパク質のうちのいずれか）をコードする核酸配列で生じ、ＲＥＴキナーゼ阻害剤耐性を呈するＲＥＴ融合タンパク質をもたらす。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、突然変異ＲＥＴタンパク質（例えば、表２に記載の突然変異のうちのいずれかを有する突然変異ＲＥＴタンパク質）をコードする核酸配列で生じ、ＲＥＴキナーゼ耐性を呈する突然変異ＲＥＴタンパク質をもたらす。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の非限定的な例が表３および表４に列記される。

【表３－１】

表３．ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異

例示的なRET耐性突然変異
アミノ酸634位（例えば、C634W）[10]
アミノ酸732位（例えば、E732K）[7]
アミノ酸788位（例えば、I788N）[8]
アミノ酸790位（例えば、L790F）[9]
アミノ酸804位（例えば、V804M[1、2]、V804L[1、2]、V804E[6]）
アミノ酸778/804位[13]
アミノ酸804/805位（例えば、V804M/E805K）[3]
アミノ酸806位（例えば、Y806C[4、6]、Y806E[4]、Y806S[6]、Y806H[6]、Y806N[6]）
アミノ酸804/806位（例えば、V804M/Y806C）[11]
アミノ酸810位（例えば、G810A[5]、G810R[6]、G810S[6]、G810C、G810V、およびG810D）
アミノ酸865位（例えば、L865V[6]）
アミノ酸870位（例えば、L870F[6]）
アミノ酸891位（例えば、S891A）[10]
アミノ酸904位（例えば、S904F）[12]
アミノ酸804/904位（例えば、V804M/S904C）[11]
アミノ酸918位（例えば、M918T）[10]

【表３－２】

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

[2] 米国特許第８，６２９，１３５号

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

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

[5] Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．，２０１６ Ａｕｇ ５．ｐｉｉ：ｍｏｌｃａｎｔｈｅｒ．０２５８．２０１６．［Ｅｐｕｂ ａｈｅａｄ ｏｆ ｐｒｉｎｔ］

[6] ＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２０１６／１２７０７４号

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

[8] Ｐｌｅｎｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．，９（３９４），ｄｏｉ：１０．１１２６／ｓｃｉｔｒａｎｓｌｍｅｄ．ａａｈ６１４４，２０１７．

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

[10] 米国特許出願公開第２０１８／００２２７３２号

[11] Ｒｏｓｋｏｓｋｉ ａｎｄ Ｓａｄｅｇｈｉ－Ｎｅｊａｄ，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｓ．，１２８，１－１７．ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｐｈｒｓ．２０１７．１２．０２１，２０１８

[12] Ｎａｋａｏｋｕ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ，９（１），６２５．ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓ４１４６７－０１８－０２９９４－７，２０１８．

[13] Ｒｏｙ ｅｔ ａｌ．Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ，１８（１０）：１０９３－１１００．ｄｏｉ：１０．１６３４／ｔｈｅｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ．２０１３－００５３，２０１３

【表４】

表４．ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異のさらなる例示的なアミノ酸位置

RETアミノ酸および位置	例示的な突然変異	機構的耐性の論理的根拠
L730	P	立体障害および/または活性立体配座効果
G731	V	立体障害および/または活性立体配座効果
E732	K	立体障害および/または活性立体配座効果
G733	V	立体障害および/または活性立体配座効果
E734	K	立体障害および/または活性立体配座効果
L760	M	活性立体配座効果
K761	E	活性立体配座効果
E762	K	活性立体配座効果
N763	D	活性立体配座効果
A764	V	活性立体配座効果
S765	N	活性立体配座効果
P766	A	活性立体配座効果
S767	C	活性立体配座効果
E768	K	活性立体配座効果
L779	M	立体障害および/または活性立体配座効果
I788	M	立体障害および/または活性立体配座効果
M868	R	立体障害および/または活性立体配座効果
K869	E	立体障害および/または活性立体配座効果
L870	Q	立体障害および/または活性立体配座効果
V871	M	立体障害および/または活性立体配座効果
H872	R	立体障害および/または活性立体配座効果
R873	P	立体障害および/または活性立体配座効果
D874	Y	立体障害および/または活性立体配座効果
L881	R	立体障害および/または活性立体配座効果
L895	M	活性立体配座効果
S896	N	活性立体配座効果
R897	C	活性立体配座効果
D898	Y	活性立体配座効果
V899	G	活性立体配座効果
Y900	D	活性立体配座効果
E901	K	活性立体配座効果
E902	K	活性立体配座効果
D903	Y	活性立体配座効果
S904	C	活性立体配座効果
Y905	D	活性立体配座効果
V906	M	活性立体配座効果
K907	E	活性立体配座効果
R908	P	活性立体配座効果
S909	C	活性立体配座効果
Q910	R	活性立体配座効果
G911	C	活性立体配座効果
R912	P	活性立体配座効果

【０１９７】

ＲＥＴの発がん性役割は、濾胞性甲状腺細胞から生じ、かつ最も一般的な甲状腺悪性腫瘍である、甲状腺乳頭癌（ＰＴＣ）（Ｇｒｉｅｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１９９０，６０，５５７－６３）で最初に説明された。ＰＴＣの約２０～３０％が構成的に発現された非連関遺伝子のプロモーターおよび５’部分をＲＥＴチロシンキナーゼドメインに連結し（Ｇｒｅｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ｑ．Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｍｏｌ．Ｉｍａｇｉｎｇ，２００９，５３，４４０－５４）、それ故に、その甲状腺細胞における異所性発現を促進する、体細胞染色体再編成（転座または逆位）を有する。かかる再編成によって生成された融合タンパク質は、「ＲＥＴ／ＰＴＣ」タンパク質と呼ばれる。例えば、ＲＥＴ／ＰＴＣ１は

、甲状腺乳頭癌に一般に見られるＣＣＤＤ６とＲＥＴとの間の融合である。同様に、ＲＥＴ／ＰＴＣ３およびＲＥＴ／ＰＴＣ４のいずれも、甲状腺乳頭癌に一般に見られるＥＬＥ１とＲＥＴとの融合であるが、ＲＥＴ／ＰＴＣ３およびＲＥＴ／ＰＴＣ４をもたらす融合事象により、異なる分子量を有する異なるタンパク質がもたらされる（例えば、Ｆｕｇａｚｚｏｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，１３（５）：１０９３－７，１９９６を参照のこと）。ＰＴＣに関連するいくつかのＲＥＴ融合は「ＲＥＴ／ＰＴＣ」とは称されないが、代わりに、それ自体が融合タンパク質と称される。例えば、ＲＥＴとＥＬＫＳとの融合およびＲＥＴとＰＣＭ１との融合のいずれもＰＴＣに見られるが、融合タンパク質は、ＥＬＫＳ－ＲＥＴおよびＰＣＭ１－ＲＥＴと称される（例えば、Ｒｏｍｅｉ ａｎｄ Ｅｌｉｓｅｉ，Ｆｒｏｎｔ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．（Ｌａｕｓａｎｎｅ），３：５４，ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｅｎｄｏ．２０１２．００００５４，２０１２を参照のこと）。ＰＴＣの発症におけるＲＥＴ－ＰＴＣ再編成の役割がトランスジェニックマウスで確認されている（Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，１９９６，１２，１８２１－６）。これまでに、ＰＴＣおよび他のがん型から様々な融合パートナーが特定されており、全てがリガンド非依存性ＲＥＴ二量体化および構成的キナーゼ活性を誘導するタンパク質／タンパク質相互作用ドメインを提供する（例えば、表１を参照のこと）。近年、キメラ遺伝子ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴの異なるバリアントを生成する、ＲＥＴ遺伝子が位置する染色体１０における１０．６Ｍｂの挟動原体逆位が、肺腺癌患者の約２％に特定されている（Ｊｕ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．，２０１２，２２，４３６－４５、Ｋｏｈｎｏ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．，１８，３７５－７、Ｔａｋｅｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．，２０１２，１８，３７８－８１、Ｌｉｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．，１８，３８２－４）。融合転写物が高度に発現され、結果として生じた全てのキメラタンパク質は、ホモ二量体化を媒介するＫＩＦ５Ｂのコイルドコイル領域のＮ末端部分と、全ＲＥＴキナーゼドメインとを含む。いずれのＲＥＴ陽性患者も他の既知の発がん性改変（ＥＧＦＲまたはＫ－Ｒａｓ突然変異、ＡＬＫ転座等）を有さず、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合が肺腺癌のドライバー突然変異であり得るという可能性を支持している。ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴの発がん可能性は、融合遺伝子を培養細胞株にトランスフェクトすることによって確認されており、ＲＥＴ－ＰＴＣ融合タンパク質で観察されたものと同様に、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴは構成的にリン酸化され、ＢＡ－Ｆ３細胞のＮＩＨ－３Ｔ３形質転換およびＩＬ－３非依存性増殖を誘導する。しかしながら、ヒト肺腺癌細胞株ＬＣ－２／ａｄの増殖に重要な役割を果たすことが認められたＣＣＤＣ６－ＲＥＴ融合タンパク質等の他のＲＥＴ融合タンパク質が肺腺癌患者で特定されている（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｈｏｒａｃｉｃ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２０１２，７（１２）：１８７２－１８７６）。ＲＥＴ阻害剤がＲＥＴ再編成を伴う肺癌の治療に有用であることが示されている（Ｄｒｉｌｏｎ，Ａ．Ｅ．ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ３３，２０１５（ｓｕｐｐｌ；ａｂｓｔｒ ８００７））。ＲＥＴ融合タンパク質が結腸直腸癌を有する患者でも特定されている（Ｓｏｎｇ Ｅｕｎ－Ｋｅｅ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，２０１５，１３６：１９６７－１９７５）。

【０１９８】

ＲＥＴ配列の再編成に加えて、ＲＥＴ癌原遺伝子の機能獲得型点突然変異は、傍濾胞性カルシトニンを産生する細胞から生じる甲状腺髄様癌（ＭＴＣ）で示されるように、発がん性事象も駆動している（ｄｅ Ｇｒｏｏｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｒｅｖ．，２００６，２７，５３５－６０、Ｗｅｌｌｓ ａｎｄ Ｓａｎｔｏｒｏ，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００９，１５，７１１９－７１２２）。ＭＴＣの約２５％が、ＲＥＴの生殖系列活性化点突然変異によって引き起こされる神経内分泌器官に影響を及ぼす一群の遺伝性がん症候群である多発性内分泌腺腫２型（ＭＥＮ２）に関連する。ＭＥＮ２サブタイプ（ＭＥＮ２Ａ、ＭＥＮ２Ｂ、および家族性ＭＴＣ／ＦＭＴＣ）では、ＲＥＴ遺伝子突然変異は、異なるＭＴＣ悪性度および疾患の臨床兆候を定義する強力な表現型と遺伝子型の相関を有する。ＭＥＮ２Ａ症候群では、突然変異には、システインリッチ細胞外

領域に位置する６つのシステイン残基のうちの１つ（主にＣ６３４）が関与し、リガンド非依存性ホモ二量体化および構成的ＲＥＴ活性化をもたらす。患者は、ＭＴＣを若年で発症（５～２５歳で発症）し、褐色細胞腫（５０％）および副甲状腺機能亢進症も発症し得る。ＭＥＮ２Ｂは、キナーゼドメインに位置するＭ９１８Ｔ突然変異によって主に引き起こされる。この突然変異は、ＲＥＴをその単量体状態で構成的に活性化し、キナーゼによる基質認識を改変する。ＭＥＮ２Ｂ症候群は、若年発症（１歳未満）、ならびにＭＴＣ、褐色細胞腫（患者の５０％）、および神経節細胞腫非常に侵攻性の強い形態を特徴とする。ＦＭＴＣでは、唯一の疾患兆候は、ＭＴＣであり、通常、成人年齢で発症する。全ＲＥＴ遺伝子に及ぶ多くの異なる突然変異が検出されている。ＭＴＣ症例の残りの７５％は散発性であり、それらの約５０％がＲＥＴ体細胞突然変異を有し、最も頻度の高い突然変異は、ＭＥＮ２Ｂに見られるように、最も悪性の表現型に関連するＭ９１８Ｔである。ＲＥＴの体細胞点突然変異は、結腸直腸癌（Ｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００７，３１８，１１０８－１３）および小細胞肺癌（Ｊｐｎ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１９９５，８６，１１２７－３０）等の他の腫瘍でも説明されている。いくつかの実施形態では、ＭＴＣは、ＲＥＴ融合陽性ＭＴＣである。

【０１９９】

ＲＥＴシグナル伝達成分が、原発性乳房腫瘍に発現され、かつ乳房腫瘍細胞株におけるエストロゲン受容体－ｃｃ経路と機能的に相互作用することが見出されている（Ｂｏｕｌａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００８，６８，３７４３－５１、Ｐｌａｚａ－Ｍｅｎａｃｈｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１０，２９，４６４８－５７）一方で、ＧＤＮＦファミリーリガンドによるＲＥＴ発現および活性化は、異なるタイプのがん細胞による神経周囲浸潤に重要な役割を果たし得る（Ｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ，２００５，１３８，７８８－９４、Ｇｉｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．，２０１０，１０２，１０７－１８、Ｉｗａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２００２，９４，１６７－７４）。

【０２００】

ＲＥＴは、浸潤性乳癌の３０～７０％でも発現され、エストロゲン受容体陽性腫瘍での発現の頻度は比較的高い（Ｐｌａｚａ－Ｍｅｎａｃｈｏ，Ｉ．，ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１０，２９，４６４８－４６５７、Ｅｓｓｅｇｈｉｒ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００７，６７，１１７３２－１１７４１、Ｍｏｒａｎｄｉ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２０１３，７３，３７８３－３７９５、Ｇａｔｔｅｌｌｉ，Ａ．，ＥＭＢＯ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．，２０１３，５，１３３５－１３５０）。

【０２０１】

ＲＥＴ再編成の特定は、結腸直腸癌から確立されたＰＤＸ（患者由来の異種移植片）のサブセットで報告されている。結腸直腸癌患者におけるかかる事象の頻度が依然として定義されていないが、これらのデータは、この適応症における標的としてのＲＥＴの役割を示唆している（Ｇｏｚｇｉｔ ｅｔ ａｌ．，ＡＡＣＲ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ２０１４）。研究により、ＲＥＴプロモーターが結腸直腸癌で頻繁にメチル化されることが示されており、ＲＥＴ発現を低下させると予測されているヘテロ接合体ミスセンス突然変異が症例の５～１０％で特定されており、これは、ＲＥＴが散発性結腸癌において腫瘍抑制因子のいくつかの特徴を有し得ることを示唆している（Ｌｕｏ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１３，３２，２０３７－２０４７、Ｓｊｏｂｌｏｍ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００６，２６８－２７４、Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｏｍｅ Ａｔｌａｓ Ｎｅｔｗｏｒｋ，Ｎａｔｕｒｅ，２０１２，４８７，３３０－３３７）。

【０２０２】

現在、ますます多くの腫瘍型が腫瘍の進行および蔓延に影響を及ぼし得るかなりのレベルの野生型ＲＥＴキナーゼを発現することが示されている。ＲＥＴは膵管癌の５０～６５％に発現され、発現は転移性より高悪性度の腫瘍でより頻繁に生じる（Ｉｔｏ，Ｙ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ，２００５，１３８，７８８－７９４、Ｚｅｎｇ，Ｑ．，ｅｔ

ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｔ．Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．２００８，３６，６５６－６６４）。
【０２０３】
造血系腫瘍では、ＲＥＴは単球分化を伴う急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、ならびにＣＭＭＬに発現される（Ｇａｔｔｅｉ，Ｖ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１９９７，８９，２９２５－２９３７、Ｇａｔｔｅｉ，Ｖ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ，１９９８，７７，２０７－２１０、Ｃａｍｏｓ，Ｍ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００６，６６，６９４７－６９５４）。最近の研究により、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）を有する患者におけるＲＥＴに伴う稀な染色体再編成が特定されている。ＣＭＭＬは、いくつかのチロシンキナーゼの再編成に高い頻度で関連しており、これにより、ＲＡＳ経路の活性化をもたらすキメラ細胞質腫瘍性タンパク質の発現がもたらされる（Ｋｏｈｌｍａｎｎ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０１０，２８，２８５８－２８６５）。ＲＥＴの場合、ＲＥＴをＢＣＲと連結する遺伝子融合（ＢＣＲ－ＲＥＴ）または線維芽細胞増殖因子受容体１癌遺伝子パートナーと連結する遺伝子融合（ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ）が初期造血前駆細胞に形質転換しており、これらの細胞の成熟を単球経路にシフトすることができ、これは恐らくＲＥＴ媒介性ＲＡＳシグナル伝達の開始によるものであった（Ｂａｌｌｅｒｉｎｉ，Ｐ．，ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２０１２，２６，２３８４－２３８９）。
【０２０４】
ＲＥＴ発現が、前立腺癌、小細胞肺癌、黒色腫、腎細胞癌、および頭頸部腫瘍を含むいくつかの他の腫瘍型に生じることも示されている（Ｎａｒｉｔａ，Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００９，２８，３０５８－３０６８、Ｍｕｌｌｉｇａｎ，Ｌ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，２１，３２６－３３２、Ｆｌａｖｉｎ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ｕｒｏｌ．Ｏｎｃｏｌ．，２０１２，３０，９００－９０５、Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．Ｍ．，Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ，１９９８，９０，５１９－５２３）。
【０２０５】
神経芽細胞腫では、ＧＦＬによるＲＥＴ発現および活性化が腫瘍細胞分化に関与し、他の神経栄養因子受容体と協力してＮ－Ｍｙｃを下方調節する可能性があり、この発現は予後不良のマーカーである（Ｈｏｆｓｔｒａ，Ｒ．Ｍ．，Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．１９９６，９７，３６２－３６４、Ｐｅｔｅｒｓｅｎ，Ｓ．ａｎｄ Ｂｏｇｅｎｍａｎｎ，Ｅ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００４，２３，２１３－２２５、Ｂｒｏｄｅｕｒ，Ｇ．Ｍ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｆ．Ｃａｎｃｅｒ，２００３，３，２０３－２１６）。
【０２０６】
ＲＥＴと交差反応するマルチターゲット阻害剤が既知である（Ｂｏｒｒｅｌｌｏ，Ｍ．Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ，２０１３，１７（４），４０３－４１９、国際特許出願第ＷＯ２０１４／１４１１８７号、同第ＷＯ２０１４／１８４０６９号、および同第ＷＯ２０１５／０７９２５１号）。かかるマルチターゲット阻害剤（またはマルチキナーゼ阻害剤もしくはＭＫＩ）は、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の発生にも関連し得る。例えば、いずれも参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｑ．Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ Ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ Ｆｕｓｉｏｎ Ｌｕｎｇ Ａｄｅｎｏｃａｒｃｉｎｏｍａ．，”Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．，ｎｏ．１８，ｐｐ．２５２１－２５２９，２０１６、Ｙａｓｕｙｕｋｉ Ｋａｎｅｔａ ｅｔ ａｌ．，Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｂ１７３：Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ａｎｔｉｔｕｍｏｒ ｅｆｆｉｃａｃｙ ｏｆ ＤＳ－５０１０，ａ ｈｉｇｈｌｙ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ＲＥＴ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ Ｊａｎｕａｒｙ １ ２０１８（１７）（１ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）Ｂ１７３；ＤＯＩ：１０．１１５８／１５３５－７１６３．ＴＡＲＧ－１７－Ｂ１７３を参照されたい。
【０２０７】
したがって、がんと診断された（またはがんを有すると特定された）患者を治療するため

の方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法が本明細書に提供される。ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者を治療するための方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、患者または患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイを使用して、または本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のうちのいずれかを行うことによって、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がんである。例えば、ＲＥＴ関連がんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含むがんである。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実施例１～７９、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。

【０２０８】

がんの治療を必要とする患者におけるがんを治療するための方法であって、（ａ）患者におけるＲＥＴ関連がんを検出することと、（ｂ）患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することと、を含む、方法も提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に、別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、第１のＲＥＴ阻害剤で以前に治療されたか、または別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除、もしくは放射線療法で以前に治療された。いくつかの実施形態では、患者は、患者または患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイを使用して、または本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のうちのいずれかを行うことによって、ＲＥＴ関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がんである。例えば、ＲＥＴ関連がんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含むがんである。

【０２０９】

患者を治療する方法であって、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイを患者から得られた試料で行うことと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与する（例えば、特異的または選択的に投与する）ことと、を含む、方法も提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に、別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、第１のＲＥＴ阻害剤で以前に治療されたか、または別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除または放射線療法で以前に治療された。いくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴ関連がんを有する疑いのある患者、ＲＥＴ関連がんの１つ以上の症状を呈する患者、またはＲＥＴ関連がんを発症する危険性の高い患者である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認のアッセイ、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。いく

つかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得るさらなる非限定的なアッセイが本明細書に記載されている。さらなるアッセイは当該技術分野でも既知である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。

【０２１０】

患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）（ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在により、患者がＲＥＴ関連がんを有すると特定される）を患者から得られた試料で行うステップにより、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者におけるＲＥＴ関連がんの治療に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物も提供される。患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイ（ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在により、患者がＲＥＴ関連がんを有すると特定される）を患者から得られた試料で行うステップにより、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者におけるＲＥＴ関連がんの治療用の薬剤を製造するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、患者が、アッセイを行うことにより、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物を投与されるべきであることを、患者の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録することをさらに含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認のアッセイ、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。

【０２１１】

がんの治療を必要とする患者またはＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者におけるがんの治療に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者におけるがんの治療用の薬剤を製造するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がん、例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するＲＥＴ関連がんである。いくつかの実施形態では、患者は、患者または患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットを使用して、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断される。本明細書で提供される場合、ＲＥＴ関連がんは、本明細書に記載のものおよび当該技術分野で既知のものを含む。

【０２１２】

がんと診断された（またはがんを有すると特定された）小児患者を治療するための方法であって、小児患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された小児患者を治療するための方法であって、小児患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを、含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、小児患者または小児患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、または

それらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイを使用して、または本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のうちのいずれかを行うことによって、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された小児患者。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がんである。例えば、ＲＥＴ関連がんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含むがんである。

【０２１３】

がんの治療を必要とする小児患者におけるがんを治療するための方法であって、（ａ）小児患者におけるがんがＲＥＴ関連がんであるかを決定することと、（ｂ）がんがＲＥＴ関連がんであると決定された場合、小児患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することと、を含む、方法も提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に、別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、第１のＲＥＴ阻害剤で以前に治療されたか、または別の抗がん治療、例えば、腫瘍の切除または放射線療法で以前に治療された。いくつかの実施形態では、小児患者は、小児患者または小児患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認の試験またはアッセイを使用して、または本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のうちのいずれかを行うことによって、ＲＥＴ関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がんである。例えば、ＲＥＴ関連がんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含むがんである。

【０２１４】

小児患者を治療する方法であって、小児患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイを小児患者から得られた試料で行うことと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された小児患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与する（例えば、特異的または選択的に投与する）ことと、を含む、方法も提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に、別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、第１のＲＥＴ阻害剤で以前に治療されたか、または別の抗がん治療、例えば、腫瘍の切除または放射線療法で以前に治療された。いくつかの実施形態では、小児患者は、ＲＥＴ関連がんを有する疑いのある小児患者、ＲＥＴ関連がんの１つ以上の症状を呈する小児患者、またはＲＥＴ関連がんを発症する危険性の高い小児患者である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認のアッセイ、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。これらの方法で使用され得るさらなる非限定的なアッセイが本明細書に記載されている。さらなるアッセイは当該技術分野でも既知である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。

【０２１５】

小児患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）（ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在により、小児患者がＲＥＴ関連がんを有すると特定される）を小児患者から得られた試料で行うステップにより、ＲＥＴ関連がんを有すると特定

または診断された小児患者におけるＲＥＴ関連がんの治療に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物も提供される。小児患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイ（ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在により、小児患者がＲＥＴ関連がんを有すると特定される）を小児患者から得られた試料で行うステップにより、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された小児患者におけるＲＥＴ関連がんの治療用の薬剤を製造するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、小児患者が、アッセイを行うことにより、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与されるべきであることを、小児患者の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録することをさらに含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認のアッセイ、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。

【０２１６】

がんの治療を必要とする小児患者またはＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された小児患者におけるがんの治療に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も提供される。ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された小児患者におけるがんの治療用の薬剤を製造するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がん、例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するＲＥＴ関連がんである。いくつかの実施形態では、小児患者は、小児患者または小児患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットを使用して、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断される。本明細書で提供される場合、ＲＥＴ関連がんは、本明細書に記載のものおよび当該技術分野で既知のものを含む。

【０２１７】

本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんを有すると特定または診断されている。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に陽性の腫瘍を有する。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に陽性の腫瘍（複数可）を有する患者であり得る。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、患者の腫瘍がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する患者であり得る。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴ関連がん（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん）を有する疑いがある。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする患者におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、ａ）患者由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、ｂ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、Ｒ

ＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上の融合タンパク質を含む。ＲＥＴ遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表１に記載されている。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴである。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失が含まれる。ＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表２に記載されている。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失は、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｃ６３４Ｗ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、およびＧ８１０Ｒからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異が含まれる。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の非限定的な例は、表３および表４に記載されている。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、Ｖ８０４Ｍである。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、Ｇ８１０Ｓである。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、Ｇ８１０Ｒである。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんは、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のアッセイまたはキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に陽性の腫瘍は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異に陽性の腫瘍である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍は、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のアッセイまたはキットを使用して決定される。

【０２１８】

本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する腫瘍）を有することを示す臨床記録を有する。いくつかの実施形態では、臨床記録は、患者が、本明細書に提供される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または組成物のうちの１つ以上で治療されるべきであることを示す。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがんである。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんは、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のアッセイまたはキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に陽性の腫瘍は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異に陽性の腫瘍である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍は、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のアッセイまたはキットを使用して決定される。

【０２１９】

患者を治療する方法であって、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法も提供される。患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する患者におけるＲＥＴ関連がんの治療用の薬剤を製造するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。これらの方法および使用のいくつかの実施形態は、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するため

のアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を患者から得られた試料で行うステップと、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると特定されたという情報を患者の臨床ファイル（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録するステップとをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。

【０２２０】

対象を治療する方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、対象がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイを対象から得られた試料で行うことを含む。いくつかのかかる実施形態では、本方法は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することも含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得られた試料で行われるアッセイにより、対象がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくはレベルの調節不全を有すると決定することを含む。かかる実施形態では、本方法は、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することも含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性の調節不全は、ＲＥＴ融合タンパク質（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ融合タンパク質のうちのいずれか）の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ融合は、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合およびＣＣＤＣ６－ＲＥＴ融合から選択され得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ＲＥＴ遺伝子の１つ以上の点突然変異（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ点突然変異のうちの１つ以上のうちのいずれか）である。ＲＥＴ遺伝子の１つ以上の点突然変異は、例えば、以下のアミノ酸置換：Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｃ６３４Ｗ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、およびＧ８１０Ｒのうちの１つ以上を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらし得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異（例えば、本明細書に記載の１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の任意の組み合わせ）である。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に、別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ｂｒａｉｎおよび／または中枢神経系（ＣＮＳ）浸透度を呈する。かかる化合物は、血液脳関門を通過し、脳内および／または他のＣＮＳ構造内のＲＥＴキナーゼを阻害することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、治療有効量で血液脳関門を通過することができる。例えば、がん（例えば、ＲＥＴ関連脳癌またはＣＮＳ癌等のＲＥＴ関連がん）を有する患者の治療には、患者への化合物の投与（例えば、経口投与）が含まれ得る。いくつかのかかる実施形態では、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍の治療に有用である。例えば、本化合物は、神経膠腫、例えば、膠芽腫（別名、多形性膠芽腫）、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、および混合神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、神経節膠腫、シュワン腫（神経鞘腫）、および頭蓋咽頭腫の治療のうちの１つ以上に使用され得る（例えば、Ｌｏｕｉｓ，Ｄ．Ｎ．ｅｔ　ａｌ．Ａｃｔａ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ

１３１（６），８０３－８２０（Ｊｕｎｅ　２０１６）に列記される腫瘍を参照のこと）。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、患者は、別の抗がん剤、例えば、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、一般式Ｉの化合物ではない化合物）またはマルチキナーゼ阻害剤で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、患者は、別の抗がん剤、例えば、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、一般式Ｉの化合物ではない化合物）またはマルチキナーゼ阻害剤で以前に治療されている。

【０２２２】

ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者のための治療を選択する方法（例えば、インビトロ方法）も提供される。いくつかの実施形態は、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者に、選択された治療を投与することをさらに含み得る。例えば、選択された治療には、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量の投与が含まれ得る。いくつかの実施形態は、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイを患者から得られた試料で行うステップと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された患者を、ＲＥＴ関連がんを有すると特定および診断するステップとをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、がんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するＲＥＴ関連がんである。いくつかの実施形態では、患者は、患者または患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットを使用して、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断されている。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんは、本明細書に記載のがんまたは当該技術分野で既知のがんである。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【０２２３】

患者のための治療を選択する方法であって、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異）を有するかを決定するためのアッセイを患者から得られた試料で行うステップと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有すると決定された患者を、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断するステップと、を含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態は、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者に、選択された治療を投与することをさらに含む。例えば、選択された治療には、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者への、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量の投与が含まれ得る。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【０２２４】

患者を治療に選択する方法であって、ＲＥＴ関連がんを有する患者を選択、特定、または診断することと、患者を、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量の投与を含む治療に選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、患者を、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断することは、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するためのアッセイを患者から得られた試料で行うステップと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性

もしくはレベルの調節不全を有すると決定された患者を、ＲＥＴ関連がんを有する者とを特定または診断するステップとを含み得る。いくつかの実施形態では、患者を治療に選択する方法は、ＲＥＴ関連がんの様々な治療の投与を含む臨床研究の一部として使用され得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがんである。いくつかの実施形態では、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレークアパートＦＩＳＨ分析を利用するアッセイである。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異が含まれる。

【０２２５】

本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者由来の試料を使用して、患者がＲＥＴ遺伝子、またはＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかを決定するために使用されるアッセイには、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡法、ブレークアパートＦＩＳＨ分析、サザンブロット法、ウエスタンブロット法、ＦＡＣＳ分析、ノーザンブロット法、およびＰＣＲベースの増幅（例えば、ＲＴ－ＰＣＲおよび定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲ）が含まれ得る。当該技術分野で周知のように、これらのアッセイは、典型的には、例えば、少なくとも１つの標識核酸プローブまたは少なくとも１つの標識抗体もしくはその抗原結合断片を用いて行われる。アッセイは、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するための当該技術分野で既知の他の検出方法を利用し得る（例えば、本明細書に引用される参考文献を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全には、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異が含まれる。いくつかの実施形態では、試料は、患者由来の生体試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試料）である。いくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴ関連がんを有する疑いのある患者、ＲＥＴ関連がんの１つ以上の症状を有する患者、および／またはＲＥＴ関連がんを発症する危険性の高い患者である。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、液体生検（流体生検または流体相生検と様々に称される）を使用して特定され得る。例えば、Ｋａｒａｃｈｉａｌｉｏｕ ｅｔａｌ．，“Ｒｅａｌ－ｔｉｍｅ ｌｉｑｕｉｄ ｂｉｏｐｓｉｅｓ ｂｅｃｏｍｅ ａ ｒｅａｌｉｔｙ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ”，Ａｎｎ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．，３（３）：３６，２０１６を参照されたい。液体生検方法を使用して、総腫瘍量、および／またはＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することができる。液体生検は、対象から比較的容易に（例えば、単純な採血により）得られた生体試料で行われ得、一般に、腫瘍量、および／またはＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するために使用される伝統的な方法よりも低侵襲である。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の存在を伝統的な方法よりも早い段階で検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検で使用される生体試料には、血液、血漿、尿、脳脊髄液、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、胆汁、リンパ液、嚢胞液、便、腹水、およびそれらの組み合わせが含まれ得る。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、無細胞ＤＮＡを検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して検出された無細胞ＤＮＡは、腫瘍

細胞に由来する循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）である。ｃｔＤＮＡの分析（例えば、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、伝統的なＰＣＲ、デジタルＰＣＲ、またはマイクロアレイ分析等であるが、これらに限定されない、高感度検出技法を使用）を使用して、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定することができる。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、単一の遺伝子に由来するｃｔＤＮＡが、液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、複数の遺伝子（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、もしくはそれ以上、またはこれらの数の間の任意の数の遺伝子）に由来するｃｔＤＮＡが、液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、複数の遺伝子に由来するｃｔＤＮＡが、様々な市販の試験パネル（例えば、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するように設計された市販の試験パネル）のうちのいずれかを使用して検出され得る。液体生検を使用して、点突然変異または単一ヌクレオチドバリアント（ＳＮＶ）、コピー数バリアント（ＣＮＶ）、遺伝子融合（例えば、転座または再編成）、挿入、欠失、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、生殖系列突然変異を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、体細胞突然変異を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、一次遺伝子突然変異（例えば、疾患、例えば、がんの初期発症に関連する一次突然変異または一次融合）を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して、一次遺伝子突然変異の発生後に発生する遺伝子突然変異（例えば、対象に投与される治療に応答して生じる耐性突然変異）を検出することができる。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して特定されたＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、対象に存在するがん細胞（例えば、腫瘍）にも存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のタイプのうちのいずれかが、液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、液体生検により特定された遺伝子突然変異を使用して、対象を、特定の治療の候補として特定することができる。例えば、対象におけるＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の検出は、対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療に応答するであろうことを示し得る。

【０２２８】

液体生検は、診断過程、モニタリング過程、および／または治療過程中の複数の時点で行われて、対象に治療を投与した後の疾患の進行、治療の有効性、または耐性突然変異の発生を含むが、これらに限定されない１つ以上の臨床的に関連性のあるパラメータを決定することができる。例えば、診断過程、モニタリング過程、および／または治療過程中に、第１の液体生検が第１の時点で行われ得、第２の液体生検が第２の時点で行われ得る。いくつかの実施形態では、第１の時点は、疾患を有する対象を診断する前の時点（例えば、対象が健常であるとき）であり得、第２の時点は、対象が疾患を発症した後の時点であり得る（例えば、第２の時点は、疾患を有する対象を診断するために使用され得る）。いくつかの実施形態では、第１の時点は、疾患を有する対象を診断する前の時点（例えば、対象が健常であるとき）であり得、その後に対象がモニタリングされ、第２の時点は、対象をモニタリングした後の時点であり得る。いくつかの実施形態では、第１の時点は、疾患を有する対象を診断する前の時点であり得、その後に治療が対象に施され、第２の時点は、治療が施された後の時点であり得、かかる場合、第２の時点を使用して、治療の有効性を評価する（例えば、第１の時点で検出された遺伝子突然変異（複数可）が大量に減少す

るか、検出不能であった場合）か、または治療の結果として生じた耐性突然変異の存在を決定することができる。いくつかの実施形態では、対象に施される治療は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み得る。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効性は、異なる時点で患者から得られたｃｆＤＮＡ、例えば、第１の時点で患者から得られたｃｆＤＮＡおよび第２の時点で患者から得られたｃｆＤＮＡ中のＲＥＴ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度を評価することによって決定され得、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも１回の用量が第１の時点と第２の時点との間で患者に投与される。これらの方法のいくつかの実施形態は、第１の時点と第２の時点との間で、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも１回の用量を投与することをさらに含み得る。例えば、第１の時点で患者から得られたｃｆＤＮＡ中のＲＥＴ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）と比較した、第２の時点で患者から得られたｃｆＤＮＡ中のＲＥＴ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）の減少（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少）は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が対象において有効であったことを示す。いくつかの実施形態では、ＡＦは、レベルが計器の検出限界を下回るように減少する。あるいは、第１の時点で患者から得られたｃｆＤＮＡ中のＲＥＴ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）と比較した、第２の時点で患者から得られたｃｆＤＮＡ中のＲＥＴ遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度（ＡＦ）の増加は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が対象において有効ではなかった（例えば、対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対する耐性突然変異を発症している）ことを示す。これらの方法のいくつかの実施形態は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が有効であると決定された患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することをさらに含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が有効ではないと決定された患者に、異なる治療（例えば、単剤療法として、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含まない治療）を投与することをさらに含み得る。

【０２３０】

これらの方法のいくつかの例では、第１の時点と第２の時点との間の時間差は、約１日～約１年間、約１日～約１１ヶ月、約１日～約１０ヶ月、約１日～約９ヶ月、約１日～約８ヶ月、約１日～約７ヶ月、約１日～約６ヶ月、約１日～約５ヶ月、約１日～約４ヶ月、約１日～約３ヶ月、約１日～約１０週間、約１日～約２ヶ月、約１日～約６週間、約１日～約１ヶ月、約１日～約２５日、約１日～約２０日、約１日～約１５日、約１日～約１０日

、約１日～約５日、約２日～約１年間、約５日～約１年間、約１０日～約１年間、約１５日～約１年間、約２０日～約１年間、約２５日～約１年間、約１ヶ月～約１年間、約６週間～約１年間、約２ヶ月～約１年間、約３ヶ月～約１年間、約４ヶ月～約１年間、約５ヶ月～約１年間、約６ヶ月～約１年間、約７ヶ月～約１年間、約８ヶ月～約１年間、約９ヶ月～約１年間、約１０ヶ月～約１年間、約１１ヶ月～約１年間、約１日～約７日、約１日～約１４日、約５日～約１０日、約５日～約２０日、約１０日～約２０日、約１５日～約１ヶ月、約１５日～約２ヶ月、約１週間～約１ヶ月、約２週間～約１ヶ月、約１ヶ月～約３ヶ月、約３ヶ月～約６ヶ月、約４ヶ月～約６ヶ月、約５ヶ月～約８ヶ月、または約７ヶ月～約９ヶ月であり得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、患者は、調節不全ＲＥＴ遺伝子（例えば、本明細書に記載の調節不全ＲＥＴ遺伝子の例のうちのいずれか）を有するがんを有すると以前に特定されていてもよい。これらの方法のいくつかの実施形態では、患者は、本明細書に記載のがんのタイプのうちのいずれかを有すると以前に診断されていてもよい。これらの方法のいくつかの実施形態では、患者は、１つ以上の転移（例えば、１つ以上の脳転移）を有し得る。

【０２３１】

上記の実施形態のうちのいくつかでは、ｃｆＤＮＡは、ＲＥＴ関連ｃｔＤＮＡ等のｃｔＤＮＡを含む。例えば、ｃｆＤＮＡは、ＲＥＴ関連ｃｔＤＮＡ等のｃｔＤＮＡである。いくつかの実施形態では、ｃｆＤＮＡの少なくともいくらかの部分がＲＥＴ関連ｃｔＤＮＡであると決定され、例えば、全ｃｆＤＮＡの配列決定および／または定量化された量がＲＥＴ融合および／またはＲＥＴ耐性突然変異を有すると決定される。

【０２３２】

内科的腫瘍学の分野では、がんを有する各患者を治療するために異なる治療形態の組み合わせを使用することが通例である。内科的腫瘍学では、本明細書に提供される組成物に加えてかかる共同治療または療法の他の構成要素（複数可）は、例えば、外科手術、放射線療法、および化学療法剤、例えば、他のキナーゼ阻害剤、シグナル伝達阻害剤、および／またはモノクローナル抗体であり得る。例えば、外科手術は、開腹外科手術または低侵襲外科手術であり得る。したがって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、がん治療のアジュバントとしても有用であり得、すなわち、それらは、１つ以上の追加の療法または治療剤、例えば、同じまたは異なる作用機序により作用する化学療法剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、追加の治療剤または追加の療法の投与前に使用され得る。例えば、それを必要とする患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量をある期間にわたって投与され、その後、腫瘍の少なくとも部分的な切除を受け得る。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量での治療により、腫瘍の少なくとも部分的な切除の前に腫瘍サイズ（例えば、腫瘍量）が減少する。いくつかの実施形態では、それを必要とする患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量をある期間にわたって１回以上の放射線療法ラウンド下で投与され得る。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量での治療により、１回以上の放射線療法ラウンド前に腫瘍サイズ（例えば、腫瘍量）が減少する。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、患者は、標準療法（例えば、化学療法剤、例えば、第１のＲＥＴ阻害剤もしくはマルチキナーゼ阻害剤、免疫療法、または放射線（例えば、放射性ヨウ素）の投与）に不応性または不耐性のがん（例えば、局所進行性または転移性腫瘍）を有する。いくつかの実施形態では、患者は、前療法（例えば、化学療法剤、例えば、第１のＲＥＴ阻害剤もしくはマルチキナーゼ阻害剤、免疫療法、または放射線（例えば、放射性ヨウ素）の投与）に不応性または不耐性のがん（例えば、局所進行性または転移性腫瘍）を有する。いくつかの実施形態では、患者は、標準療法を有しないがん（例えば、局所進行性または転移性腫瘍）を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴキナーゼ阻

害剤の処置を受けていない。例えば、患者は、選択的なＲＥＴキナーゼ阻害剤での治療の処置を受けていない。いくつかの実施形態では、患者は、ＲＥＴキナーゼ阻害剤の処置を受けている。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、患者は前療法を受けている。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣ（例えば、ＲＥＴ融合陽性ＮＳＣＬＳ）を有する患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療前に、白金ベースの化学療法、ＰＤ－１／ＰＤＬ１免疫療法、またはこれらの両方での治療を受けている。いくつかの実施形態では、甲状腺癌（例えば、ＲＥＴ融合陽性甲状腺癌）を有する患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療前に、ソラフェニブ、レンバチニブ、および放射性ヨウ素のうちの１つ以上での治療を受けている。いくつかの実施形態では、結腸直腸癌（例えば、ＲＥＴ融合陽性結腸直腸癌）を有する患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療前に、抗ＶＥＧＦ指向療法または抗ＥＧＦＲ指向療法の有無にかかわらず、フルオロピリミジンベースの化学療法での治療を受けている。いくつかの実施形態では、膵臓癌（例えば、ＲＥＴ融合陽性膵臓癌）を有する患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療前に、フルオロピリミジンベースの化学療法、ゲムシタビンベースの化学療法、およびＳ－１化学療法のうちの１つ以上での治療を受けている。いくつかの実施形態では、乳癌（例えば、ＲＥＴ融合陽性乳癌）を有する患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療前に、アントラサイクリン、タキサン、ＨＥＲ２指向療法、およびホルモン療法のうちの１つ以上での治療を受けている。いくつかの実施形態では、ＭＴＣ（例えば、ＲＥＴ融合陽性ＭＴＣがん）を有する患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療前に、カボキサンチニブおよびバンデタニブのうちの１つ以上での治療を受けている。

【０２３５】

本明細書に記載のいずれかの方法のいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、１つ以上の追加の療法または療法剤（例えば、化学療法剤）から選択される少なくとも１つの追加の治療剤の治療有効量と組み合わせて投与される。

【０２３６】

追加の治療剤の非限定的な例としては、他のＲＥＴ標的治療剤（すなわち、第１または第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）、他のキナーゼ阻害剤（例えば、受容体チロシンキナーゼ標的治療剤（例えば、Ｔｒｋ阻害剤またはＥＧＦＲ阻害剤））、シグナル伝達経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、アポトーシス経路モジュレーター（例えば、オバトクラックス）、細胞傷害性化学療法薬、血管新生標的療法、免疫療法を含む免疫標的剤、および放射線療法が挙げられる。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、他のＲＥＴ標的治療剤は、ＲＥＴ阻害活性を呈するマルチキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、他のＲＥＴ標的治療阻害剤は、ＲＥＴキナーゼに対して選択的である。例示的なＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定される、約１０００ｎＭ未満、約５００ｎＭ未満、約２００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約５０ｎＭ未満、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を呈し得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に提供されるアッセイで測定される、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、約５ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（ＩＣ５０）を呈し得る。

【０２３８】

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

ゾカルバゾール－３－カルボニトリル）；アムバチニブ（ＭＰ４７０、ＨＰＫ５６）（Ｎ－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－４－（ベンゾフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボチオアミド）；アパチニブ（ＹＮ９６８Ｄ１）（フェニル－２－（４－ピコリル）アミノ－３－ニコチンアミドメタンスルホン酸Ｎ－［４－（１－シアノシクロペンチル）］；カボザンチニブ（Ｃｏｍｅｔｒｉｑ　ＸＬ－１８４）（Ｎ－（４－（（６，７－ジメトキシキノリン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）；ドビチニブ（ＴＫＩ２５８、ＧＦＫＩ－２５８、ＣＨＩＲ－２５８）（（３Ｚ）－４－アミノ－５－フルオロ－３－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３－ジヒドロベンズイミダゾール－２－イリデン］キノリン－２－オン）；ファミチニブ（５－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－３－メチル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン）；フェドラチニブ（ＳＡＲ３０２５０３、ＴＧ１０１３４８）（Ｎ－（２－メチル－２－プロパニル）－３－｛［５－メチル－２－（｛４－［２－（１－ピロリジニル）エトキシ］フェニル｝アミノ）－４－ピリミジニル］アミノ｝ベンゼンスルホンアミド）；フォレチニブ（ＸＬ８８０、ＥＸＥＬ－２８８０、ＧＳＫ１３６３０８９、ＧＳＫ０８９）（Ｎ１’－［３－フルオロ－４－［［６－メトキシ－７－（３－モルホリノプロポキシ）－４－キノリル］オキシ］フェニル］－Ｎ１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）；フォスタマンチニブ（Ｒ７８８）（２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オン、６－［［５－フルオロ－２－［（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ］－４－ピリミジニル］アミノ］－２，２－ジメチル－４－［（ホスホノオキシ）メチル］－、ナトリウム塩（１：２））；イロラセルチブ（ＡＢＴ－３４８）（１－（４－（４－アミノ－７－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素）；レンバチニブ（Ｅ７０８０、Ｌｅｎｖｉｍａ）（４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド）；モテサニブ（ＡＭＧ　７０６）（Ｎ－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド）；ニンテダニブ（３－Ｚ－［１－（４－（Ｎ－（（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－メチルカルボニル）－Ｎ－メチル－アミノ）－アニリノ）－１－フェニル－メチレン］－６－メトキシカルボニル－２－インドリノン）；ポナチニブ（ＡＰ２４５３４）（３－（２－イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イルエチニル）－４－メチル－Ｎ－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ベンズアミド）；ＰＰ２４２（トルキニブ）（２－［４－アミノ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－５－オール）；キザルチニブ（１－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（７－（２－モルホリノエトキシ）ベンゾイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２－イル）フェニル）尿素）；レゴラフェニブ（ＢＡＹ　７３－４５０６、スチバーガ）（４－［４－（｛［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝アミノ）－３－フルオロフェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド水和物）；ＲＸＤＸ－１０５（ＣＥＰ－３２４９６、アゲラフェニブ）（１－（３－（（６，７－ジメトキシキナゾリン－４－イル）オキシ）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素）；セマキサニブ（ＳＵ５４１６）（（３Ｚ）－３－［（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチリデン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン）；シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６、ＭＧ５１６）（Ｎ－（３－フルオロ－４－｛［２－（５－｛［（２－メトキシエチル）アミノ］メチル｝－２－ピリジニル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イル］オキシ｝フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）－１，１－シクロプロパンジカルボキサミド）；ソラフェニブ（ＢＡＹ　４３－９００６）（４－

［４－［［［［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］アミノ］カルボニル］アミノ］フェノキシ］－Ｎ－メチル－２－ピリジンカルボキサミド）；バンデタニブ（Ｎ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－６－メトキシ－７－［（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ］キナゾリン－４－アミン）；バタラニブ（ＰＴＫ７８７、ＰＴＫ／ＺＫ、ＺＫ２２２５８４）（Ｎ－（４－クロロフェニル）－４－（ピリジン－４－イルメチル）フタラジン－１－アミン）；ＡＤ－５７（Ｎ－［４－［４－アミノ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル］フェニル］－Ｎ’－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］－尿素）；ＡＤ－８０（１－［４－（４－アミノ－１－プロパン－２－イルピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル）フェニル］－３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］尿素）；ＡＤ－８１（１－（４－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル）フェニル）－３－（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素）；ＡＬＷ－ＩＩ－４１－２７（Ｎ－（５－（（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）カルバモイル）－２－メチルフェニル）－５－（チオフェン－２－イル）ニコチンアミド）；ＢＰＲ１Ｋ８７１（１－（３－クロロフェニル）－３－（５－（２－（（７－（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）チアゾール－２－イル）尿素）；ＣＬＭ３（１－フェネチル－Ｎ－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）；ＥＢＩ－９０７（Ｎ－（２－クロロ－３－（１－シクロプロピル－８－メトキシ－３Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］イソキノリン－７－イル）－４－フルオロフェニル）－３－フルオロプロパン－１－スルホンアミド）；ＮＶＰ－ＡＳＴ－４８７（Ｎ－［４－［（４－エチル－１－ピペラジニル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ’－［４－［［６－（メチルアミノ）－４－ピリミジニル］オキシ］フェニル］－尿素）；ＮＶＰ－ＢＢＴ５９４（ＢＢＴ５９４）（５－（（６－アセトアミドピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）インドリン－１－カルボキサミド）；ＰＤ１７３９５５（６－（２，６－ジクロロフェニル）－８－メチル－２－（３－メチルスルファニルアニリノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン）；ＰＰ２（４－アミノ－５－（４－クロロフェニル）－７－（ジメチルエチル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン）；ＰＺ－１（Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈベンゾイミダゾール－１－イル）フェニル）アセトアミド）；ＲＰＩ－１（１，３－ジヒドロ－５，６－ジメトキシ－３－［（４－ヒドロキシフェニル）メチレン］－Ｈ－インドール－２－オン；（３Ｅ）－３－［（４－ヒドロキシフェニル）メチリデン］－５，６－ジメトキシ－１Ｈ－インドール－２－オン）；ＳＧＩ－７０７９（３－［２－［［３－フルオロ－４－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル］アミノ］－５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－ベンゼンアセトニトリル）；ＳＰＰ８６（１－イソプロピル－３－（フェニルエチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）；ＳＵ４９８４（４－［４－［（Ｅ）－（２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］フェニル］ピペラジン－１－カルバルデヒド）；スニチニブ（ＳＵ１１２４８）（Ｎ－（２－ジエチルアミノエチル）－５－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）；ＴＧ１０１２０９（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド）；Ｗｉｔｈａｆｅｒｉｎ Ａ（（４β，５β，６β，２２Ｒ）－４，２７－ジヒドロキシ－５，６：２２，２６－ジエポキシエルゴスタ－２，２４－ジエン－１，２６－ジオン）；ＸＬ－９９９（（Ｚ）－５－（（１－エチルピペリジン－４－イル）アミノ）－３－（（３－フルオロフェニル）（５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチレン）インドリン－２－オン）；ＢＰＲ１Ｊ３７３（５－フェニルチアゾール－２－イルアミン－ピリミニド誘導体）；ＣＧ－８０６（ＣＧ’８０６）；Ｄ

ＣＣ－２１５７；ＧＴＸ－１８６；ＨＧ－６－６３－０１（（Ｅ）－３－（２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ビニル）－Ｎ－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチルベンズアミド）；ＳＷ－０１（シクロベンザプリン塩酸塩）；ＸＭＤ１５－４４（Ｎ－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチル－３－（ピリジン－３－イルエチニル）ベンズアミド（構造から生成））；Ｙ０７８－ＤＭ１（細胞傷害性薬メイタンシンの誘導体に結合したＲＥＴ抗体（Ｙ０７８）からなる抗体－薬物コンジュゲート）；Ｙ０７８－ＤＭ４（細胞傷害性薬メイタンシンの誘導体に結合したＲＥＴ抗体（Ｙ０７８）からなる抗体薬物複合体）；ＩＴＲＩ－３０５（Ｄ０Ｎ５ＴＢ、ＤＩＢ００３５９９）；ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）；ＢＬＵ６８６４；ＤＳ－５０１０（ＢＯＳ１７２７３８）；ＧＳＫ３１７９１０６；ＧＳＫ３３５２５８９；ＮＭＳ－Ｅ６６８；ＴＡＳ０２８６／ＨＭ０５；ＴＰＸ００４６；およびＮ－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（４－（４－エトキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）アセトアミドが挙げられる。

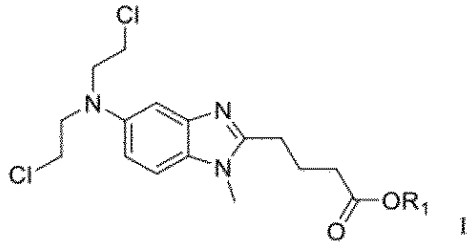
【０２３９】

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

【０２４０】

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

【化３６】



Ｉ

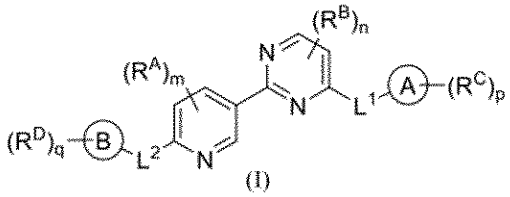
またはその薬学的に許容される塩形態であり、式中、Ｒ１は、Ｃ６－Ｃ２４アルキルまたはポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態では、他のＲＥＴ阻害剤は、４－｛５－［ビス－（クロロエチル）－アミノ］－１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－

２－イル｝酪酸ドデシルエステルである。

【０２４１】

他のＲＥＴキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１６／１２７０７４号に記載のものが含まれる。例えば、いくつかの実施形態では、他のＲＥＴ阻害剤は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

【化３７】



(I)

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

L^1およびL^2が各々独立して、結合、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ２－Ｃ６アルケニレン）－、－（Ｃ２－Ｃ６アルキニレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^1）－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｏ－、－Ｎ（R^1）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^1）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｎ（R^1）－、－Ｎ（R^1）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－Ｎ（R^1）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｎ（R^1）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^1）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^1）－、－Ｎ（R^1）－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^1）－、－Ｎ（R^1）－Ｓ（Ｏ）$_2$－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^1）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－から選択され、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ハロアルキレン、およびヘテロアルキレンが各々独立して、Ｒ’の０～５つの出現で置換され、

R^AおよびR^Bが各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、および－Ｎ（R^1）（R^1）から選択され、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびヒドロキシアルキルが各々独立して、Ｒａの０～５つの出現で置換され、

R^CおよびR^Dが各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）R^1、－ＯＣ（Ｏ）R^1、－Ｃ（Ｏ）ＯR^1、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｃ（Ｏ）R^1、－ＳR^1，－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^1）（R^1）、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^1）（R^1）、－Ｎ（R^1）（R^1）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^1）（R^1）－Ｎ（R^1）－Ｃ（Ｏ）R^1、－Ｎ（R^1）－Ｃ（Ｏ）ＯR^1、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｎ（R^1）－Ｃ（Ｏ）R^1、－Ｎ（R^1）Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、および－Ｐ（Ｏ）（R^1）（R^1）から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルが各々独立して、Ｒａの０～５つの出現で置換されるか、または２つのR^Cまたは２つのR^Dが、それらが結合している炭素原子（複数可）と一緒になって、Ｒａの０～５つの出現で独立して置換されたシクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成し、

Ｒ^{1}が各々独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、チオール、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６チオアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、アルキル、チオアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルが各々独立して、Ｒ^{b}の０～５つの出現で置換されるか、または２つのＲ^{1}が、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、Ｒ^{b}の０～５つの出現で独立して置換されたシクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成し、

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはシアノであり、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルが各々独立して、Ｒ’の０～５つの出現で置換され、

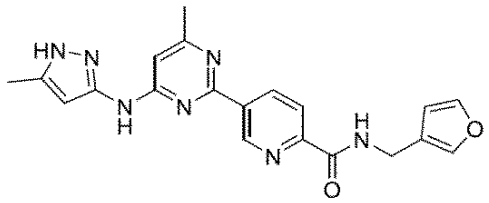
Ｒ’が各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはシアノであるか、または２つのＲ’が、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、シクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成し、

ｍが、０、１、２、または３であり、

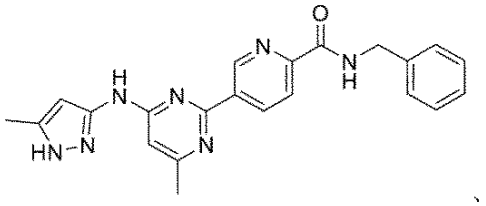
ｎが、０、１、または２であり、

ｐおよびｑが各々独立して、０、１、２、３、または４である。例えば、ＲＥＴ阻害剤は、

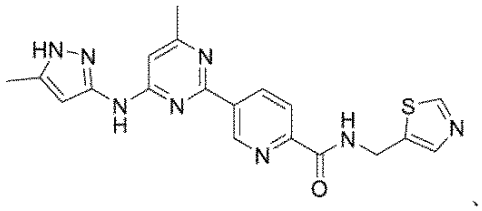
【化３８－１】



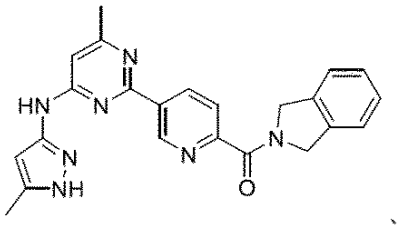
、



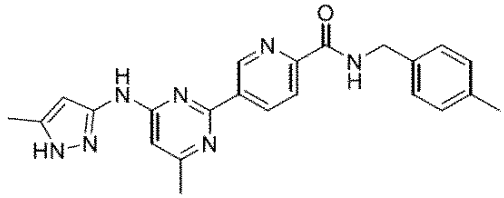
、



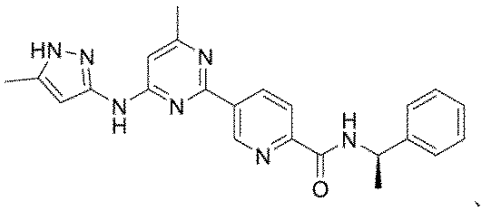
、



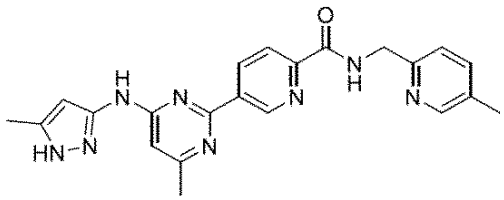
、



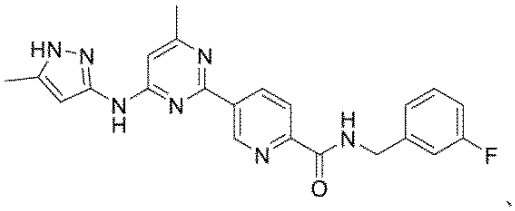
、



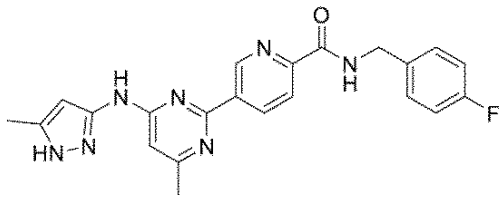
、



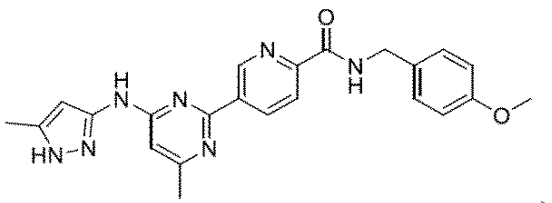
、



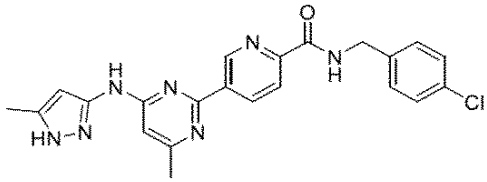
、



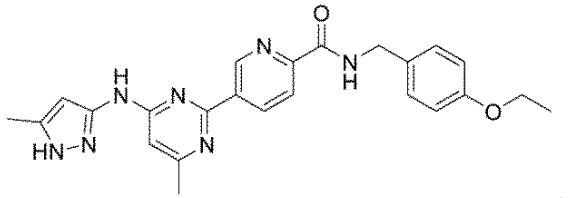
、



、



、

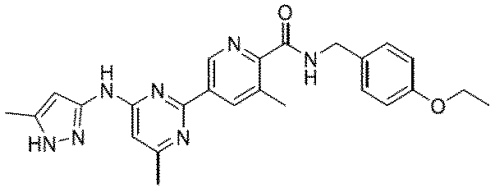


、

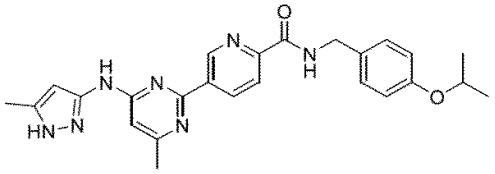
、

、

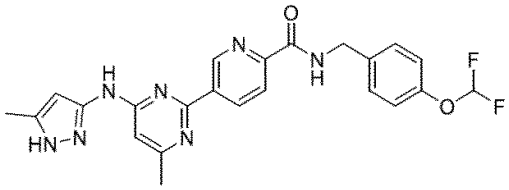
【化３８－２】



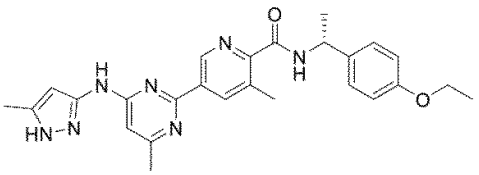
、



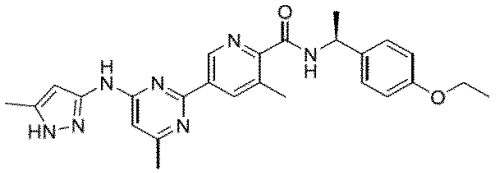
、



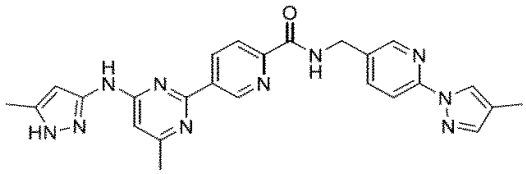
、



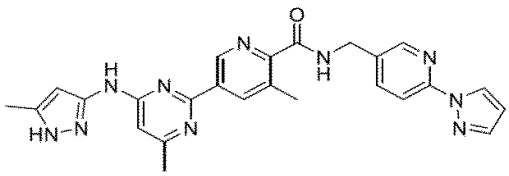
、



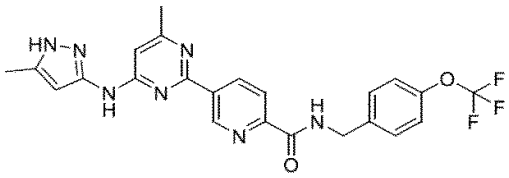
、



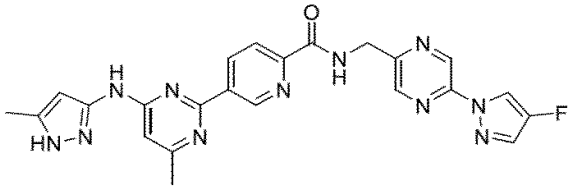
、



、

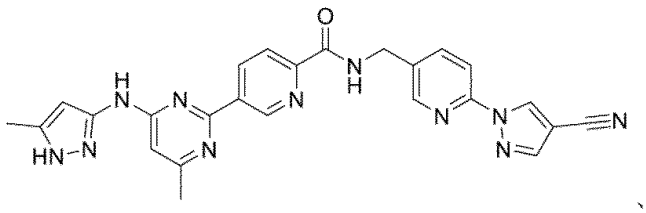


、

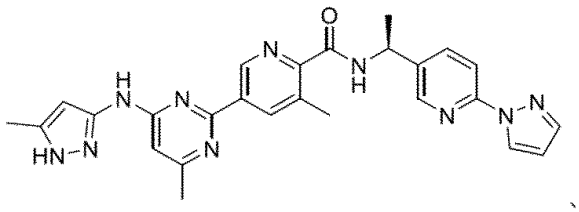


、

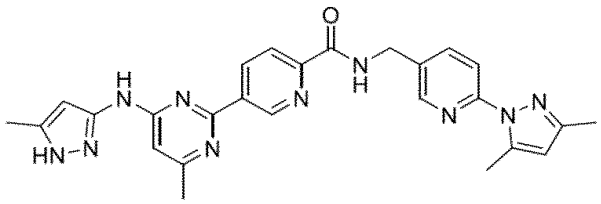
【化３８－３】



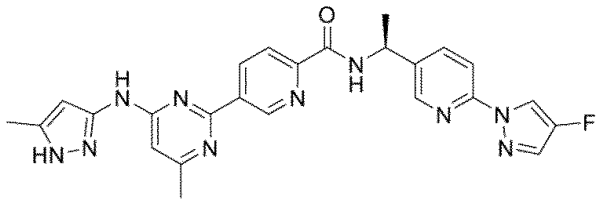
、



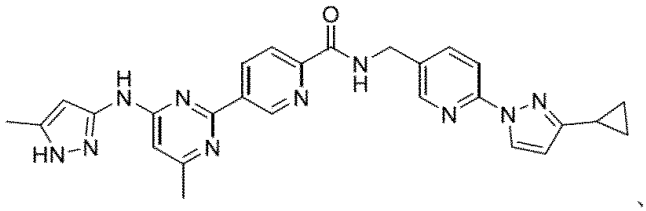
、



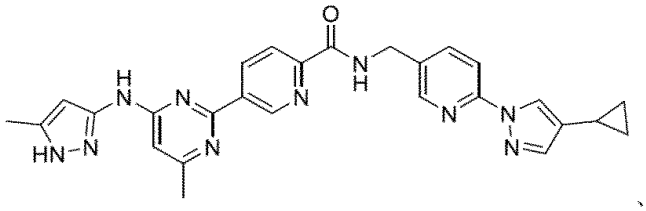
、



、

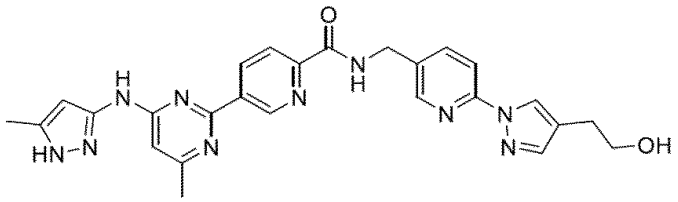


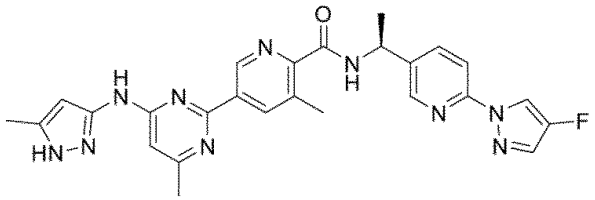
、

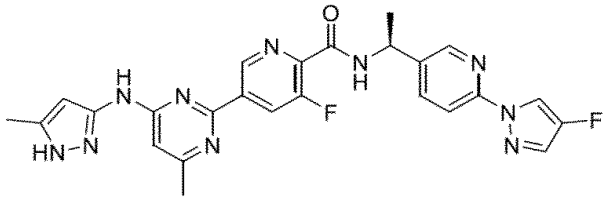


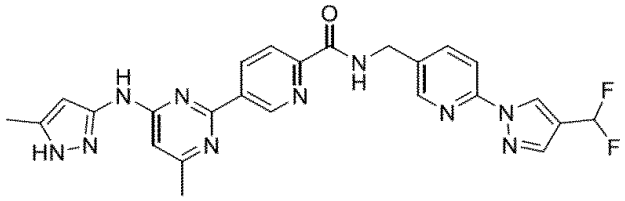
、

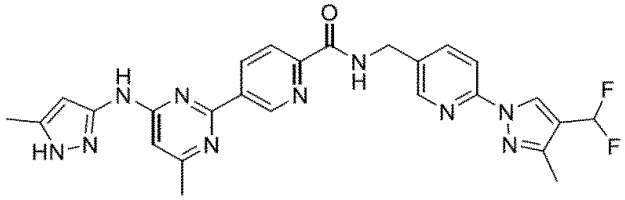
【化３８－４】

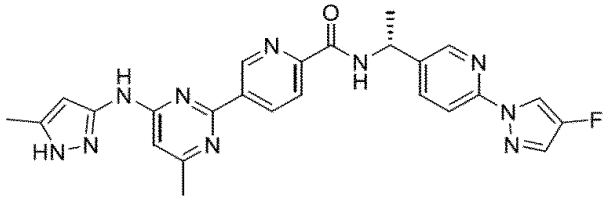




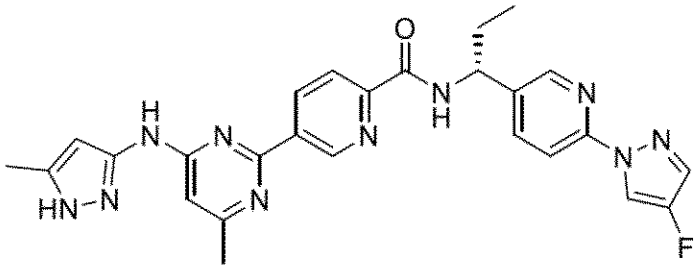


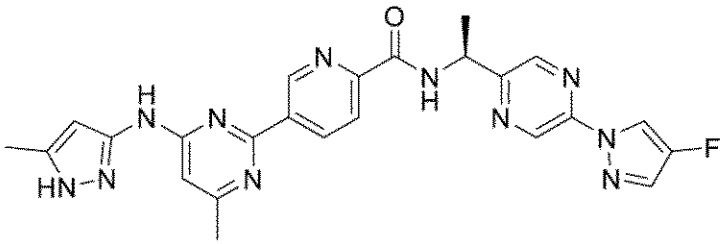






【化３８－５】


、および

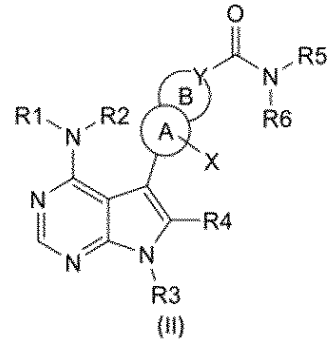


からなる群から選択され得るか、またはその薬学的に許容される塩であり得る。

【０２４２】

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

【化３９】


(II)

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

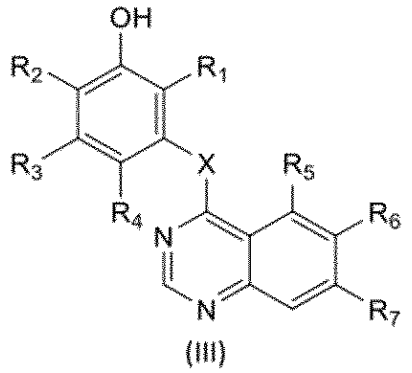
Ｒ３が、水素、または直鎖状もしくは分岐状（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル、（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および３～７員ヘテロシクリル環から選択される任意に置換された基であり、

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

Ａが、５員または６員ヘテロアリール環またはフェニル環であり、

Ｂが、ヘテロアリール、（Ｃ５－Ｃ６）シクロアルキル、およびヘテロシクリル環またはフェニル環から選択される５員または６員環であり、式中、環Ａおよび環Ｂが一緒に縮合して、６員芳香族もしくは５～６員ヘテロ芳香族、（Ｃ５－Ｃ６）シクロアルキル、またはヘテロシクリル環と縮合した６員芳香族もしくは５～６員ヘテロ芳香族環を含む二環系を形成し、

Ｙが、炭素または窒素であり、
Ｘが、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、または直鎖状もしくは分岐状（Ｃ１－Ｃ６）アルキルおよび（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシルから選択される任意に置換された基であり、
Ｒ５およびＲ６が独立して、水素、または直鎖状もしくは分岐状（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールから選択される任意に置換された基である。
【０２４３】
他のＲＥＴキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１５／０７９２５１号に記載のものが挙げられる。例えば、いくつかの実施形態では、他のＲＥＴ阻害剤は、式（ＩＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、
【化４０】

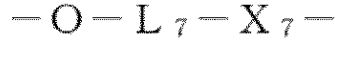


(III)

式中、Ｘが、ＮＨ、ＮＲｘ、０、またはＳであり、式中、Ｒｘが、（１－３Ｃ）アルキルであり、
Ｒ１が、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、もしくはブロモ）、トリフルオロメチル、（１－４Ｃ）アルキル（例えば、メチル）、（１－４Ｃ）アルコキシ、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択され、アルキル、アルコキシ、またはシクロアルキル基が、１つ以上のフルオロで任意に置換され、
Ｒ２が、水素、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、もしくはブロモ）、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、（１－６Ｃ）アルキル（例えば、メチル）、（３－８Ｃ）シクロアルキル、または（１－４Ｃ）アルコキシ（例えば、ＯＭｅ）から選択され、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシ基が、１つ以上のフルオロで任意に置換され、
Ｒ３が、水素、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、もしくはブロモ）、ヒドロキシル、シアノ、
トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、（１－６Ｃ）アルキル（例えば、メチル）、（３－８Ｃ）シクロアルキル、または（１－４Ｃ）アルコキシ（例えば、ＯＭｅ）から選択され、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシ基が、１つ以上のフルオロで任意に置換され、
Ｒ４が、水素、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、もしくはブロモ）、ヒドロキシル、シアノ、
トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、（１－６Ｃ）アルキル（例えば、メチル）、（３－８Ｃ）シクロアルキル、または（１－４Ｃ）アルコキシ（例えば、ＯＭｅ）から選択され、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシ基が、１つ以上のフルオロで任意に置換され、
Ｒ５が、水素、または以下の式によって定義される基から選択され、
【数１】

式中、
Ｌ５が、不在であるか、または直鎖状もしくは分岐状（１－４Ｃ）アルキレンであり、
Ｘ５が、不在であるか、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＣＨ（ＱＲ５Ｌ）－、－Ｎ（Ｒｊ）－、－Ｎ（Ｒ５Ｌ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ５Ｌ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ５Ｌ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ５Ｌ）－、もしくは－Ｎ（Ｒ５Ｌ）ＳＯ２－であり、式中、Ｒ５Ｌが、水素またはメチルから選択され、
Ｑ５が、（１－６Ｃ）アルキル、（２－６Ｃ）アルケニル、（２－６Ｃ）アルキニル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル－（１－４Ｃ）アルキル、アリール、アリール－（１－４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－（１－４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル－（１－４Ｃ）アルキルであり、
Ｒ６が、水素、または以下の式によって定義される基から選択され、
【数２】

式中、
Ｌ６が、不在であるか、または直鎖状もしくは分岐状（１－４Ｃ）アルキレンであり、
Ｘ６が、不在であるか、または－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＣＨ（ＯＲ６Ｌ）－、－Ｎ（Ｒ６Ｌ）、－Ｎ（Ｒ６Ｌ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ６Ｌ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ６Ｌ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ６Ｌ）－、もしくは－Ｎ（Ｒ６Ｌ）ＳＯ２－から選択され、式中、Ｒ６Ｌが、水素または（１－３Ｃ）アルキルから選択され、
Ｑ６が、水素、（１－８Ｃ）アルキル、（２－８Ｃ）アルケニル、（２－８Ｃ）アルキニル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－
８Ｃ）シクロアルキル－（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール－（１－６Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－（１－
６Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（１－６Ｃ）アルキルであるか、または
Ｑ６およびＲＬ６が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、
それらが複素環を形成するように結合しており、
Ｒ６が、１つ以上の
（１－６Ｃ）アルキル、（１－６Ｃ）アルカノイル、ＯＲ６Ｘ、ＳＲ６Ｘ、Ｓ（Ｏ）Ｒ６Ｘ、Ｓ（Ｏ）２Ｒ６Ｘ、Ｃ（Ｏ）ＯＲ６Ｘ、または
Ｃ（Ｏ）ＮＲ６ＸＲ’６Ｘで任意に置換され（例えば、Ｌ６および／またはＱ６上で置換され）、式中、Ｒ６ＸおよびＲ’６Ｘが独立して、水素、（１－８Ｃ）アルキルであるか、または
Ｒ６ＸおよびＲ’６Ｘが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、
それらが複素環を形成するように結合しており、
Ｒ７が、水素、（１－６Ｃ）アルコキシ、または以下の式によって定義される基から選択され、
【数３】



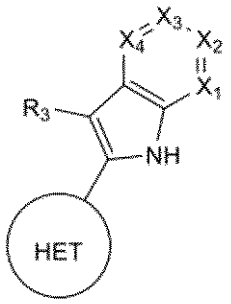
式中、
Ｌ７が、不在であるか、または直鎖状もしくは分岐状（１－４Ｃ）アルキレンであり、

Ｘ７が、不在であるか、または－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＣＨ（ＯＲ６Ｌ）－、－Ｎ（Ｒ７Ｌ）－、－Ｎ（Ｒ７Ｌ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ７Ｌ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ７Ｌ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ７Ｌ）－、もしくは－Ｎ（Ｒ７Ｌ）ＳＯ２－から選択され、式中、Ｒ７Ｌが、水素または（１－３Ｃ）アルキルから選択され、
Ｑ７が、水素、（１－８Ｃ）アルキル、（２－８Ｃ）アルケニル、（２－８Ｃ）アルキニル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル－（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール－（１－６Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－（１－６Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル－（１－６Ｃ）アルキルであるか、または
Ｑ７およびＲ７Ｌが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、それらが複素環を形成するように結合しており、
Ｒ７が、１つ以上の
ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、（１－８Ｃ）アルキル、（１－８Ｃ）アルカノイル、ＯＲ７Ｘ、ＳＲ７Ｘ、Ｓ（Ｏ）Ｒ７Ｘ、Ｓ（Ｏ）２Ｒ７Ｘ、Ｃ（Ｏ）ＯＲ７Ｘ、またはＣ（Ｏ）ＮＲ７ＸＲ’７Ｘで任意に置換され（例えば、Ｌ７および／またはＱ７上で置換され）、式中、Ｒ７ＸおよびＲ’７Ｘが独立して、水素、（１－８Ｃ）アルキルであるか、またはＲ７ＸおよびＲ’７Ｘが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、それらが複素環を形成するように結合しているか、または
Ｒ７が、オキソ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ヒドロキシアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒ７ｙ、またはＮＲ７ｙＲ’７ｙから選択される１個以上の基で任意に置換され、式中、Ｒ７ｙおよびＲ’７ｙが独立して、水素または（１－８Ｃ）アルキルである。

【０２４４】

他のＲＥＴキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１７／１７８８４５号に記載のものが挙げられる。例えば、いくつかの実施形態では、他のＲＥＴ阻害剤は、式（ＩＶ）の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

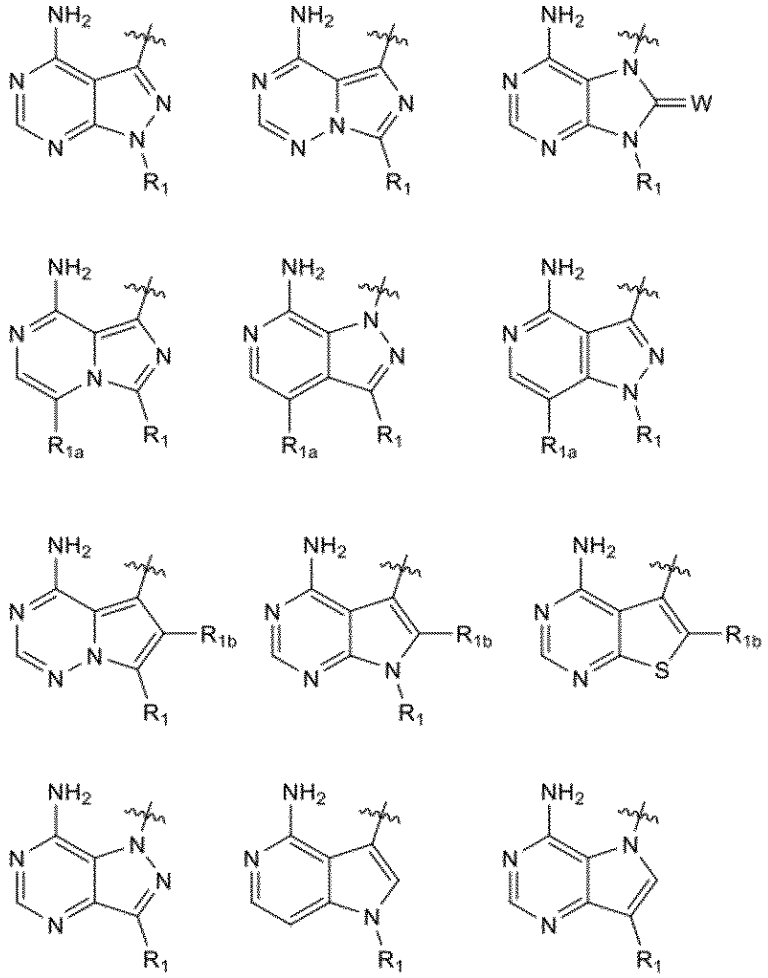
【化４１】



(IV)

式中、ＨＥＴが、以下のうちの１つから選択され、

【化４２】



式中、

【化４３】

が、結合点を示し、

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

【数４】

式中、

Ｌが、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－５Ｃ）アルキレンであり、

Ｙが、不在であるか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（Ｒａ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）、Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）、Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｂ）、Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒａ）、もしくはＮ（Ｒａ）SO_2であり、式中、ＲａおよびＲｂが各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、

Ｑが、水素、（１－６Ｃ）アルキル、（２－６Ｃ）アルケニル、（２－６Ｃ）アルキニル、アリール、（３－１０Ｃ）シクロアルキル、（３－１０Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロ

アリール、またはヘテロシクリルであり、Ｑが、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、ＮＲｃＲｄ、ＯＲｃ、Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｃ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｄ）Ｒｃ、Ｎ（Ｒｄ）Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、Ｓ（Ｏ）ｐＲｃ（式中、ｐが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｄ）Ｒｃ、Ｎ（Ｒｄ）ＳＯ２Ｒｃ、Ｓｉ（Ｒｅ）（Ｒｄ）Ｒｃまたは（ＣＨ２）ｑＮＲｃＲｄ（式中、ｑが、１、２、または３である）から独立して選択される１個以上の置換基によって任意にさらに置換され、式中、Ｒｃ、Ｒｄ、およびＲｅが各々独立して、水素、（１－６Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択されるか、またはＲｃおよびＲｄが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、それらが（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、またはヒドロキシから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された４～７員複素環を形成するように結合しているか、または
Ｑが、以下の式の基によって任意に置換され、

【数５】

式中、
Ｌ１が、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－３Ｃ）アルキレンであり、
ＬＱ１が、不在であるか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、Ｎ（Ｒｆ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｆ）、Ｎ（Ｒｆ）Ｃ（Ｏ）、Ｎ（Ｒｆ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｇ）、Ｎ（Ｒｆ）Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｆ）、Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒｆ）、もしくはＮ（Ｒｆ）ＳＯ２から選択され、式中、ＲｆおよびＲｇが各々独立して、水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、
Ｗ１が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１－２Ｃ）アルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Ｗ１が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、（３－６Ｃ）シクロアルキル、ＮＲｈＲｉ、ＯＲｈ、Ｃ（Ｏ）Ｒｈ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｈ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｈ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｉ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｉ）Ｃ（Ｏ）Ｒｈ、Ｓ（Ｏ）ｒＲｈ（式中、ｒが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｉ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｉ）ＳＯ２Ｒｈまたは（ＣＨ２）ｓＮＲｉＲｈ（式中、ｓが、１、２、または３である）から選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、式中、ＲｈおよびＲｉが各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択され、
Ｒ１ａおよびＲ１ｂが各々、Ｈ、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、またはメルカプトから選択され、
Ｗが、０、Ｓ、またはＮＲＷ１から選択され、ＲＷ１が、Ｈまたは（１－２Ｃ）アルキルから選択され、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４が独立して、ＣＨ、ＣＲ２、またはＮから選択され、
Ｒ２が、水素、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、（２－４Ｃ）アルキニル、ＮＲｊＲｋ、ＯＲｊ、Ｃ（Ｏ）Ｒｊ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｊ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｊ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｋ）Ｒｊ、Ｎ（

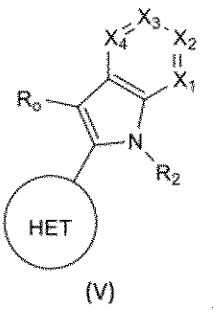
Ｒｋ）Ｃ（Ｏ）Ｒｊ、Ｎ（Ｒｋ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）、Ｓ（Ｏ）ｒ１Ｒｋ（式中、ｒ１が、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｋ、Ｎ（Ｒｊ）ＳＯ２Ｒｋ、または（ＣＨ２）ｖＮＲｊＲｋ（式中、ｖが、１、２、または３である）から選択され、式中、ＲｊおよびＲｋが各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、前記（１－４Ｃ）アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルが、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、フェニル、（２－４Ｃ）アルキニル、ＮＲｊ１Ｒｋ１、ＯＲｊ１、Ｃ（Ｏ）Ｒｊ１、Ｃ（Ｏ）ＯＲｊ１、ＯＣ（Ｏ）Ｒｊ１、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｋ１）Ｒｊ１、Ｎ（Ｒｋ１）Ｃ（Ｏ）Ｒｊ１、Ｓ（Ｏ）ｒ２Ｒｈ（式中、ｒ２が、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ１）Ｒｋ１、Ｎ（Ｒｊ１）ＳＯ２Ｒｋ１または（ＣＨ２）ｖ１ＮＲｊ１Ｒｋ１（式中、ｖ１が、１、２、または３である）から選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、式中、Ｒｊ１およびＲｋ１が各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、

Ｒ３が、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、（２－４Ｃ）アルキニル、ＮＲｌＲｍ、ＯＲｌ、Ｃ（Ｏ）Ｒｌ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｌ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｌ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｍ）Ｒｌ、Ｎ（Ｒｍ）Ｃ（Ｏ）Ｒｌ、または（ＣＨ２）ｙＮＲｌＲｍ（式中、ｙが、１、２、または３である）から選択され、前記（１－４Ｃ）アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、（１－２Ｃ）アルコキシ、またはハロから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、式中、ＲｌおよびＲｍが各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択される。

【０２４５】

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

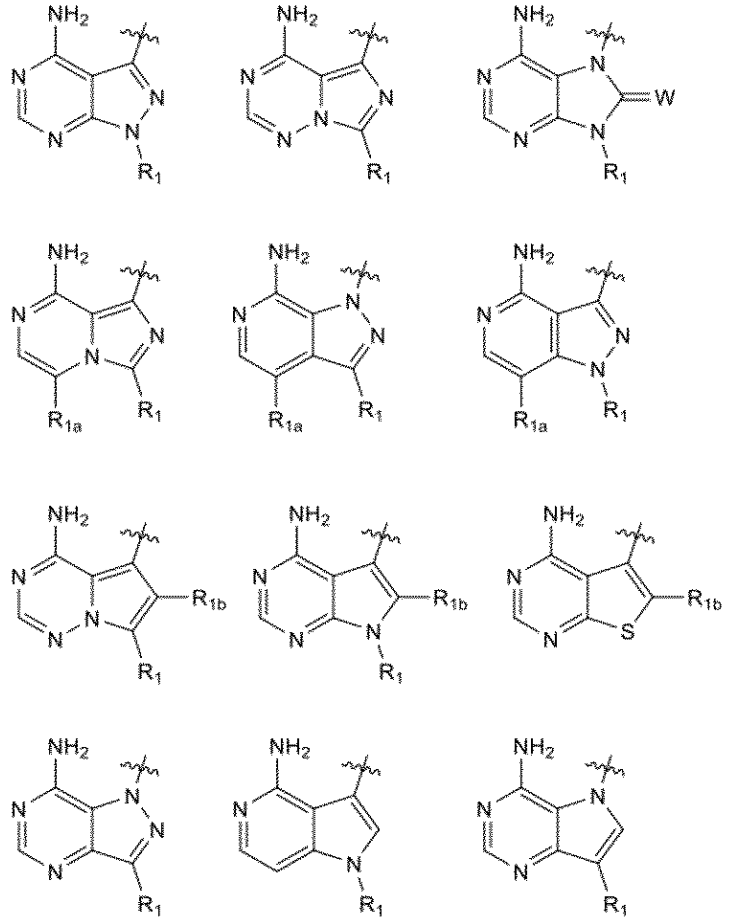
【化４４】



(V)

式中、ＨＥＴが、以下のうちの１つから選択され、

【化４５】



式中、

【化４６】

が、結合点を示し、

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

【数６】

式中、

Ｌが、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－５Ｃ）アルキレンであり、

Ｙが、不在であるか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_a）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_a）、Ｎ（R_a）Ｃ（Ｏ）、Ｎ（R_a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_b）、Ｎ（R_a）Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_a）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R_a）、もしくはＮ（R_a）SO_2であり、式中、R_aおよびR_bが各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、

Ｑが、水素、（１－６Ｃ）アルキル、（２－６Ｃ）アルケニル、（２－６Ｃ）アルキニル、アリール、（３－１０Ｃ）シクロアルキル、（３－１０Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Ｑが、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アミノアルキル

、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、NR_cR_d、OR_c、$C(O)R_c$、$C(O)OR_c$、$OC(O)R_c$、$C(O)N(R_d)R_c$、$N(R_d)C(O)R_c$、$S(O)_yR_c$（式中、ｙが、０、１、または２である）、$SO_2N(R_d)R_c$、$N(R_d)SO_2R_c$、$Si(R_d)(R_c)R_e$、または$(CH_2)_zNR_cR_d$（式中、ｚが、１、２、または３である）から独立して選択される１個以上の置換基によって任意にさらに置換され、式中、R_c、R_d、およびR_eが各々独立して、水素、（１－６Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択されるか、またはR_cおよびR_dが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、それらが（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、またはヒドロキシルから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された４～７員複素環を形成するように結合していてもよく、または

Ｑが、以下の式の基によって任意に置換され、

【数７】

$$-L_1-L_{Q1}-Z_1$$

式中、

L_1が、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－３Ｃ）アルキレンであり、

L_{Q1}が、不在であるか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_f)$、$C(O)$、$C(O)O$、$OC(O)$、$C(O)N(R_f)$、$N(R_f)C(O)$、$N(R_g)C(O)N(R_f)$、$N(R_f)C(O)O$、$OC(O)N(R_f)$、$S(O)_2N(R_f)$、もしくは$N(R_f)SO_2$から選択され、式中、R_fおよびR_gが各々独立して、水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、

Z_1が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１－２Ｃ）アルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Z_1が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、（３－６Ｃ）シクロアルキル、NR_hR_i、OR_h、$C(O)R_h$、$C(O)OR_h$、$OC(O)R_h$、$C(O)N(R_i)R_h$、$N(R_i)C(O)R_h$、$S(O)_{y^a}R_h$（式中、y^aが、０、１、または２である）、$SO_2N(R_i)R_h$、$N(R_i)SO_2R_h$、または$(CH_2)_{z^a}NR_iR_h$（式中、z^aが、１、２、または３である）から選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、式中、R_hおよびR_iが各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択され、

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

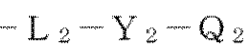
Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはNR_jから選択され、式中、R_jが、Ｈまたは（１－２Ｃ）アルキルから選択され、

X_1およびX_2が各々独立して、ＮまたはCR_kから選択され、

式中、

R_kが、水素、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、（１－４Ｃ）ジアルキルアミノ、シアノ、（２Ｃ）アルキニル、$C(O)R_{k1}$、$C(O)OR_{k1}$、$OC(O)R_{k1}$、$C(O)N(R_{k2})R_{k1}$、$N(R_{k2})C(O)R_{k1}$、$S(O)_{y^b}R_{k1}$（式中、y^bが、０、１、または２である）、$SO_2N(R_{k2})R_{k1}$、$N(R_{k2})SO_2R_{k1}$、または$(CH_2)_{z^b}$

ＮＲｋ１Ｒｋ２（式中、ｚｂが、１、２、または３である）から選択され、前記（１－４Ｃ）アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、（１－２Ｃ）アルコキシ、またはハロから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、
Ｒｋ１およびＲｋ２が各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｘ３が、ＮまたはＣＲｍから選択され、
式中、
Ｒｍが、水素、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、（１－４Ｃ）ジアルキルアミノ、シアノ、（２Ｃ）アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒｍ１、Ｃ（Ｏ）ＯＲｍ１、ＯＣ（Ｏ）Ｒｍ１、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｍ２）Ｒｍ１、Ｎ（Ｒｍ２）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ１、Ｓ（Ｏ）ｙｃＲｍ１（式中、ｙｃが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｍ２）Ｒｍ１、Ｎ（Ｒｍ２）ＳＯ２Ｒｍ１、または（ＣＨ２）ｚｃＮＲｍ１Ｒｍ２（式中、ｚｃが、１、２、または３である）から選択され、前記（１－４Ｃ）アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、（１－２Ｃ）アルコキシ、またはハロから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、
Ｒｍ１およびＲｍ２が各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｒｏが、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、（１－４Ｃ）ジアルキルアミノ、シアノ、（２Ｃ）アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒｏ１、Ｃ（Ｏ）ＯＲｏ１、ＯＣ（Ｏ）Ｒｏ１、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ２）Ｒｏ１、Ｎ（Ｒｏ２）Ｃ（Ｏ）Ｒｏ１、Ｓ（Ｏ）ｙｄＲｏ１（式中、ｙｄが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｏ２）Ｒｏ１、Ｎ（Ｒｏ２）ＳＯ２Ｒｏ１、または（ＣＨ２）ｚｄＮＲｏ１Ｒｏ２（式中、ｚｄが、１、２、または３である）から選択され、前記（１－４Ｃ）アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、（１－２Ｃ）アルコキシ、またはハロから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、
Ｒｏ１およびＲｏ２が各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｒ２が、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または以下の式の基から選択され、
【数８】



式中、
Ｌ２が、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され（１－３Ｃ）アルキレンであり、
Ｙ２が、不在であるか、またはＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｐ）であり、式中、Ｒｐが、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｑ２が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Ｑ２が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ＮＲｑＲｒ、ＯＲｑから独立して選択される１個以上の置換基によって任意にさらに置換され、式中、ＲｑおよびＲｒが各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択され、
Ｒ３が、以下の式の基から選択され、
【数９】

式中、
Ｙ３が、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｙ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｙ）Ｏ、Ｎ（Ｒｙ）（Ｏ）Ｃ、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｎ（Ｒｙ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｙ１）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｙ）、Ｎ（Ｒｙ）ＳＯ２、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリ

ル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、またはテトラゾリルであり、式中、R_yおよびR_{y1}が独立して、水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、Q_3が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１－２Ｃ）アルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Q_3が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、NR_zR_{aa}、OR_zから独立して選択される１個以上の置換基によって任意にさらに置換され、式中、R_zおよびR_{aa}が各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、もしくは（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択されるか、またはQ_3が、以下の式の基によって任意に置換され、

【数１０】

$$-L_4-L_{Q4}-Z_4$$

式中、

L_4が、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－３Ｃ）アルキレンであり、

L_{Q4}が、不在であるか、またはO、S、SO、SO_2、$N(R_{ab})$、$C(O)$、$C(O)O$、$OC(O)$、$C(O)N(R_{ab})$、$N(R_{ab})C(O)$、$N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$、$N(R_{ab})C(O)O$、$OC(O)N(R_{ab})$、$S(O)_2N(R_{ab})$、または$N(R_{ab})SO_2$から選択され、式中、R_{ab}およびR_{ac}が各々独立して、水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、

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

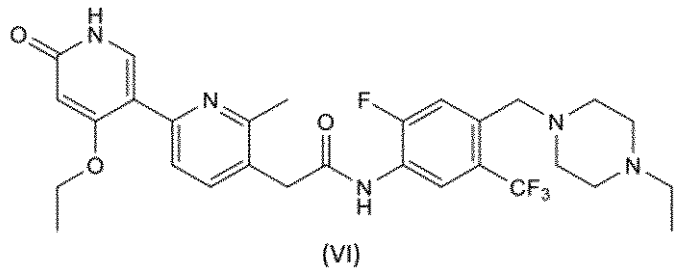
Q_3およびR_yが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、それらが（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、またはヒドロキシルから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された４～７員複素環を形成するように結合しているが、

但し、X_1、X_2、またはX_3のうちの１つまたは２つのみがＮであってもよいことを条件とする。

【０２４６】

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

【化４７】

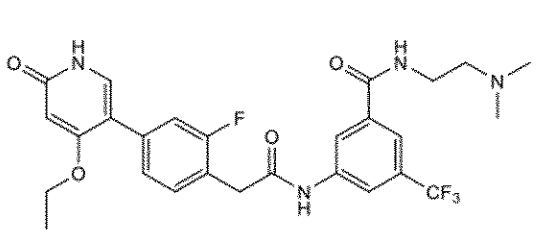


(VI)

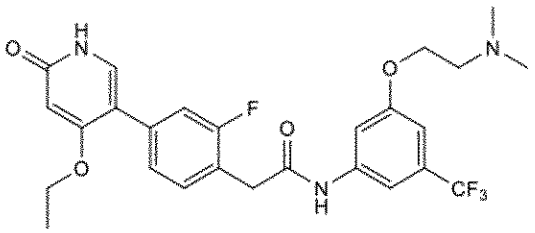
【０２４７】

他のＲＥＴキナーゼ阻害剤のさらなる例としては、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１６／０３８５５２号に記載のものが挙げられる。例えば、いくつかの実施形態では、他のＲＥＴは、式（ＶＩＩ）もしくは式（ＶＩＩＩ）を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化４８】



(VII)

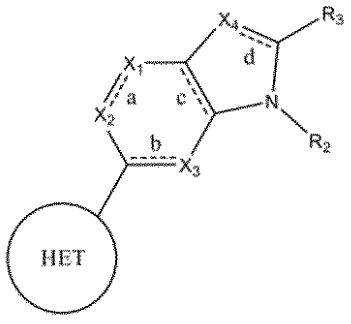


(VIII)

【０２４８】

さらなる例示的なＲＥＴ阻害剤には、参照により本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１８／１８９５５３（Ａ１）号に記載の構造式（ＩＸ）を有する化合物が含まれ、

【化４９】

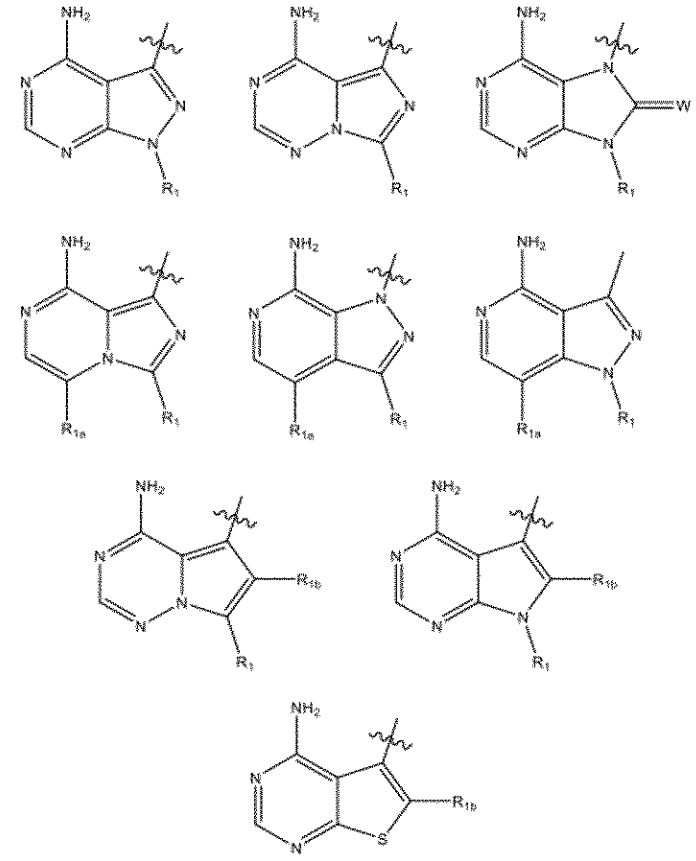


(IX)

式中、

ＨＥＴが、以下のうちの１つから選択され、

【化５０】



式中、

【化５１】

が、結合点を示し、

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

【数１１】

$$-L-Y-Q$$

式中、

Ｌが、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－５Ｃ）アルキレンであり、

Ｙが、不在であるか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_a）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_a）、Ｎ（R_a）Ｃ（Ｏ）、Ｎ（R_a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_b）、Ｎ（R_a）Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_a）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R_a）、もしくはＮ（R_a）SO_2であり、式中、R_aおよびR_bが各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、

Ｑが、水素、（１－６Ｃ）アルキル、（２－６Ｃ）アルケニル、（２－６Ｃ）アルキニル、アリール、（３－１０Ｃ）シクロアルキル、（３－１０Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

Ｑが、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、NR_cR_d、OR_c、Ｃ（Ｏ）R_c

、Ｃ（Ｏ）ＯＲｃ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｄ）Ｒｃ、Ｎ（Ｒｄ）Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｃ（式中、ｙが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｄ）Ｒｃ、Ｎ（Ｒｄ）ＳＯ２Ｒｃ、Ｓｉ（Ｒｄ）（Ｒｃ）Ｒｅ、または（ＣＨ２）ｚＮＲｄＲｃ（式中、ｚが、１、２、または３である）から独立して選択される１個以上の置換基によって任意にさらに置換され、式中、Ｒｅ、Ｒｄ、およびＲｅが各々独立して、水素、（１－６Ｃ）アルキル、もしくは（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択されるか、またはＲｃおよびＲｄが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、それらが（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、またはヒドロキシから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された４～７員複素環を形成するように結合していてもよく、または

Ｑが、以下の式の基によって任意に置換され、

【数１２】

$$-L_1-L_{Q1}-Z_1$$

式中、

$Ｌ_1$が、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－３Ｃ）アルキレンであり、

$Ｌ_{Q1}$が、不在であるか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$、Ｎ（Ｒｆ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｆ）、Ｎ（Ｒｆ）Ｃ（Ｏ）、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｆ）、

Ｎ（Ｒｆ）Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｆ）、$Ｓ（Ｏ）_2$Ｎ（Ｒｆ）、またはＮ（Ｒｆ）$ＳＯ_2$から選択され、式中、ＲｆおよびＲｇが各々独立して、水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、

$Ｚ_1$が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１－２Ｃ）アルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、$Ｚ_1$が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、（３－６Ｃ）シクロアルキル、ＮＲｈＲｉ、ＯＲｈ、Ｃ（Ｏ）Ｒｈ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｈ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｈ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｉ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｉ）Ｃ（Ｏ）Ｒｈ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｈ（式中、ｙが、０、１、または２である）、$ＳＯ_2$Ｎ（Ｒｉ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｉ）$ＳＯ_2$Ｒｈ、または（ＣＨ２）ｚＮＲｉＲｈ（式中、ｚが、１、２、または３である）から選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、式中、ＲｈおよびＲｉが各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択され、

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

Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはＮ$Ｒ^1$から選択され、式中、$Ｒ^1$が、Ｈまたは（１－２Ｃ）アルキルから選択され、

結合ａ、ｂ、ｃ、およびｄが独立して、単結合または二重結合から選択され、

$Ｘ_1$および$Ｘ_2$が各々独立して、結合ａが

二重結合である場合にＮまたはＣＲｊから選択されるか、または結合ａが単結合である場合にＮＲｋまたはＣＲｉＲｋから選択され、

式中、

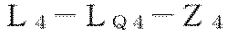
Ｒｊが、水素、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、（１－４Ｃ）ジアルキルアミノ、シアノ、（２Ｃ）アルキニル、

Ｃ（Ｏ）Ｒｊ１、Ｃ（Ｏ）ＯＲｊ１、ＯＣ（Ｏ）Ｒｊ１、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ２）Ｒｊ１、Ｎ（Ｒｊ２）Ｃ（Ｏ）Ｒｊ１、Ｓ（Ｏ）ｙＲｊ１（式中、ｙが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ２）Ｒｊ１、Ｎ（Ｒｊ２）ＳＯ２Ｒｊ１、または（ＣＨ２）ｚＮＲｊ１Ｒｊ２（式中、ｚが、１、２、または３である）から選択され、前記（１－４Ｃ）アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、（１－２Ｃ）アルコキシ、またはハロから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、
ＲｋおよびＲｊが独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｒｊ１およびＲｊ２が各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｘ３が、結合ｂが二重結合である場合に、ＮまたはＣＲｌから選択されるか、または結合ｂが単結合である場合にＮＲｍまたはＣＲｌＲｍから選択され、
式中、
Ｒｌが、水素、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、（１－４Ｃ）ジアルキルアミノ、シアノ、（２Ｃ）アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒｌ１、Ｃ（Ｏ）ＯＲｌ１、ＯＣ（Ｏ）Ｒｌ１、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｌ２）Ｒｌ１、Ｎ（Ｒｌ２）Ｃ（Ｏ）Ｒｌ１、Ｓ（Ｏ）ｙＲｌ１（式中、ｙが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｌ２）Ｒｌ１、Ｎ（Ｒｌ２）ＳＯ２Ｒｌ１、または（ＣＨ２）ｚＮＲｌ２Ｒｌ１（式中、ｚが、１、２、または３である）から選択され、前記（１－４Ｃ）アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、（１－２Ｃ）アルコキシ、またはハロから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、
ＲｌおよびＲｍが独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｒｌ１およびＲｌ２が各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｘ４が、結合ｄが二重結合である場合にＮまたはＣＲｎから選択されるか、または結合ｄが単結合である場合にＮＲｏまたはＣＲｎＲｏから選択され、
式中、
Ｒｎが、水素、ハロ、（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、（１－４Ｃ）ジアルキルアミノ、シアノ、（２Ｃ）アルキニル、Ｃ（Ｏ）Ｒｎ１、Ｃ（Ｏ）ＯＲｎ１、ＯＣ（Ｏ）Ｒｎ１、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｎ２）Ｒｎ１、Ｎ（Ｒｎ２）Ｃ（Ｏ）Ｒｎ１、Ｓ（Ｏ）ｙＲｎ１（式中、ｙが、０、１、または２である）、ＳＯ２Ｎ（Ｒｎ２）Ｒｎ１、Ｎ（Ｒｎ２）ＳＯ２Ｒｎ１、または（ＣＨ２）ｚＮＲｎ１Ｒｎ２（式中、ｚが、１、２、または３である）から選択され、前記（１－４Ｃ）アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、（１－２Ｃ）アルコキシ、またはハロから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、
ＲｎおよびＲｏが独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｒｎ１およびＲｎ２が各々独立して、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｒ２が、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または以下の式の基から選択され、
【数１３】

式中、
Ｌ２が、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換され（１－３Ｃ）アルキレンであり、
Ｙ２が、不在であるか、またはＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｐ）であり、式中、Ｒｐが、水素または（１－４Ｃ）アルキルから選択され、
Ｑ２が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Ｑ２が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ＮＲｑＲｒ、ＯＲｑから独立して選択される１個以上の置換基によって任意にさらに置換され、式中、ＲｑおよびＲｒが各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シク

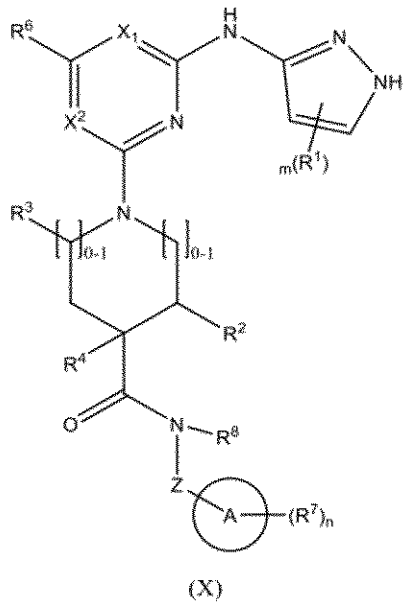
ロアルキルから選択され、
R_3が、以下の式の基から選択され、
【数１４】

式中、
Y_3が、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_s）、Ｎ（R_s）（Ｏ）Ｃ、Ｃ（Ｏ）ＯR_s、ＯＣ（Ｏ）ＣR_s、トリアゾール、オキサジアゾール、またはテトラゾールであり、式中、R_sが、水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、
Q_3が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、（１－６Ｃ）アルコキシ、アリール、アリール（１－２Ｃ）アルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Q_3が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、Ｎ$R_t$$R_u$、Ｏ$R_t$から独立して選択される１個以上の置換基によって任意にさらに置換され、式中、R_tおよびR_uが各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、もしくは（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択されるか、またはQ_3が、以下の式の基によって任意に置換され、
【数１５】



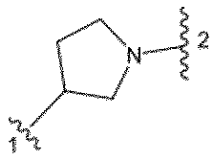
式中、
L_4が、不在であるか、または（１－２Ｃ）アルキルもしくはオキソから選択される１個以上の置換基によって任意に置換された（１－３Ｃ）アルキレンであり、
L_{Q4}が、不在であるか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_v）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）、Ｎ（R_v）Ｃ（Ｏ）、Ｎ（R_w）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）、Ｎ（R_v）Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R_v）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R_v）、もしくはＮ（R_v）SO_2から選択され、式中、R_vおよびR_wが各々独立して、水素または（１－２Ｃ）アルキルから選択され、
Z_4が、水素、（１－６Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１－２Ｃ）アルキル、（３－８Ｃ）シクロアルキル、（３－８Ｃ）シクロアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、Z_4が、（１－４Ｃ）アルキル、ハロ、（１－４Ｃ）ハロアルキル、（１－４Ｃ）ハロアルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、（３－６Ｃ）シクロアルキル、Ｎ$R_x$$R_y$、Ｏ$R_x$、Ｃ（Ｏ）$R_x$、Ｃ（Ｏ）Ｏ$R_x$、ＯＣ（Ｏ）$R_x$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R_y$）$R_x$、Ｎ（$R_y$）Ｃ（Ｏ）$R_x$、Ｓ（Ｏ）$_y$$R_x$（式中、ｙが、０、１、または２である）、$SO_2$Ｎ（$R_y$）$R_x$、Ｎ（$R_y$）$SO_2$$R_x$、または（$CH_2$）$_z$Ｎ$R_x$$R_y$（式中、ｚが、１、２、または３である）から選択される１個以上の置換基によって任意に置換され、式中、R_xおよびR_yが各々独立して、水素、（１－４Ｃ）アルキル、または（３－６Ｃ）シクロアルキルから選択されるが、
但し、X_1、X_2、X_3、またはX_4のうちの１つまたは２つのみがＮであってもよいことを条件とする。
【０２４９】
さらなる例示的なＲＥＴ阻害剤には、参照により本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１８／０１７９８３（Ａ１）号に記載の式（Ｘ）を有する化合物、

【化５２】



(X)

またはその薬学的に許容される塩が含まれ、式中、環Ａが、アリール環またはヘテロアリール環であり、
Ｘ１およびＸ２が各々独立して、ＮおよびＣ（Ｒ６）から選択され、Ｚが、
【化５３】



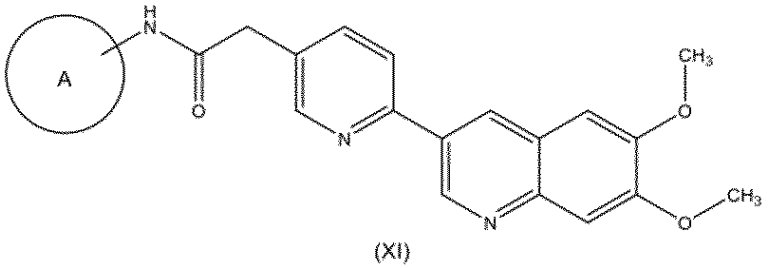
、－ＣＤ（Ｒ５）－、または－ＣＨ（Ｒ５）－であり、式中、「１」が、Ｎ（Ｒ８）への結合点を表し、「２」が、環Ａへの結合点を表し、各Ｒ１および各Ｒ７が独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒｃ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲｄ、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、－ＳＲｄ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒｃ、－Ｓ（Ｏ）２－Ｎ（Ｒｄ）（Ｒｄ）、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｓ（Ｏ）２Ｒｃ、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｓ（Ｏ）２－Ｎ（Ｒｄ）（Ｒｄ）、－Ｎ（Ｒｄ）（Ｒｄ）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒｄ）（Ｒｄ）、－Ｎ（Ｒｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、－Ｎ（Ｒｄ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲｃ、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｎ（Ｒｄ）－Ｃ（Ｏ）Ｒｃ、－Ｎ（Ｒｄ）Ｓ（Ｏ）２Ｒｃ、および－Ｐ（Ｏ）（Ｒｃ）（Ｒｃ）から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルが各々独立して、Ｒａの０～５つの出現で置換されるか、または２つのＲ１または２つのＲ７が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｒｂの０～５つの出現で独立して置換されたシクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成し、
Ｒ２、Ｒ３（存在する場合）、およびＲ４が各々独立して、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、および－Ｎ（Ｒｄ）（Ｒｄ）から選択され、アルキル、アルコキシ、およびヘテロアルキルが各々、Ｒａの０～５つの出現で任意に独立して置換され、
Ｒ５およびＲ８が各々独立して、水素、重水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６ヘテロアルキルから選択され、アルキルおよびヘテロアルキルが各々、Ｒａの０～５つの

出現で任意に独立して置換され、各R^6が独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、ハロ、シアノ、C_1-C_6ヘテロアルキル、および－N（R^d）（R^d）から選択され、各アルキル、アルコキシ、およびヘテロアルキルが、R^aの０～５つの出現で任意に独立して置換され、
各R^aおよび各R^bが独立して、C_1-C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C_1-C_6ヘテロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはシアノから選択され、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルが各々独立して、Ｒ’の０～５つの出現で置換され、
Ｒ’が各々独立して、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ヘテロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シクロアルキル、もしくはシアノから選択されるか、または２つのＲ’が、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、シクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成し、R^cが各々独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、チオール、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6チオアルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、アルキル、チオアルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルが各々独立して、R^aの０～５つの出現で置換されるか、または２つのR^cが、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、独立してR^bの０～５つの出現で置換されるシクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成し、
R^dが各々独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルが各々独立して、R^aの０～５つの出現で置換されるか、または２つのR^dが、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、独立してR^bの０～５つの出現で置換されるシクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成し、ｍが、０、１、または２であり、ｎが、０、１、２、または３である。

【０２５０】

例示的なＲＥＴ阻害剤には、参照により本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１８／０６０７１４（Ａ１）号に記載の式（ＸＩ）を有する化合物、

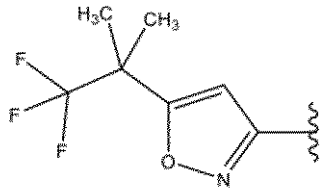
【化５４】



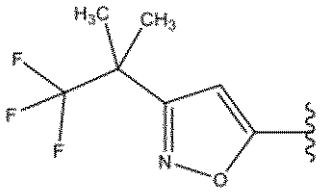
(XI)

（式中、Ａが、以下の式（Ｉａ）～（Ｉｄ）から選択される１つを表す）

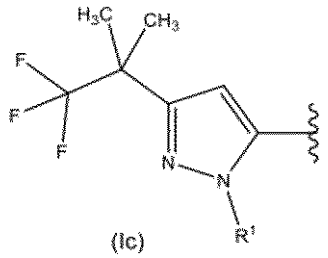
【化５５】



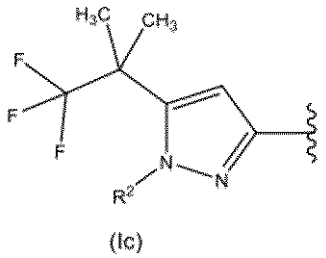
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Ic)

（式中、Ｒ１が、水素原子またはＣ１－Ｃ３アルキル基を表し、Ｒ２が、水素原子またはＣ１－Ｃ３アルキル基を表す）
またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

【０２５１】

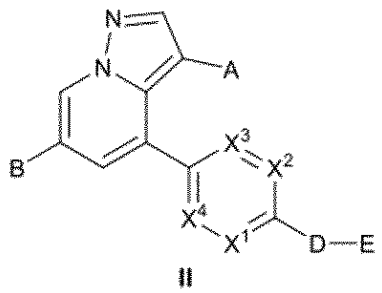
さらに他の治療剤には、例えば、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第１０，０３０，００５号、同第１０，０３５，７８９号、同第９，９８８，３７１号、同第９，９３８，２７４号、同第９，７３８，６６０号、同第９，８０１，８８０号、同第９，６８２，０８３号、同第９，７８９，１００号、同第９，５５０，７７２号、同第９，４９３，４５５号、同第９，７５８，５０８号、同第９，６０４，９８０号、同第９，３２１，７７２号、同第９，５２２，９１０号、同第９，６６９，０２８号、同第９，１８６，３１８号、同第８，９３３，２３０号、同第９，５０５，７８４号、同第８，７５４，２０９号、同第８，８９５，７４４号、同第８，６２９，１３５号、同第８，８１５，９０６号、同第８，３５４，５２６号、同第８，７４１，８４９号、同第８，４６１，１６１号、同第８，５２４，７０９号、同第８，１２９，３７４号、同第８，６８６，００５号、同第９，００６，２５６号、同第８，３９９，４４２号、同第７，７９５，２７３号、同第７，８６３，２８８号、同第７，４６５，７２６号、同第８，５５２，００２号、同第８，０６７，４３４号、同第８，１９８，２９８号、同第８，１０６，０６９号、同第６，８６１，５０９号、同第９，１５０，５１７号、同第９，１４９，４６４号、同第８，２９９，０５７号、および同第７，８６３，２８８号、米国公開第２０１８／０２４４６６７号、同第２０１８／０００９８１８号、同第２０１８／０００９８１７号、同第２０１７／０２８３４０４号、同第２０１７／０２６７６６１号、同第２０１７／０２９８０７４号、同第２０１７／０１１４０３２号、同第２０１６／０００９７０９号、同第２０１５／０２７２９５８号、同第２０１５／０２３８４７７号、同第２０１５／００９９７２１号、同第２０１４／０３７１２１９号、同第２０１４／０１３７２７４号、同第２０１３／００７９３４３号、同第２０１２／０２８３２６１号、同第２０１２／０２２５０５７号、同第２０１２／００６５２３３号、同第２０１３／００５３３７０号、同第２０１２／０３０２５６７号、同第２０１１／０１８９１６７号、同第２０１６／００４６６３６号、同第２０１３／００１２７０３号、同第２０１１／０２８１８４１号、同第２０１１／０２６９７３９号、同第２０１２／０２７１０４８号、同第２０１２／０２７７４２４号、同第２０１１／００５３９３４号、同第２０１１／００４６３７０号、同第２０１０／０２８００１２号、同第２０１２／００７０４１０号、同第２０１０／００８１６７５号、同第２０１０／００７５９１６号、同第２０１１／０２１２０５３号、同第２００９／０２２７５５６号、同第２００９／０２０９４９６号、同第２００９

／００９９１６７号、同第２０１０／０２０９４８８号、同第２００９／００１２０４５号、同第２０１３／０３０３５１８号、同第２００８／０２３４２６７号、同第２００８／０１９９４２６号、同第２０１０／００６９３９５号、同第２００９／０３１２３２１号、同第２０１０／０１７３９５４号、同第２０１１／０１９５０７２号、同第２０１０／０００４２３９号、同第２００７／０１４９５２３号、同第２０１７／０２８１６３２号、同第２０１７／０２２６１００号、同第２０１７／０１２１３１２号、同第２０１７／００９６４２５号、同第２０１７／００４４１０６号、同第２０１５／００６５４６８号、同第２００９／００６９３６０号、同第２００８／０２７５０５４号、同第２００７／０１１７８００号、同第２００８／０２３４２８４号、同第２００８／０２３４２７６号、同第２００９／００４８２４９号、同第２０１０／００４８５４０号、同第２００８／０３１９００５号、同第２００９／０２１５７６１号、同第２００８／０２８７４２７号、同第２００６／０１８３９００号、同第２００５／０２２２１７１号、同第２００５／０２０９１９５号、同第２００８／０２６２０２１号、同第２００８／０３１２１９２号、同第２００９／０１４３３９９号、同第２００９／０１３０２２９号、同第２００７／０２６５２７４号、同第２００４／０１８５５４７、および同第２０１６／０１７６８６５号、ならびに国際公開第ＷＯ２０１８／１３６７９６号、同第ＷＯ２０１８／１８９５５３号、同第ＷＯ２０１８／０１７９８３号、同第ＷＯ２０１８／０３５０７２号、同第ＷＯ２０１８／０４９１２７号、同第ＷＯ２０１８／０６０７１４号、同第ＷＯ２０１８／１０２４５５号、同第ＷＯ２０１８／１４９３８２号、同第ＷＯ２０１８／１８３５８６号、同第ＷＯ２０１７／０７９１４０号、同第ＷＯ２０１７／１４５０５０号、同第ＷＯ２０１７／０９７６９７号、同第ＷＯ２０１７／０４９４６２号、同第ＷＯ２０１７／０４３５５０号、同第ＷＯ２０１７／０２７８８３号、同第ＷＯ２０１７／０１３１６０号、同第ＷＯ２０１７／００９６４４号、同第ＷＯ２０１６／１６８９９２号、同第ＷＯ２０１６／１３７０６０号、同第ＷＯ２０１６／１２７０７４号、同第ＷＯ２０１６／０７５２２４号、同第ＷＯ２０１６／０３８５５２号、同第ＷＯ２０１５／０７９２５１号、同第ＷＯ２０１４／０８６２８４号、同第ＷＯ２０１３／０４２１３７号、同第ＷＯ２０１３／０３６２３２号、同第ＷＯ２０１３／０１６７２０号、同第ＷＯ２０１２／０５３６０６号、同第ＷＯ２０１２／０４７０１７号、同第ＷＯ２００７／１０９０４５号、同第ＷＯ２００９／０４２６４６号、同第ＷＯ２００９／０２３９７８号、同第ＷＯ２００９／０１７８３８号、同第ＷＯ２０１７／１７８８４５号、同第ＷＯ２０１７／１７８８４４号、同第ＷＯ２０１７／１４６１１６号、同第ＷＯ２０１７／０２６７１８号、同第ＷＯ２０１６／０９６７０９号、同第ＷＯ２００７／０５７３９７号、同第ＷＯ２００７／０５７３９９号、同第ＷＯ２００７／０５４３５７号、同第ＷＯ２００６／１３０６１３号、同第ＷＯ２００６／０８９２９８号、同第ＷＯ２００５／０７０４３１号、同第ＷＯ２００３／０２０６９８号、同第ＷＯ２００１／０６２２７３号、同第ＷＯ２００１／０１６１６９号、同第ＷＯ１９９７／０４４３５６号、同第ＷＯ２００７／０８７２４５号、同第ＷＯ２００５／０４４８３５号、同第ＷＯ２０１４／０７５０３５号、および同第ＷＯ２０１６／０３８５１９号、ならびにＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１２，５５（１０），４８７２－４８７６に記載のもの等のＲＥＴ阻害剤が含まれる。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、式ＩＩの化合物、

【化５６】



II

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、
式中、Ｘ１が、ＣＨ、ＣＣＨ３、ＣＦ、ＣＣｌ、またはＮであり、
Ｘ２が、ＣＨ、ＣＦ、またはＮであり、
Ｘ３が、ＣＨ、ＣＦ、またはＮであり、
Ｘ４が、ＣＨ、ＣＦ、またはＮであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４のうちの０、１、または２つがＮであり、
Ａが、Ｈ、Ｃｌ、ＣＮ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、またはシクロプロピルであり、
Ｂが、ｈｅｔＡｒ１であり、
ｈｅｔＡｒ１が、Ｎ、Ｓ、およびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、シアノＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ４アルコキシ）ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ４アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、（ＲａＲｂＮ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ＲａＲｂＮ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルキルＳＯ２）Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＣｙｃａ、および４－メトキシベンジルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
ＲａおよびＲｂが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
ｈｅｔＣｙｃａが、ＮおよびＯから選択される環ヘテロ原子を有する４～６員複素環であり、前記複素環が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、ジ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）ＮＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）、または（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）で任意に置換され、
Ｄが、ｈｅｔＣｙｃ１、ｈｅｔＣｙｃ２、ｈｅｔＣｙｃ３、またはｈｅｔＣｙｃ９であり、
ｈｅｔＣｙｃ１が、ＮおよびＯから選択される１～２個の環原子を有する４～６員複素環であり、前記複素環が、Ｃ１－Ｃ３アルキル、フルオロＣ１－Ｃ３アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ３アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ３アルキル、およびＯＨからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されるか、または前記複素環がＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で置換されるか、または前記複素環がオキソ基で置換され、
ｈｅｔＣｙｃ２が、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する７～８員架橋複素環であり、前記複素環がＣ１－Ｃ３アルキルで任意に置換され、
ｈｅｔＣｙｃ３が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、前記環がＣ１－Ｃ３アルキルで任意に置換され、
ｈｅｔＣｙｃ９が、１～３個の環窒素原子を有し、かつオキソで任意に置換された縮合９～１０員複素環であり、
Ｅが、
（ａ）水素、
（ｂ）ＯＨ、
（ｃ）ＲａＲｂＮ－（式中、Ｒａが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒｂが、Ｈ、

Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはフェニルである）、
（ｄ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換されたヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、
（ｆ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシ、
（ｇ）１～３個のフルオロで任意に置換されたヒドロキシ（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）、
（ｈ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、
（ｉ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｊ）１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｋ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｌ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｍ）ＨＣ（＝Ｏ）－、
（ｎ）Ｃｙｃ^{1}、
（ｏ）Ｃｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｐ）Ｃｙｃ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、フルオロ、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、およびＲ^{ｃ}Ｒ^{ｄ}Ｎ－（式中、Ｒ^{ｃ}およびＲ^{ｄ}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の基で任意に置換される）、
（ｑ）ｈｅｔＣｙｃ^{4}、
（ｒ）ｈｅｔＣｙｃ^{4}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｓ）ｈｅｔＣｙｃ^{4}（Ｃ１－Ｃ３アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｔ）（ｈｅｔＣｙｃ^{4}）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ２アルキル－、
（ｕ）ｈｅｔＣｙｃ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、
（ｖ）Ａｒ^{2}、
（ｗ）Ａｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｘ）Ａｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｙ）（Ａｒ^{2}）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－、
（ｚ）Ａｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ３アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびＲ^{ｅ}Ｒ^{ｆ}Ｎ－（式中、Ｒ^{ｅ}およびＲ^{ｆ}が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、またはＲ^{ｅ}およびＲ^{ｆ}が、それらが結合している窒素と一緒になって、ＮおよびＯから選択される追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員アザ環式環を形成する）からなる群から独立して選択される１個または２個の基で任意に置換される）、
（ａａ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｂｂ）（ｈｅｔＡｒ^{2}）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－、
（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ３アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびＲ^{ｅ}Ｒ^{ｆ}Ｎ－（式中、Ｒ^{ｅ}およびＲ^{ｆ}が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、またはＲ^{ｅ}およびＲ^{ｆ}が、それらが結合している窒素と一緒になって、ＮおよびＯから選択される追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員アザ環式環を形成する）からなる群から独立して選択される１個または２個の基で任意に置換される）、
（ｄｄ）Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＣ（＝Ｏ）－、
（ｅｅ）Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、フェニルで任意に置換される）、
（ｆｆ）Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＣ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ２アルキル－、
（ｇｇ）Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、
（ｈｈ）ＣＨ$_{3}$ＳＯ$_{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｉｉ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、

（ｊｊ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$－、
（ｋｋ）ｈｅｔＣｙｃ^5－ＳＯ$_2$－、
（ｌｌ）Ｒ^{4}Ｒ^{5}ＮＳＯ$_2$－、
（ｍｍ）Ｒ^{6}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、
（ｎｎ）ｈｅｔＣｙｃ^6、
（ｏｏ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｐｐ）（ｈｅｔＣｙｃ^4）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｑｑ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｒｒ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｓｓ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、前記シクロアルキルが、１～２個のフルオロで任意に置換される）、
（ｔｔ）（ＲｇＲ^{h}Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ＲｇおよびＲ^{h}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｕｕ）Ａｒ^2－Ｏ－、
（ｖｖ）（Ｃ１－Ｃ６アルキルＳＯ$_2$）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｗｗ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ１－Ｃ６アルキル－、
（ｘｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｙｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＳＯ$_2$－（式中、前記シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキルで任意に置換される）、
（ｚｚ）Ａｒ^{4}ＣＨ$_2$ＯＣ（＝Ｏ）－、
（ａａａ）（Ｎ－（Ｃ１－Ｃ３アルキル）ピリジノニル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、および
（ｂｂｂ）（Ａｒ^{4}ＳＯ$_2$）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、
Ｃｙｃ^{1}が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルであり、（ａ）前記シクロアルキルが、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＣＮ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、および１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されるか、または（ｂ）前記シクロアルキルがフェニルで置換され、前記フェニルが、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、およびＣＦからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されるか、または（ｃ）前記シクロアルキルが、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換され、前記ヘテロアリール環が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、およびＣＦ$_3$からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
Ａｒ^{2}が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ＣＮ、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環、およびＲ^{i}Ｒ^{j}Ｎ－（式中、Ｒ^{i}およびＲ^{j}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、
ｈｅｔＡｒ^{2}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有し、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＮ、ＯＨ、およびＲ’Ｒ’’Ｎ－（式中、Ｒ’およびＲ’’が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{4}が、（ａ）Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環（前記ＳがＳＯ$_2$に任意に酸化される）、（ｂ）ＮおよびＯ

から独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する７～８員架橋複素環、（ｃ）ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつ１～２個のＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に独立して置換された６～１２員縮合二環式複素環、または（ｄ）ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する７～１０員スピロ環式複素環であり、前記複素環が各々独立して、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環、およびフェニルからなる群から選択される１個以上の置換基で任意に置換され、前記フェニルが、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、およびＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される１個以上の置換基で任意に置換され、

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

ｈｅｔＣｙｃ^{6}が、ＮおよびＯから独立して選択される１個または２個の環ヘテロ原子を有する５員複素環であり、前記環がオキソで置換され、前記環がさらに、ＯＨおよびＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、

Ｒ^{1}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、または（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ^{2}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃｙｃ^{3}、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）、ｈｅｔＣｙｃ^{7}、Ａｒ^{3}、Ａｒ^{3}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルコキシ、または（３－６Ｃシクロアルキル）ＣＨ$_{2}$Ｏ－であり、

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

ｈｅｔＣｙｃ^{7}が、ＯおよびＮから選択される環ヘテロ原子を有する５～６員複素環であり、前記環がＣ１－Ｃ６アルキルで任意に置換され、

Ａｒ^{3}が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ、フルオロＣ１－Ｃ３アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ３アルキル、およびトリフルオロＣ１－Ｃ３アルキルから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、

Ｒ^{4}およびＲ^{5}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ^{6}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、フェニル、またはｈｅｔＣｙｃ^{8}であり、

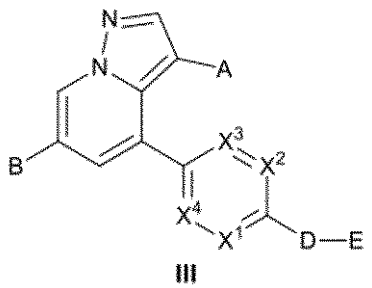
ｈｅｔＣｙｃ^{8}が、ＯおよびＮから選択される環ヘテロ原子を有する５～６員複素環であり、前記複素環がＣ１－Ｃ６アルキルで任意に置換され、

Ａｒ^{4}が、１つ以上のハロゲンで任意に置換されたフェニルである。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、式ＩＩＩの化合物、

【化５７】



III

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、
式中、X^1が、ＣＨまたはＮであり、
X^2が、ＣＨまたはＮであり、
X^3が、ＣＨまたはＮであり、
X^4が、ＣＨまたはＮであり、
X^1、X^2、X^3、およびX^4のうちの１つまたは２つがＮであり、
Ａが、ＣＮであり、
Ｂが、ｈｅｔＡｒ^{1}であり、
ｈｅｔＡｒ^{1}が、１～３個の環窒素原子を有する５員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、シアノＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ４アルコキシ）CH_2Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ４アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、（R^aR^bＮ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（R^aR^bＮ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルキルSO_2）Ｃ１－Ｃ６アルキル、および４－メトキシベンジルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
R^aおよびR^bが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｄが、ｈｅｔＣｙｃ^{1}であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、１～２個の環窒素原子を有する４～６員複素環であり、前記複素環が、Ｃ１－Ｃ３アルキル、フルオロＣ１－Ｃ３アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ３アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ３アルキル、およびＯＨからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されるか、または前記複素環がＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で置換されるか、または前記複素環がオキソ基で置換され、
Ｅが、
（ｗ）Ａｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｘ）Ａｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｚ）Ａｒ^2（Ｃ１－Ｃ３アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびR^eR^fＮ－（式中、R^eおよびR^fが独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、またはR^eおよびR^fが、それらが結合している窒素と一緒になって、ＮおよびＯから選択される追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員アザ環式環を形成する）からなる群から独立して選択される１個または２個の基で任意に置換される）、
（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ^2（Ｃ１－Ｃ３アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびR^eR^fＮ－（式中、R^eおよびR^fが独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、またはR^eおよびR^fが、それらが結合している窒素と一緒になって、ＮおよびＯから選択される追加の環ヘテロ原子を任意に有する５～６員アザ環式環を形成する）からなる群から独立して選択される１個または２個の基で任意に置換される）、
（ｄｄ）R^1R^2ＮＣ（＝Ｏ）－、
（ｏｏ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、
Ａｒ^{2}が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ＣＮ、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環、およびR^iR^jＮ－（式中、R^iおよびR^jが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、
ｈｅｔＡｒ^{2}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有し、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで

任意に置換される）、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ジフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＮ、ＯＨ、およびＲ’Ｒ’’Ｎ－（式中、Ｒ’およびＲ’’が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
Ｒ^{1}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、または（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{2}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルコキシ、または（３－６Ｃシクロアルキル）ＣＨ$_{2}$Ｏである。

【０２５４】

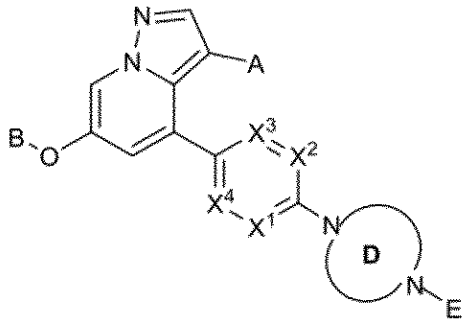
いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、式ＩＶの化合物、

【化５８】

IV



またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、
式中、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４が独立して、ＣＨ、ＣＦ、ＣＣＨ３、またはＮであり、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４のうちの０、１、または２つがＮであり、
Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、ＣＨ３－、ＣＨ３ＣＨ２－、シクロプロピル、－ＣＨ２ＣＮ、または－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ３であり、
Ｂが、
（ａ）水素、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロまたはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換される）、
（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換される）、
（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｆ）（Ｒ１Ｒ２Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分がＯＨで任意に置換され、Ｒ１およびＲ２が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）である）、
（ｇ）ｈｅｔＡｒ１Ｃ１－Ｃ３アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒ１が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１個以上の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される）、
（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－（式中、前記シクロアルキルがＯＨで任意に置換される）、
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃａ）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｊ）ｈｅｔＣｙｃａ－、
（ｋ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－（式中、前記シクロアルキルがＯＨで任意に置換される）、
（ｌ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、前記Ｃ１－Ｃ４アルキル部分および前記Ｃ１－Ｃ６アルキル部分が各々、１～３個のフルオロで任意に独立して置換される）、または
（ｍ）（Ｒ１Ｒ２Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、Ｒ１およびＲ２が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）である）であり、
ｈｅｔＣｙｃａ－が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された４～６員複素環であるか、またはｈｅｔＣｙｃａがオキソで置換され、

環Ｄが、（ｉ）２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環、（ｉｉ）２個の環窒素原子を有し、かつ酸素である第３の環ヘテロ原子を任意に有する飽和７～８員架橋複素環、（ｉｉｉ）２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環、または（ｉｖ）２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環であり、前記環が各々、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、または１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換され、

Ｅが、

（ａ）水素、

（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、

（ｃ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロまたは$R^g R^h N$－置換基（式中、R^gおよびR^hが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換される）、

（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されるか、または前記シクロアルキルが、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換される）、

（ｈ）Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

（ｉ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、$R^m R^n N$－、または$R^m R^n N-CH_2$－（R^mおよびR^nが各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換される）、

（ｊ）$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換される）、

（ｋ）$hetAr^2$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換される）、

（ｌ）$hetAr^2$Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｍ）$hetCyc^1$Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｎ）$hetCyc^1$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

（ｏ）R^3R^4NＣ（＝Ｏ）－、

（ｐ）Ar^1Ｎ（R^3）Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｑ）$hetAr^2$Ｎ（R^3）Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換される）、

（ｓ）Ar^1SO_2－、

（ｔ）$hetAr^2SO_2$－、

（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、

（ｖ）Ar^1Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｗ）Ar^1Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

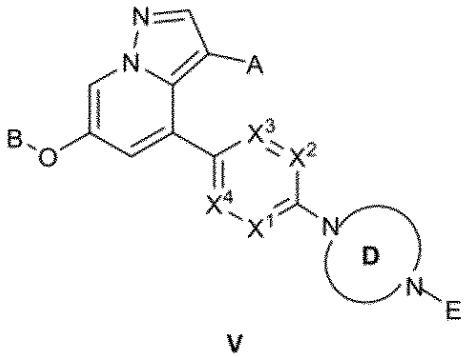
（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換される）、

（ｚ）Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、
（ａａ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｂｂ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ^{2}、または
（ｄｄ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
Ａｒ^{1}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ＲｅＲｆＮ－（式中、ＲｅおよびＲｆが独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ＲｐＲｑＮ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、ＲｐおよびＲｑが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、および（ｈｅｔＡｒａ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒａが、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環である）である）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであるか、またはＡｒ^{1}が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環に縮合したフェニル環であり、
ｈｅｔＡｒ^{2}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ^{2}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ＲｅＲｆＮ－（式中、ＲｅおよびＲｆが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、およびＣ３－Ｃ６シクロアルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員飽和複素環であり、前記複素環が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{3}が、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{4}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、式Ｖの化合物、

【化５９】



Ｖ

またはその薬学的に許容される塩および溶媒和物であり、
式中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が独立して、ＣＨまたはＮであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}のうちの０、１、または２つがＮであり、
Ａが、ＣＮであり、
Ｂが、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロまたはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換される）、

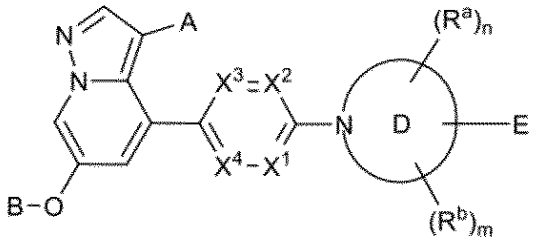
（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｆ）（Ｒ１Ｒ２Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分がＯＨで任意に置換され、Ｒ１およびＲ２が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）である）、
（ｇ）ｈｅｔＡｒ１Ｃ１－Ｃ３アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒ１が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１個以上の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される）、または
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃａ）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、
ｈｅｔＣｙｃａ－が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された４～６員複素環であるか、またはｈｅｔＣｙｃａがオキソで置換され、
環Ｄが、（ｉ）２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環、または（ｉｉ）２個の環窒素原子を有し、かつ酸素である第３の環ヘテロ原子を任意に有する飽和７～９員架橋複素環であり、前記環が各々、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、またはＣ１－Ｃ３アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）から独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換され、
Ｅが、
（ｈ）Ａｒ１Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｊ）ｈｅｔＡｒ２Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換される）、または
（ｌ）ｈｅｔＡｒ２Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ａｒ１が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ＲｅＲｆＮ－（式中、ＲｅおよびＲｆが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（ＲｐＲｑＮ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、ＲｐおよびＲｑが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、および（ｈｅｔＡｒａ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒａが、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環であるか、またはＡｒ１が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環に縮合したフェニル環である）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、
ｈｅｔＡｒ２が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ２が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ＲｅＲｆＮ－（式中、ＲｅおよびＲｆが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、およびＣ３－Ｃ６シクロアルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換される。
【０２５７】
いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジ

ン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、式ＶＩの化合物、

【化６０】



VI

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、

式中、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４が独立して、ＣＨ、ＣＣＨ３、ＣＦ、またはＮであり、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４のうちの０、１、または２つがＮであり、

Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、メチル、エチル、またはシクロプロピルであり、

Ｂが、

（ａ）水素、

（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、

（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換される）、

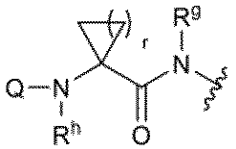
（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換される）、

（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

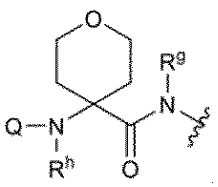
（ｆ）（Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－から選択される）、
（ｇ）ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１個以上の独立して選択されたＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換される）、
（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－（式中、前記シクロアルキルがＯＨで任意に置換される）、
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^{a}、
（ｋ）（Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が独立して、ＨおよびＣ１－Ｃ６アルキルから選択される）、
（ｌ）（Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が独立して、ＨおよびＣ１－Ｃ６アルキルから選択される）、または
（ｍ）ｈｅｔＣｙｃ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{a}が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、オキソ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された４～６員複素環であり、
環Ｄが、（ｉ）窒素である１個の環ヘテロ原子を有する飽和単環式４～７員複素環、（ｉｉ）窒素である１個の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環、または（ｉｉｉ）窒素である１個の環ヘテロ原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環系であり、
Ｒ^{a}が各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、または（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、
Ｒ^{b}が、（ａ）ヒドロキシ、（ｂ）シクロプロピル、（ｃ）ｈｅｔＣｙｃ^{b}ＣＨ$_{2}$－、（ｄ）Ｒ^{i}Ｒ^{j}ＮＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－（式中、Ｒ^{i}およびＲ^{j}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（ｅ）Ｒ^{c}Ｒ^{d}Ｎ－、（ｆ）Ｒ^{c}Ｒ^{d}ＮＣＨ$_{2}$－、（ｇ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、（ｈ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（式中、前記アルキル部分が、ｈｅｔＣｙｃ^{b}、ｈｅｔＡｒ^{a}、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、またはＲ’Ｒ’’Ｎ－で任意に置換されるか、または前記アルキル部分が、Ｒ’Ｒ’’Ｎ－およびＯＨから独立して選択される２個の置換基で任意に置換され、式中、Ｒ’およびＲ’’が各々独立して、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（ｉ）（Ｒ’Ｒ’’Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（式中、ｎが、０または１であり、Ｒ’およびＲ’’が独立して、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^{b}（Ｃ１－Ｃ３アルキル）ＯＣＨ$_{2}$－、（ｋ）ｈｅｔＣｙｃ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、または（ｌ）ｈｅｔＡｒ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{b}が、４～６員複素環、７～８員架橋複素環、または７～１０員ヘテロスピロ環式環であり、各環が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、ｈｅｔＣｙｃ^{b}が、ＯＨ、フルオロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、およびＲ’Ｒ’’Ｎ－（式中、Ｒ’およびＲ’’が独立して、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである）から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
ｈｅｔＡｒ^{a}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ^{a}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～

３個のフルオロで任意に置換される）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
R^cが、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
R^dが、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（R^kR^lＮ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、R^kおよびR^lが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、R^mR^nＮＣ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、R^mおよびR^nが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＰｈCH_2－（式中、フェニルが、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、R^eR^fＮ－および（R^eR^fＮ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、R^eおよびR^fが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはｈｅｔＣｙｃ^c（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{c}が、ＮおよびＯから選択される環ヘテロ原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキルで任意に置換された４～６員複素環である）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換される）であり、
ｎが、０、１、２、３、４、５、または６であり、
ｍが、０または１であり、
Ｅが、
（ａ）水素、
（ｂ）ヒドロキシ、
（ｃ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｄ）Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換される）、
（ｅ）ｈｅｔAr^2Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、
（ｇ）Ar^1Ｏ－、
（ｈ）ｈｅｔAr^2－Ｏ－、
（ｉ）Ar^1ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｊ）ｈｅｔAr^2ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｋ）R^3Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｌ）Ar^1Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｍ）ｈｅｔAr^2Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ（CH_2）$_p$－（式中、ｐが、０または１であり、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｎ）R^4R^5ＮＣ（＝Ｏ）－、
（ｏ）Ar^1ＮＲｇＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｐ）ｈｅｔAr^2ＮＲｇＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｑ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはNH_2で任意に置換される）、
（ｒ）ｈｅｔＣｙｃ^{5}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｓ）R^4R^5ＮＣ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、または
（ｔ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、
（ｕ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、

（ｖ）ｈｅｔＡｒ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｗ）ｈｅｔＡｒ^{2}－Ｓ（＝Ｏ）－、
（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_{2}$ＳＯ$_{2}$－、
（ｙ）Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、
（ｚ）ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ$_{2}$－、
（ａａ）Ａｒ^{1}、
（ｂｂ）ｈｅｔＡｒ^{2}、
（ｃｃ）ｈｅｔＣｙｃ^{5}、
（ｄｄ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、
（ｅｅ）Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－Ｏ－、
（ｆｆ）ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－Ｏ－、
（ｇｇ）ｈｅｔＡｒ^{2}－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｈｈ）Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｉｉ）ｈｅｔＡｒ^{2}－Ｓ－、
（ｊｊ）Ａｒ^{2}ＳＯ$_{2}$ＮＲｇ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－（式中、ｐが、０または１であり、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｋｋ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｌｌ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＮＲｇＣ（＝Ｏ）Ｏ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｍｍ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＮＲｇＳＯ$_{2}$－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｎｎ）ｈｅｔＣｙｃ^{5}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｏｏ）Ｑ－ＮＲ^{h}（Ｃ１－Ｃ３アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、ＲｇおよびＲ^{h}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｑが、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－である）、
（ｐｐ）
【化６１】

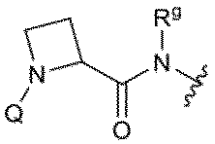


（式中、ＲｇおよびＲ^{h}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｑが、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－であり、ｒが、１、２、３、または４である）、
（ｑｑ）
【化６２】



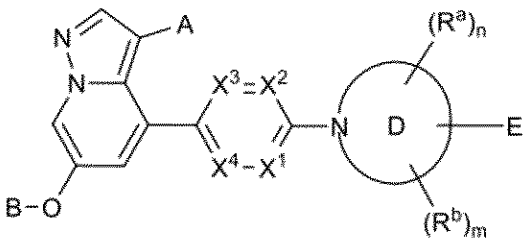
（式中、ＲｇおよびＲ^{h}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｑが、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－である）、
（ｒｒ）

【化６３】



（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｑが、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－である）、または
（ｓｓ）ＲｇＲｈＮ－（式中、ＲｇおよびＲｈが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｔｔ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、前記シクロアルキルが、１つ以上のハロゲンで任意に独立して置換される）、
（ｕｕ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇＣＨ$_2$－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、または
（ｖｖ）Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_2$ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）であり、
Ａｒ^{1}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_2$－、ＲｅＲｆＮ－、および（ＲｅＲｆＮ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ＲｅおよびＲｆが各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、
ｈｅｔＡｒ^{2}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～２個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリールであり、ｈｅｔＡｒ^{2}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、およびヒドロキシＣ１－Ｃ６アルコキシ－からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
ｈｅｔＣｙｃ^{5}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員飽和複素環であり、前記複素環が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシおよびオキソから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{3}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_2$－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_2$Ｏ－、ｈｅｔＣｙｃ^{7}Ｏ－、Ｐｈ－Ｏ－、または（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、前記Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル部分が各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、またはＲ’Ｒ’’Ｎ－（式中、Ｒ’およびＲ’’が独立して、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換され、
Ｒ^{4}が、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{5}が、Ａｒ^2、ｈｅｔＡｒ^3、Ａｒ^{2}ＣＨ$_2$－、ｈｅｔＣｙｃ^6－ＣＨ$_2$－、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_2$－、または１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ａｒ^{2}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、およびＲｇＲｈＮ－（式中、ＲｇおよびＲｈが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意

に置換されたフェニルであるか、またはＡｒ^{2}が、環窒素原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキルで任意に置換される６員複素環に縮合したフェニルであり、
ｈｅｔＡｒ^{3}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有し、かつハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
ｈｅｔＡｒ^{4}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルおよびハロゲンから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたピリジン－４（１Ｈ）－オニルまたはピリジン－２（１Ｈ）－オニルであり、
ｈｅｔＣｙｃ^{6}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～７員複素環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{7}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～７員複素環である。
【０２５９】
いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、式ＶＩＩの化合物、
【化６４】



VII

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、
式中、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４が独立して、ＣＨまたはＮであり、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびＸ４のうちの０、１、または２つがＮであり、
Ａが、ＣＮであり、
Ｂが、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－（式中、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換される）、または
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃａ）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、
ｈｅｔＣｙｃａが、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、オキソ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された４～６員複素環であり、
環Ｄが、窒素である１個の環ヘテロ原子を有する飽和単環式４～７員複素環であり、
Ｒａが各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）であり、
Ｒｂが、（ａ）ヒドロキシであり、
ｎが、０または１であり、
ｍが、０または１であり、
Ｅが、
（ｅ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

（ｈ）ｈｅｔＡｒ^{2}－Ｏ－、
（ｋ）Ｒ^{3}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、
（ｌ）Ａｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ－（式中、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、または
（ｍ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｇ（ＣＨ$_{2}$）ｐ－（式中、ｐが、０または１であり、Ｒｇが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）であり、
Ａｒ^{1}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、ＲｅＲｆＮ－、および（ＲｅＲｆＮ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ＲｅおよびＲｆが各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、
ｈｅｔＡｒ^{2}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～２個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリールであり、ｈｅｔＡｒ^{2}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換される）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換される）、およびヒドロキシＣ１－Ｃ６アルコキシ－からなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{3}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_{2}$－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_{2}$Ｏ－、ｈｅｔＣｙｃ^{7}Ｏ－、Ｐｈ－Ｏ－、または（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、前記Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル部分が各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換される）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、またはＲ’Ｒ’’Ｎ－（式中、Ｒ’およびＲ’’が独立して、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換される。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ阻害剤（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤または第２のＲＥＴ阻害剤）は、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２

－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

【０２６１】

受容体チロシンキナーゼ（例えば、Ｔｒｋ）標的治療剤の非限定的な例としては、アファチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、エントレクチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、スニチニブ、トラスツズマブ、ｌ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－フルオロフェニル）－ｌ－（２－メトキシエチル）ピロリジン－３－イル）－３－（４－メチル－３－（２－メチルピリミジン－５－イル）－ｌ－フェニル－ｌＨ－ピラゾール－５－イル）尿素、ＡＧ８７９、ＡＲ－７７２、ＡＲ－７８６、ＡＲ－２５６、ＡＲ－６１８、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ＤＳ－６０５１、Ｇｏ６９７６、ＧＮＦ－５８３７、ＧＴｘ－１８６、ＧＷ４４１７５６、ＬＯＸＯ－１０１、ＭＧＣＤ５１６、ＰＬＸ７４８６、ＲＸＤＸ１０１、ＶＭ－９０２Ａ、ＴＰＸ－０００５、およびＴＳＲ－０１１が挙げられる。さらなるＴｒｋ標的治療剤には、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第８，４５０，３２２号、同第８，５１３，２６３号、同第８，９３３，０８４号、同第８，７９１，１２３号、同第８，９４６，２２６号、同第８，４５０，３２２号、同第８，２９９，０５７号、および同第８，９１２，１９４号、米国公開第２０１６／０１３７６５４号、同第２０１５／０１６６５６４号、同第２０１５／００５１２２２号、同第２０１５／０２８３１３２号、および同第２０１５／０３０６０８６号、国際公開第ＷＯ２０１０／０３３９４１号、同第ＷＯ２０１０／０４８３１４号、同第ＷＯ２０１６／０７７８４１号、同第ＷＯ２０１１／１４６３３６号、同第ＷＯ２０１１／００６０７４号、同第ＷＯ２０１０／０３３９４１号、同第ＷＯ２０１２／１５８４１３号、同第ＷＯ２０１４／０７８４５４号、同第ＷＯ２０１４／０７８４１７号、同第ＷＯ２０１４／０７８４０８号、同第ＷＯ２０１４／０７８３７８号、同第ＷＯ２０１４／０７８３７２号、同第ＷＯ２０１４／０７８３３１号、同第ＷＯ２０１４／０７８３２８号、同第ＷＯ２０１４／０７８３２５号、同第ＷＯ２０１４／０７８３２３号、同第ＷＯ２０１４／０７８３２２号、同第ＷＯ２０１５／１７５７８８号、同第ＷＯ２００９／０１３１２６号、同第ＷＯ２０１３／１７４８７６号、同第ＷＯ２０１５／１２４６９７号、同第ＷＯ２０１０／０５８００６号、同第ＷＯ２０１５／０１７５３３号、同第ＷＯ２０１５／１１２８０６号、同第ＷＯ２０１３／１８３５７８号、および同第ＷＯ２０１３／０７４５１８号に記載のものが含まれる。

【０２６２】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例は、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第８，６３７，５１６号、国際公開第ＷＯ２０１２／０３４０９１号、米国特許第９，１０２，６７１号、国際公開第ＷＯ２０１２／１１６２１７号、米国公開第２０１０／０２９７１１５号、国際公開第ＷＯ２００９／０５３４４２号、米国特許第８，６４２，０３５号、国際公開第ＷＯ２００９／０９２０４９号、米国特許第８，６９１，２２１号、国際公開第ＷＯ２００６／１３１９５２号で見つけることができる。例示的なＴｒｋ阻害剤としては、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、ＧＮＦ－４２５６（Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７５（１）：１３１－１４１，２０１５に記載）、およびＧＮＦ－５８３７（Ｎ－［３－［［２，３－ジヒドロ－２－オキソ－３－（１Ｈ－ピロール－２－イルメチレン）－１Ｈ－インドール－６－イル］アミノ］－４－メチルフェニル］－Ｎ′－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－尿素）（ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．３（２）：１４０－１４５，２０１２に記載）が挙げられる。

【０２６３】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例としては、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第２０１０／０１５２２１９号、米国特許第８，１１４，９８９号、および国際公開第ＷＯ２００６／１２３１１３号に開示されるものが挙げられる。例示的なＴｒｋ阻害剤としては、各々参照により全体が組み込まれる、ＡＺ６２３（Ｃａｎｃｅｒ １１７（６）：１３２１－１３９１，２０１１に記載）、ＡＺＤ６９１８（Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６（３）：４７７－４８３，２０１５に記載）、ＡＺ６４（Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７０：４７７－４８６，２０１２に記載）、ＡＺ－２３（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン）（Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．８：１８１８－１８２７，２００９に記載）、およびＡＺＤ７４５１が挙げられる。

【０２６４】

Ｔｒｋ阻害剤には、各々参照により全体が組み込まれる、米国特許第７，６１５，３８３号、同第７，３８４，６３２号、同第６，１５３，１８９号、同第６，０２７，９２７号、同第６，０２５，１６６号、同第５，９１０，５７４号、同第５，８７７，０１６号、および同第５，８４４，０９２号に記載のものが含まれ得る。

【０２６５】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例としては、ＣＥＰ－７５１（Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ７２：６７２－６７９，１９９７に記載）、ＣＴ３２７（Ａｃｔａ Ｄｅｒｍ．Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．９５：５４２－５４８，２０１５に記載）、国際公開第ＷＯ２０１２／０３４０９５号に記載の化合物、米国特許第８，６７３，３４７号および国際公開第ＷＯ２００７／０２２９９９号に記載の化合物、米国特許第８，３３８，４１７号に記載の化合物、国際公開第ＷＯ２０１６／０２７７５４号に記載の化合物、米国特許第９，２４２，９７７号に記載の化合物、米国公開第２０１６／０００７８３号に記載の化合物、ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ９：ｅ９５６２８，２０１４に記載のスニチニブ（Ｎ－（２－ジエチルアミノエチル）－５－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）、国際公開第ＷＯ２０１１／１３３６３７号に記載の化合物、米国特許第８，６３７，２５６号に記載の化合物、Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ．２４（７）：７３１－７４４，２０１４に記載の化合物、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ．１９（３）：３０５－３１９，２００９に記載の化合物、（Ｒ）－２－フェニルピロリジン置換イミダゾピリダジン、例えば、ＧＮＦ－８６２５、（Ｒ）－１－（６－（６－（２－（３－フルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－［２，４’－ビピリジン］－２’－イル）ピペリジン－４－オール（ＡＣＳ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．６（５）：５６２－５６７，２０１５に記載）、ＧＴｘ－１８６および他のもの（ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ８（１２）：ｅ８３３８０，２０１３に記載）、Ｋ２５２ａ（（９Ｓ－（９α，１０β，１２α））－２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－ヒドロキシ－１０－（メトキシカルボニル）－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン）（Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ．３３９（１－２）：２０１－２１３，２０１０に記載）、４－アミノピラゾリルピリミジン、例えば、ＡＺ－２３（（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン））（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５１（１５）：４６７２－４６８４，２００８に記載）、ＰＨＡ－７３９３５８（ダヌセルチブ）（Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．６：３１５８，２００７に記載）、Ｇｏ６９７６（５，６，７，１３－テトラヒドロ－１３－メチル－５－オキソ－１２Ｈ－インドロ［２，３－ａ］ピロロ［３，４－ｃ］カルバゾール－１２－プロパンニトリル）（Ｊ．Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．７２：９１９－９２４，１９９９に記載）、ＧＷ４４１７５６（（３Ｚ）－３－［（１－メチルインドール－３－イル）メチリデン］－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン）（ＩＪＡＥ

１１５：１１７，２０１０に記載）、ミルシクリブ（ＰＨＡ－８４８１２５ＡＣ）（Ｊ．Ｃａｒｃｉｎｏｇ．１２：２２，２０１３に記載）、ＡＧ－８７９（（２Ｅ）－３－［３，５－ビス（１，１－ジメチルエチル）－４－ヒドロキシフェニル］－２－シアノ－２－プロペンチオアミド）、アルチラチニブ（Ｎ－（４－（（２－（シクロプロパンカルボキシアミド）ピリジン－４－イル）オキシ）－２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）、カボザンチニブ（Ｎ－（４－（（６，７－ジメトキシキノリン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）、レスタウルチニブ（（５Ｓ，６Ｓ，８Ｒ）－６－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－７，８，１４，１５－テトラヒドロ－５Ｈ－１６－オキサ－４ｂ，８ａ，１４－トリアザ－５，８－メタノジベンゾ［ｂ，ｈ］シクロオクタ［ｊｋｌ］シクロペンタ［ｅ］－ａｓ－インダセン－１３（６Ｈ）－オン）、ドバチニブ（４－アミノ－５－フルオロ－３－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］キノリン－２（１Ｈ）－オンモノ２－ヒドロキシプロパノエート水和物）、シトラバチニブ（Ｎ－（３－フルオロ－４－（（２－（５－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）、ＯＮＯ－５３９０５５６、レゴラフェニブ（４－［４－（｛［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝アミノ）－３－フルオロフェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド水和物）、およびＶＳＲ－９０２Ａが挙げられ、上記の参考文献は全て、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【０２６６】

ＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、および／またはＴｒｋＣ阻害剤として作用するＴｒｋ阻害剤の能力は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，５１３，２６３号の実施例ＡおよびＢに記載のアッセイを使用して試験され得る。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、上皮細胞増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲ）である。例えば、ＥＧＦＲ阻害剤には、オシメルチニブ（ｍｅｒｅｌｅｃｔｉｎｉｂ、Ｔａｇｒｉｓｓｏ）、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ）、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ）、ネシツムマブ（Ｐｏｒｔｒａｚｚａ）、ネラチニブ（Ｎｅｒｌｙｎｘ）、ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ）、およびバンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ）が含まれ得る。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、オシメルチニブである。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、シグナル伝達経路阻害剤には、Ｒａｓ－Ｒａｆ－ＭＥＫ－ＥＲＫ経路阻害剤（例えば、ビニメチニブ、セルメチニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、トラメチニブ、およびベムラフェニブ）、ＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲ－Ｓ６Ｋ経路阻害剤（例えば、エベロリムス、ラパマイシン、ペリフォシン、テムシロリムス）、および他のキナーゼ阻害剤、例えば、バリシチニブ、ブリガチニブ、カプマチニブ、ダヌセルチブ、イブルチニブ、ミルシクリブ、クエルセチン、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、セマキサニブ、ＡＰ３２７８８、ＢＬＵ２８５、ＢＬＵ５５４、ＩＮＣＢ３９１１０、ＩＮＣＢ４００９３、ＩＮＣＢ５０４６５、ＩＮＣＢ５２７９３、ＩＮＣＢ５４８２８、ＭＧＣＤ２６５、ＮＭＳ－０８８、ＮＭＳ－１２８６９３７、ＰＦ４７７７３６（（Ｒ）－アミノ－Ｎ－［５，６－ジヒドロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－オキソ－１Ｈピロロ［４，３，２－ｅｆ］［２，３］ベンゾジアゼピン－８－イル］－シクロヘキサンアセトアミド）、ＰＬＸ３３９７、ＰＬＸ７４８６、ＰＬＸ８３９４、ＰＬＸ９４８６、ＰＲＮ１００８、ＰＲＮ１３７１、ＲＸＤＸ１０３、ＲＸＤＸ１０６、ＲＸＤＸ１０８、およびＴＧ１０１２０９（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド）が含まれる。

【０２６９】
チェックポイント阻害剤の非限定的な例としては、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、ＭＰＤＬ３２０８Ａ、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＢＭＳ－９５６５５９、ＢＭＳ－９３５５５９（ＭＤＸ－１１０５）、ＡＭＰ－２２４、およびペムブロリズマブが挙げられる。
【０２７０】
いくつかの実施形態では、細胞傷害性化学療法薬は、三酸化ヒ素、いくつかの実施形態では、細胞傷害性化学療法剤は、三酸化ヒ素、ブレオマイシン、カバジタキセル、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イリノテカン、ロムスチン、メトトレキサート、マイトマイシンＣ、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テモゾロミド、およびビンクリスチンから選択される。
【０２７１】
血管新生標的療法薬の非限定的な例としては、アフリベルセプトおよびベバシズマブが挙げられる。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、さらなる療法または治療剤には、ヒスチジル－ｔＲＮＡシンテターゼ（ＨＲＳ）ポリペプチドまたはＨＲＳポリペプチドをコードする発現可能なヌクレオチドが含まれ得る。
【０２７３】
「免疫療法」という用語は、免疫系を調節する薬剤を指す。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を増加させることができる。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を低下させることができる。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫細胞を動員し、かつ／またはその活性を増強することができる。
【０２７４】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、細胞免疫療法（例えば、養子Ｔ細胞療法、樹状細胞療法、ナチュラルキラー細胞療法）である。いくつかの実施形態では、細胞免疫療法は、シプリューセル－Ｔ（ＡＰＣ８０１５、Ｐｒｏｖｅｎｇｅ（商標）、Ｐｌｏｓｋｅｒ（２０１１）Ｄｒｕｇｓ ７１（１）：１０１－１０８）である。いくつかの実施形態では、細胞免疫療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する細胞を含む。いくつかの実施形態では、細胞免疫療法は、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法である。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法は、チサゲンレクロイセル（Ｋｙｍｒｉａｈ（商標））である。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体療法（例えば、モノクローナル抗体、コンジュゲート抗体）である。いくつかの実施形態では、抗体療法は、ベバシズマブ（Ｍｖａｓｔｉ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、リツキシマブ（ＭａｂＴｈｅｒａ（商標）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、エドレコロマブ（Ｐａｎｏｒｅｘ）、ダラツムアブ（Ｄａｒｚａｌｅｘ（登録商標））、オララツマブ（Ｌａｒｔｒｕｖｏ（商標））、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））、アレムツブマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、オレゴボマブ、ペンブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、ジヌチキシマブ（Ｕｎｉｔｕｘｉｎ（登録商標））、オビヌツズマブ（Ｇａｚｙｖａ（登録商標））、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６）、ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標））、ウブリツキシマブ（ＴＧ－１１０１）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））、エロツズマブ（Ｅｍｐｌｉｃｉｔｉ（商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、ネシツムマブ（Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（商標））、シルムツズマブ（ＵＣ－９６１）、イブリツモマブ（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、イサツキシマブ（ＳＡＲ６５０９８４）、ニモ

ツズマブ、フレソリムマブ（ＧＣ１００８）、リリルマブ（ＩＮＮ）、モガムリズマブ（Ｐｏｔｅｌｉｇｅｏ（登録商標））、フィクラツズマブ（ＡＶ－２９９）、デノスマブ（Ｘｇｅｖａ（登録商標））、ガニツマブ、ウレルマブ、ピジリズマブ、またはアマツキシマブである。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体－薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、ゲムツズマブオゾガマイシン（Ｍｙｌｏｔａｒｇ（商標））、イノツズマブオゾガマイシン（Ｂｅｓｐｏｎｓａ（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標））、アド－トラスツズマブエムタンシン（ＴＤＭ－１、Ｋａｄｃｙｌａ（登録商標））、ミルベツキシマブソラブタンシン（ＩＭＧＮ８５３）、またはアネツマブラブタンシンである。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、免疫療法には、ブリナツモマブ（ＡＭＧ１０３、Ｂｌｉｎｃｙｔｏ（登録商標））またはミドスタウリン（Ｒｙｄａｐｔ）が含まれる。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、免疫療法には、毒素が含まれる。いくつかの実施形態では、免疫療法は、デニロイキンジフチトックス（Ｏｎｔａｋ（登録商標））である。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、サイトカイン療法である。いくつかの実施形態では、サイトカイン療法は、インターロイキン２（ＩＬ－２）療法、インターフェロンアルファ（ＩＦＮα）療法、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）療法、インターロイキン１２（ＩＬ－１２）療法、インターロイキン１５（ＩＬ－１５）療法、インターロイキン７（ＩＬ－７）療法、またはエリスロポエチン－アルファ（ＥＰＯ）療法である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２療法は、アルデスロイキン（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、ＩＦＮα療法は、ＩｎｔｒｏｎＡ（登録商標）（Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、Ｇ－ＣＳＦ療法は、フィルグラスチム（Ｎｅｕｐｏｇｅｎ（登録商標））である。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法は、１つ以上の免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、またはＰＤ－Ｌ１阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＣＴＬＡ－４阻害剤は、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標））またはトレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６）である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１阻害剤は、ペンブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））またはニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、アテゾリズマブ（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、またはデュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ（商標））である。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、ｍＲＮＡベースの免疫療法である。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡベースの免疫療法は、ＣＶ９１０４である（例えば、Ｒａｕｓｃｈ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｈｕｍａｎ Ｖａｃｃｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ １０（１１）：３１４６－５２、およびＫｕｂｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ Ｃａｎｃｅｒ ３：２６を参照のこと）。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、カルメット－ゲラン桿（ＢＣＧ）療法である。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、腫瘍溶解性ウイルス療法である。いくつかの実施形態では、腫瘍溶解性ウイルス療法は、タリモジェンラヘルパレプベク（Ｔ－ＶＥＣ、Ｉｍｌｙｇｉｃ（登録商標））である。

【０２８４】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、がんワクチンである。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）ワクチンである。いくつかの実施形態では、ＨＰＶワクチンは、Ｇａｒｄａｓｉｌ（登録商標）、Ｇａｒｄａｓｉｌ９（登録商標）、またはＣｅｒｖａｒｉｘ（登録商標）である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ワクチンである。いくつかの実施形態では、ＨＢＶワクチンは、Ｅｎｇｅｒｉｘ－Ｂ（登録商標）、Ｒｅｃｏｍｂｉｖａｘ ＨＢ（登録商標）、またはＧＩ－１３０２０（Ｔａｒｍｏｇｅｎ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、Ｔｗｉｎｒｉｘ（登録商標）またはＰｅｄｉａｒｉｘ（登録商標）である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ＢｉｏｖａｘＩＤ（登録商標）、Ｏｎｃｏｐｈａｇｅ（登録商標）、ＧＶＡＸ、ＡＤＸＳ１１－００１、ＡＬＶＡＣ－ＣＥＡ、ＰＲＯＳＴＶＡＣ（登録商標）、Ｒｉｎｄｏｐｅｐｉｍｕｔ（登録商標）、ＣｉｍａＶａｘ－ＥＧＦ、ラプロイセル－Ｔ（ＡＰＣ８０２４、Ｎｅｕｖｅｎｇｅ（商標））、ＧＲＮＶＡＣ１、ＧＲＮＶＡＣ２、ＧＲＮ－１２０１、ヘプコルテスペンリシムト－Ｌ（Ｈｅｐｋｏ－Ｖ５）、ＤＣＶＡＸ（登録商標）、ＳＣＩＢ１、ＢＭＴ ＣＴＮ １４０１、ＰｒＣａ ＶＢＩＲ、ＰＡＮＶＡＣ、ＰｒｏｓｔＡｔａｋ（登録商標）、ＤＰＸ－Ｓｕｒｖｉｖａｃ、またはビアゲンプマツセル－Ｌ（ＨＳ－１１０）である。
【０２８５】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、ペプチドワクチンである。いくつかの実施形態では、ペプチドワクチンは、ネリペピムト－Ｓ（Ｅ７５）（ＮｅｕＶａｘ（商標））、ＩＭＡ９０１、またはＳｕｒＶａｘＭ（ＳＶＮ５３－６７）である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、免疫原性個人的ネオ抗原ワクチンである（例えば、Ｏｔｔ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ ５４７：２１７－２２１、Ｓａｈｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ ５４７：２２２－２２６を参照のこと）。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ＲＧＳＨ４ＫまたはＮＥＯ－ＰＶ－０１である。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ＤＮＡベースのワクチンである。いくつかの実施形態では、ＤＮＡベースのワクチンは、マンマグロビン－Ａ ＤＮＡワクチンである（例えば、Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．（２０１６）ＯｎｃｏＩｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ５（２）：ｅ１０６９９４０を参照のこと）。
【０２８６】
いくつかの実施形態では、免疫標的薬剤は、アルデスロイキン、インターフェロンアルファ－２ｂ、イピリムマブ、ランブロリズマブ、ニボルマブ、プレドニゾン、およびシプロイセル－Ｔから選択される。
【０２８７】
放射線療法の非限定的な例としては、放射性ヨウ化物療法、外部ビーム放射線療法、およびラジウム２２３療法が挙げられる。
【０２８８】
さらなるキナーゼ阻害剤には、例えば、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第７，５１４，４４６号、同第７，８６３，２８９号、同第８，０２６，２４７号、同第８，５０１，７５６号、同第８，５５２，００２号、同第８，８１５，９０１号、同第８，９１２，２０４号、同第９，２６０，４３７号、同第９，２７３，０５１号、米国公開第ＵＳ２０１５／００１８３３６号、国際公開第ＷＯ２００７／００２３２５号、同第ＷＯ２００７／００２４３３号、同第ＷＯ２００８／０８０００１号、同第ＷＯ２００８／０７９９０６号、同第ＷＯ２００８／０７９９０３号、同第ＷＯ２００８／０７９９０９号、同第ＷＯ２００８／０８００１５号、同第ＷＯ２００９／００７７４８号、同第ＷＯ２００９／０１２２８３号、同第ＷＯ２００９／１４３０１８号、同第ＷＯ２００９／１４３０２４号、同第ＷＯＷＯ２００９／０１４６３７号、同第ＷＯ２００９／１５２０８３号、同第ＷＯ２０１０／１１１５２７号、同第ＷＯ２０１２／１０９０７５号、同第ＷＯ２０１４／１９４１２７号、同第ＷＯ２０１５／１１２８０６号、同第ＷＯ２００７／１１０３４４号、同第ＷＯ２００９／０７１４８０号、同第ＷＯ２００９／１１

８４１１号、同第ＷＯ２０１０／０３１８１６号、同第ＷＯ２０１０／１４５９９８号、同第ＷＯ２０１１／０９２１２０号、同第ＷＯ２０１２／１０１０３２号、同第ＷＯ２０１２／１３９９３０号、同第ＷＯ２０１２／１４３２４８号、同第ＷＯ２０１２／１５２７６３号、同第ＷＯ２０１３／０１４０３９号、同第ＷＯ２０１３／１０２０５９号、同第ＷＯ２０１３／０５０４４８号、同第ＷＯ２０１３／０５０４４６号、同第ＷＯ２０１４／０１９９０８号、同第ＷＯ２０１４／０７２２２０号、同第ＷＯ２０１４／１８４０６９号、および同第ＷＯ２０１６／０７５２２４号に記載のものが含まれる。

【０２８９】

キナーゼ阻害剤のさらなる例としては、例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１６／０８１４５０、ＷＯ２０１６／０２２５６９、ＷＯ２０１６／０１１１４１、ＷＯ２０１６／０１１１４４、ＷＯ２０１６／０１１１４７、ＷＯ２０１５／１９１６６７、ＷＯ２０１２／１０１０２９、ＷＯ２０１２／１１３７７４、ＷＯ２０１５／１９１６６６、ＷＯ２０１５／１６１２７７、ＷＯ２０１５／１６１２７４、ＷＯ２０１５／１０８９９２、ＷＯ２０１５／０６１５７２、ＷＯ２０１５／０５８１２９、ＷＯ２０１５／０５７８７３、ＷＯ２０１５／０１７５２８、ＷＯ／２０１５／０１７５３３、ＷＯ２０１４／１６０５２１、およびＷＯ２０１４／０１１９００に記載のものが挙げられる。

【０２９０】

キナーゼ阻害剤のさらなる例としては、ルミネスピブ（ＡＵＹ－９２２、ＮＶＰ－ＡＵＹ９２２）（５－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－Ｎ－エチル－４－（４－（モルホリノメチル）フェニル）イソオキサゾール－３－カルボキサミド）およびドラマピモド（ＢＩＲＢ－７９６）（１－［５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－メチルフェニル）ピラゾール－３－イル］－３－［４－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）ナフタレン－１－イル］尿素）が挙げられる。

【０２９１】

したがって、がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、がんの治療のために同時に、別個に、または順次使用するための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）追加の治療剤と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含む、がんを治療するための薬学的組み合わせを投与することを含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、がんの治療に有効である、方法も本明細書に提供される。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤（複数可）は、がんがＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんの標準治療である上記の療法または治療剤のうちのいずれか１つを含む。

【０２９３】

これらの追加の治療剤は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の１回以上の用量とともに、同じまたは別個の剤形の一部として、同じまたは異なる投与経路を介して、かつ／または当業者に既知の標準の薬務に従って同じまたは異なる投与スケジュールで投与され得る。

【０２９４】

（ｉ）がんの治療のために同時に、別個に、または順次使用するための、がんの治療を必要とする患者におけるがんを治療するための薬学的組み合わせであって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な追加の治療剤のうちのいずれか）と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、がんの治療に有効である、薬学的組み合わせ、（ｉｉ）かかる組み合わせを含む薬学的組成物、（ｉｉｉ）がんの治療用の薬剤を調製するためのかかる組み合わせの使用、および（ｉｖ）同時に、別個に、または順次使用するための、かかる組み

合わせを組み合わせ調製物として含む商業用パッケージまたは製品、ならびにがんの治療を必要とする患者におけるがんを治療する方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がんである。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するＲＥＴ関連がんである。

【０２９５】

本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、１つより多くの活性成分の混合または組み合わせから生じる薬学的療法を指し、活性成分の固定組み合わせおよび非固定組み合わせの両方を含む。「固定組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、化学療法剤）の両方が単一の組成物または投薬量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。「非固定組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、化学療法剤）が、それを必要とする患者に、同時に、同時発生的に、または可変介在時間制限を伴って順次投与され得るように、別個の組成物または投薬量として製剤化されることを意味し、かかる投与により、患者の体内に２つ以上の化合物の有効なレベルがもたらされる。これらは、カクテル療法、例えば、３つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【０２９６】

したがって、がんを治療する方法であって、がんの治療を必要とする患者に、がんの治療のために同時に、別個に、または順次使用するための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）追加の治療剤と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含む、がんを治療するための薬学的組み合わせを投与することを含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、がんの治療に有効である、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤は、別個の投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤は、別個の投薬量として順次、任意の順序で、合わせて治療有効量で、例えば、毎日または間欠的な投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤は、組み合わせられた投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がんである。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するＲＥＴ関連がんである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、患者は、薬学的組成物の投与前に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは、肺癌（例えば、ＲＥＴ関連肺癌）である。

【０２９７】

ＲＥＴによって媒介される疾患または障害の治療を必要とする患者におけるＲＥＴによって媒介される疾患または障害を治療する方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴによって媒介される疾患または障害は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全である。例えば、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。ＲＥＴによって媒介される疾患または障害は、過剰発現および／または異常な活性レベルを含むＲＥＴの発現または活性に直接または間接的に関連するいずれの疾患、障害、または状態も含み得る。いくつかの実施形態では、疾患は、がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）である。いくつかの実施形態では、がんは、本明細書に記載のがんまたはＲＥＴ関連がんのうちのいずれかである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は

、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、患者は、薬学的組成物の投与前に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは、肺癌（例えば、ＲＥＴ関連肺癌）である。

【０２９８】

腫瘍形成の遺伝的根拠が異なるがん型間で異なり得るが、転移に必要な細胞機構および分子機構は、全ての固形腫瘍型で同様であるように見える。転移カスケード中、がん細胞は増殖阻害応答を失い、接着性の改変を受け、細胞外マトリックス成分を分解することができる酵素を産生する。これにより、原発腫瘍からの腫瘍細胞の分離、新たに形成された脈管構造を介した血液循環への浸潤、それらがコロニーを形成し得る好ましい遠隔部位での腫瘍細胞の移動および血管外遊走がもたらされる。いくつかの遺伝子が転移のプロモーターまたはサプレッサーとして特定されている。例えば、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）およびそのＲＥＴ受容体チロシンキナーゼの過剰発現は、がんの増殖および転移と相関している。例えば、Ｚｅｎｇ，Ｑ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｎｔ．Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．（２００８）３６（４）：６５６－６４を参照されたい。

【０２９９】

したがって、がんの転移の阻害、予防、予防の補助、またはその症状の軽減を必要とする患者におけるがんの転移を阻害するか、予防するか、予防を補助するか、またはその症状を軽減するための方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。かかる方法は、本明細書に記載のがんのうちの１つ以上の治療に使用され得る。例えば、米国公開第２０１３／００２９９２５号。国際公開第ＷＯ２０１４／０８３５６７号、および米国特許第８，５６８，９９８号を参照されたい。例えば、Ｈｅｚａｍ　Ｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｒｅｖ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ　２０１８　Ｊａｎ　２６；２９：９３－９８、Ｇａｏ　Ｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐａｎｃｒｅａｓ　２０１５　Ｊａｎ；４４：１３４－１４３、Ｄｉｎｇ　Ｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１４　Ｊｕｎ　６；２８９：１６０５７－７１、およびＡｍｉｔ　Ｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２０１７　Ｊｕｎ　８；３６：３２３２－３２３９も参照されたい。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＥＴ関連がんである。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、キナーゼ阻害剤等の化学療法剤を含む、追加の療法または別の治療剤と組み合わせて使用される。例えば、第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤または第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、患者は、薬学的組成物の投与前に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは、肺癌（例えば、ＲＥＴ関連肺癌）である。

【０３００】

「転移」という用語は、当該技術分野で既知の用語であり、さらなる腫瘍が原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む対象または患者における原発腫瘍から遠位の部位でのさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）の形成を意味する。

【０３０１】

ＲＥＴ関連がんを有する患者における転移またはさらなる転移を発症する危険性を低下させる方法であって、患者を、ＲＥＴ関連がんを有すると選択、特定、または診断することと、ＲＥＴ関連がんを有すると選択、特定、または診断された患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法も提供される。ＲＥＴ関連がんを有する患者における転移またはさらなる転移を発症する危険性を低下させる方法であって、ＲＥＴ関連がんを有する患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法も提供される。ＲＥＴ関連がんを有する患者における転移またはさらなる転移を発症する危険性の低下は、治療前の患者における転移またはさらなる転移を発症する危険性と比較され得るか、または治療を受けていないか、または異なる治療を受けた同様のまたは同

じＲＥＴ関連がんを有する患者または患者集団と比較され得る。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんは、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するＲＥＴ関連がんである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、患者は、薬学的組成物の投与前に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を投与されている。いくつかの実施形態では、がんは、肺癌（例えば、ＲＥＴ関連肺癌）である。

【０３０２】

「転移を発症する危険性」という語句は、原発腫瘍を有する対象または患者が、さらなる腫瘍が原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む対象または患者における原発腫瘍から遠位の部位でさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）をある設定期間にわたって発症する危険性を意味する。がんを有する対象または患者における転移を発症する危険性を低下させるための方法が本明細書に記載されている。

【０３０３】

「さらなる転移を発症する危険性」という語句は、原発腫瘍と、原発腫瘍から遠位の部位（１つ以上のさらなる腫瘍が原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む）に１つ以上のさらなる腫瘍を有する対象または患者が、原発腫瘍から遠位（さらなる腫瘍が原発腫瘍と同じまたは同様のがん細胞を含む）に１つ以上のさらなる腫瘍を発症するであろう危険性を意味する。さらなる転移を発症する危険性を低下させるための方法が本明細書に記載されている。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、腫瘍における１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の存在が、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する腫瘍の耐性を高める。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異が第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する腫瘍の耐性を高める際に有用な方法が以下に記載されている。例えば、がんを有する対象を治療する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を治療する方法であって、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。

【０３０５】

例えば、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）

アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１

～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３０９】

別の例として、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～

３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することと、第２のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチ

ニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１０】

別の例として、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２の治療剤を単剤療法として、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて投与することであって、第２の治療剤が、クリゾチニブおよびオシメルチニブからなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２の治療剤を単剤療法として、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて投与することであって、第２の治療剤が、クリゾチニブおよびオシメルチニブからなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。上記のいくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんは、肺癌である。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、腫瘍における１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の存在が、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する腫瘍の耐性を高める。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異が第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する腫瘍の耐性を高める際に有用な方法が以下に記載されている。例えば、がんを有する対象を治療する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を治療する方法であって、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物ま

たはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。

【０３１２】

例えば、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナ

ーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－

６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル

）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１６】

別の例として、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１

，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療

するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、（（Ｓ）－４－

（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、２，２，２－トリフルオロ酢酸４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－（５－（３－シアノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－４－カルボキサミド、ビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（２－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（

６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－

３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に

許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２１】

別の例として、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治

療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ

［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン

－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カル

ボニトリル、４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連が

んを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２４】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニ

トリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、第１のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１

－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２６】

別の例として、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－

カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例

５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することであって、第２のＲＥＴ阻害剤が、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド、６－エトキシ－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６

－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）－５－フルオロ－２－メチルベンズアミド、３－クロロ－Ｎ－（１－（５－（３－シアノ－６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－３－メチルブタンアミド、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ヒドロキシ－４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および３－クロロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピコリンアミド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３２７】

本明細書に提供されるいくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡを使用して、特定の療法（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）に対する患者の応答性をモニタリングすることができる。例えば、本明細書に記載の療法（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）での治療の開始前に、生体試料が対象から得られ得、生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルが決定される。この試料は、ベースライン試料とみなされ得る。その後、対象に、本明細書に記載の療法（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）の１回以上の用量が投与され得、循環腫瘍ＤＮＡレベルがモニタリングされ得る（例えば、第１の用量後、第２の用量後、第３の用量後等、または１週間後、２週間後、３週間後、４週間後等）。循環腫瘍ＤＮＡレベルがベースライン試料よりも低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％

の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少等）、これは、療法に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡレベルは、それが計器の検出限界を下回るように減少する。いくつかの実施形態では、患者から得られた生体試料（ｎ）中の循環腫瘍ＤＮＡレベルが、直前に採取された試料（ｎ－１）と比較される。ｎ試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルがｎ－１試料よりも低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少等）、これは、療法に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、循環腫瘍ＤＮＡレベルは、それが計器の検出限界を下回るように減少する。療法に対する応答性の場合、対象に療法の１回以上の用量が投与され得、循環腫瘍ＤＮＡのモニタリングが継続され得る。

【０３２８】

試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルがベースラインよりも高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加等）、これは、療法に対する耐性を示し得る。ｎ試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルがｎ－１試料よりも高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の

増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加等）、これは、療法に対する耐性を示し得る。療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、画像検査、生検、外科手術、または他の診断検査のうちの１つ以上を受け得る。いくつかの実施形態では、療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、ＲＥＴ阻害剤耐性を治療することができる化合物（例えば、本明細書に提供される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を（単剤療法としてまたは以前の療法と組み合わせてのいずれかで）投与され得る。例えば、Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ；７（１２）；１３６８－７０（２０１７）、およびＣａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ；７（１２）；１３９４－４０３（２０１７）を参照されたい。

【０３２９】

本明細書に提供されるいくつかの実施形態では、タンパク質バイオマーカーを使用して、特定の療法（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）に対する患者の応答性をモニタリングすることができる。例えば、本明細書に記載の療法（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）での治療の開始前に、生体試料が対象から得られ得、生体試料中のタンパク質バイオマーカーレベルが決定され得る。この試料は、ベースライン試料とみなされ得る。その後、対象に、本明細書に記載の療法（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）の１回以上の用量が投与され得、タンパク質バイオマーカーレベルがモニタリングされ得る（例えば、第１の用量後、第２の用量後、第３の用量後等、または１週間後、２週間後、３週間後、４週間後等）。タンパク質バイオマーカーレベルがベースライン試料よりも低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少等）、これは、療法に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、タンパク質バイオマーカーレベルは、それが計器の検出限界を下回るように減少する。いくつかの実施形態では、生体患者から

得られた試料（ｎ）中のタンパク質バイオマーカーレベルが、直前に採取された試料（ｎ－１）と比較される。ｎ試料中のタンパク質バイオマーカーレベルがｎ－１試料よりも低い場合（例えば、１％～約９９％の減少、１％～約９５％の減少、１％～約９０％の減少、１％～約８５％の減少、１％～約８０％の減少、１％～約７５％の減少、１％の減少～約７０％の減少、１％の減少～約６５％の減少、１％の減少～約６０％の減少、１％の減少～約５５％の減少、１％の減少～約５０％の減少、１％の減少～約４５％の減少、１％の減少～約４０％の減少、１％の減少～約３５％の減少、１％の減少～約３０％の減少、１％の減少～約２５％の減少、１％の減少～約２０％の減少、１％の減少～約１５％の減少、１％の減少～約１０％の減少、１％～約５％の減少、約５％～約９９％の減少、約１０％～約９９％の減少、約１５％～約９９％の減少、約２０％～約９９％の減少、約２５％～約９９％の減少、約３０％～約９９％の減少、約３５％～約９９％の減少、約４０％～約９９％の減少、約４５％～約９９％の減少、約５０％～約９９％の減少、約５５％～約９９％の減少、約６０％～約９９％の減少、約６５％～約９９％の減少、約７０％～約９９％の減少、約７５％～約９５％の減少、約８０％～約９９％の減少、約９０％の減少～約９９％の減少、約９５％～約９９％の減少、約５％～約１０％の減少、約５％～約２５％の減少、約１０％～約３０％の減少、約２０％～約４０％の減少、約２５％～約５０％の減少、約３５％～約５５％の減少、約４０％～約６０％の減少、約５０％の減少～約７５％の減少、約６０％の減少～約８０％の減少、または約６５％～約８５％の減少等）、これは、療法に対する応答性を示す。いくつかの実施形態では、タンパク質バイオマーカーレベルは、それが計器の検出限界を下回るように減少する。療法に対する応答性の場合、対象に療法の１回以上の用量が投与され得、タンパク質バイオマーカーのモニタリングが継続され得る。

【０３３０】

試料中のタンパク質バイオマーカーレベルがベースラインよりも高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加等）、これは、療法に対する耐性を示し得る。ｎ試料中のタンパク質バイオマーカーレベルがｎ－１試料よりも高い場合（例えば、１％～約９９％の増加、１％～約９５％の増加、１％～約９０％の増加、１％～約８５％の増加、１％～約８０％の増加、１％～約７５％の増加、１％の増加～約７０％の増加、１％の増加～約６５％の増加、１％の増加～約６０％の増加、１％の増加～約５５％の増加、１％の増加～約５０％の増加、１％の増加～約４５％の増加、１％の増加～約４０％の増加、１％の増加～約３５％の増加、１％の増加～約３０％の増加、１％の増加～約２５％の増加、１％の増加～約２０％の増加、１％の増加～約１５％の増加、１％の増加～約１０％の増加、１％～約５％の増加、約５％～約９９％の増加、約１０％～約９９％の増加、約１５％～約９９％の増加、約２０％～約９９％の増加、約２５％～約９９％の増加、約３０％～約９９％の増加、約３５％～約９９％の増加、約４０％～

約９９％の増加、約４５％～約９９％の増加、約５０％～約９９％の増加、約５５％～約９９％の増加、約６０％～約９９％の増加、約６５％～約９９％の増加、約７０％～約９９％の増加、約７５％～約９５％の増加、約８０％～約９９％の増加、約９０％の増加～約９９％の増加、約９５％～約９９％の増加、約５％～約１０％の増加、約５％～約２５％の増加、約１０％～約３０％の増加、約２０％～約４０％の増加、約２５％～約５０％の増加、約３５％～約５５％の増加、約４０％～約６０％の増加、約５０％の増加～約７５％の増加、約６０％の増加～約８０％の増加、または約６５％～約８５％の増加等）、これは、療法に対する耐性を示し得る。療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、画像検査、生検、外科手術、または他の診断検査のうちの１つ以上を受け得る。いくつかの実施形態では、療法に対する耐性が疑われる場合、対象は、ＲＥＴ阻害剤耐性を治療することができる化合物（例えば、本明細書に提供される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を（単剤療法としてまたは以前の療法と組み合わせてのいずれかで）投与され得る。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、１つ以上のタンパク質バイオマーカーがモニタリングされる。モニタリングされる特定のタンパク質バイオマーカーは、がんのタイプに依存し得、当業者によって容易に特定され得る。タンパク質バイオマーカーの非限定的な例としては、ＣＡ　１２５、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、カルシトニン、サイログロブリン、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）、コルチゾール、ＣＡ　１９－９、プロラクチン、肝細胞増殖因子、オステオポンチン、ミエロペルオキシダーゼ、メタロプロテイナーゼ組織阻害剤１、アンジオポイエチン－１（Ａｎｇ－１）、サイトケラチン１９（ＣＫ－１９）、メタロプロテイナーゼ組織阻害剤－１（ＴＩＭＰ－１）、キチナーゼ３様－１（ＹＫＬ－４０）、ガレクチン－３（ＧＡＬ－３）、ＣＹＦＲＡ　２１－１（サイトケラチン）、ＥＰＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＰｒｏＧＲＰ（プロガストリン放出ペプチド）、およびＣＥＡＣＡＭ（癌胎児性抗原）が挙げられる。例えば、Ｃｏｈｅｎ　ＪＤ，Ｌｉ　Ｌ，Ｗａｎｇ　Ｙ，ｅｔ　ａｌ．Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｌｏｃａｌｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｓｕｒｇｉｃａｌｌｙ　ｒｅｓｅｃｔａｂｌｅ　ｃａｎｃｅｒｓ　ｗｉｔｈ　ａ　ｍｕｌｔｉ－ａｎａｌｙｔｅ　ｂｌｏｏｄ　ｔｅｓｔ．Ｓｃｉｅｎｃｅ；Ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ　ｏｎｌｉｎｅ　１８　Ｊａｎｕａｒｙ　２０１８．ｐｉｉ：ｅａａｒ３２４７．ＤＯＩ：１０．１１２６／ｓｃｉｅｎｃｅ．ａａｒ３２４７、Ｆａｗａｚ　Ｍ　Ｍａｋｋｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｓｅｒｕｍ　ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ　ｏｆ　ｐａｐｉｌｌａｒｙ　ｔｈｙｒｏｉｄ　ｃａｎｃｅｒ．Ｊ　Ｏｔｏｌａｒｙｎｇｏｌ　Ｈｅａｄ　Ｎｅｃｋ　Ｓｕｒｇ．２０１３；４２（１）：１６、およびＴａｔｉａｎａ　Ｎ．Ｚａｍａｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｕｒｒｅｎｔ　ａｎｄ　Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ　ｏｆ　Ｌｕｎｇ　Ｃａｎｃｅｒ．Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ）．２０１７　Ｎｏｖ；９（１１）：１５５を参照されたい。いくつかの実施形態では、バイオマーカーには、ＣＥＡ、カルシトニン、サイログロブリン、ＡＣＴＨ、およびコルチゾールのうちの１つ以上が含まれる。いくつかの実施形態では、がんは、甲状腺髄様癌であり、タンパク質バイオマーカーには、ＣＥＡおよびカルシトニンが含まれる。いくつかの実施形態では、がんは、非甲状腺髄様癌であり、タンパク質バイオマーカーには、サイログロブリンが含まれる。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、ＡＣＴＨおよびコルチゾールである（例えば、がんに関連するクッシング病としての患者）。

【０３３２】

対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、（ａ）ＲＥＴ関連がん（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ関連がんのタイプのうちのいずれか）を有すると特定または診断された（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な方法のうちのいずれかを使用してＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された）対象に、第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量を投与することと、（ｂ）ステップ（ａ）の後、対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡレベル

を決定することと、（ｃ）基準循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、本明細書に記載の基準循環腫瘍ＤＮＡレベルのうちのいずれか）と比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、ステップ（ａ）の前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、ステップ（ａ）の前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、閾値循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、同様のＲＥＴ関連がんを有し、かつ同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象集団における平均循環腫瘍ＤＮＡレベル、または同様のＲＥＴ関連がんを有し、同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象における循環腫瘍ＤＮＡレベル）である。これらの方法のいくつかの例では、第１のＲＥＴ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４の群から選択される。

【０３３３】

対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、（ｉ）ＲＥＴ関連がん（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ関連がんのタイプのうちのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な方法のうちのいずれかを使用してＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断され）、（ｉｉ）第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量を以前に投与され、かつ（ｉｉ）第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与後、基準循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の基準循環腫瘍ＤＮＡレベルのうちのいずれか）と比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与前に対象から得られた生体試料（例えば、血液、血漿、または血清を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、閾値循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、同様のＲＥＴ関連がんを有し、かつ同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象集団における平均循環腫瘍ＤＮＡレベル、または同様のＲＥＴ関連がんを有し、同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象における循環腫瘍ＤＮＡレベル）である。これらの方法のいくつかの実施形態では、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される。

【０３３４】

対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、（ａ）ＲＥＴ関連がん（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ関連がんのタイプのうちのいずれか）を有すると特定または診断された対象（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の方法のうちのいずれかを使用してＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象）に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を単剤療法として投与

することと、（ｂ）ステップ（ａ）の後、対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、（ｃ）基準循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な基準循環腫瘍ＤＮＡレベルのうちのいずれか）と比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤もしくは治療（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＥＴ関連がんの追加の治療剤もしくは治療のうちのいずれか）の治療有効量を投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤（例えば、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４の群から選択されるＲＥＴキナーゼ阻害剤である。これらの方法のうちのいずれかのいくつかの例では、追加の治療剤または治療は、放射線療法、化学療法剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な化学療法剤のうちのいずれか）、チェックポイント阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的なチェックポイント阻害剤のうちのいずれか）、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）、および１つ以上の他のキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的なキナーゼ阻害剤のうちのいずれか）のうちの１つ以上を含む。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、ステップ（ａ）の前に対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、閾値循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、同様のＲＥＴ関連がんを有し、かつ同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象集団における平均循環腫瘍ＤＮＡレベル、または同様のＲＥＴ関連がんを有し、同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象における循環腫瘍ＤＮＡレベル）である。

【０３３５】

対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、（ｉ）ＲＥＴ関連がん（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ関連がんのタイプのうちのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の方法のうちのいずれかを使用してＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象）、（ｉｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を単剤療法として以前に投与され、かつ（ｉｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の単剤療法としての投与後、基準循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、本明細書に記載の例示的な基準循環腫瘍ＤＮＡレベルのうちのいずれか）と比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤もしくは治療の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量の単剤療法としての投与前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量の単剤療法としての投与前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、閾値循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、同様のＲＥＴ関連がんを有し、かつ同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象集団における平均循環腫瘍ＤＮＡレベル、または同様のＲＥＴ関連がんを有し、同様のＲＥＴ関連が

ん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象における循環腫瘍ＤＮＡレベル）である。この方法のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤（例えば、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４の群から選択される第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤である。これらの方法のいくつかの実施形態では、追加の治療剤または治療は、放射線療法、化学療法剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な化学療法剤のうちのいずれか）、チェックポイント阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的なチェックポイント阻害剤のうちのいずれか）、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）、および１つ以上の他のキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のキナーゼ阻害剤のうちのいずれか）のうちの１つ以上を含む。

【０３３６】

対象のための治療を選択する方法であって、（ｉ）ＲＥＴ関連がん（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ関連がんのうちのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の方法のうちのいずれかを使用してＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象）、（ｉｉ）第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＥＴキナーゼ阻害剤のうちのいずれか）の１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量を以前に投与され、かつ（ｉｉ）第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与後、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を選択することを含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与前に対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。これらの方法のいくつかの実施形態は、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量の投与前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、閾値循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、同様のＲＥＴ関連がんを有し、かつ同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象集団における平均循環腫瘍ＤＮＡレベル、または同様のＲＥＴ関連がんを有し、同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象における循環腫瘍ＤＮＡレベル）である。いずれかのこれらの方法のいくつかの実施形態では、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４の群から選択される。

【０３３７】

対象のための治療を選択する方法であって、（ｉ）ＲＥＴ関連がん（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＥＴ関連がんのうちのいずれか）を有すると特定または診断され（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の方法のうちのいずれかを使用してＲＥＴ関連がんを有すると診断または特定された対象）、（ｉｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量を以前に単剤療法として投与され、かつ（ｉｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量の投与後、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤もしくは治療の治療有効量を選

択することを含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量の単剤療法としての投与前に対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである。いくつかの実施形態は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量の単剤療法としての投与前に対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することをさらに含む。これらの方法のいくつかの例では、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルは、閾値循環腫瘍ＤＮＡレベル（例えば、同様のＲＥＴ関連がんを有し、かつ同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象集団における平均循環腫瘍ＤＮＡレベル、または同様のＲＥＴ関連がんを有し、同様のＲＥＴ関連がん病期を有するが、有効ではない治療もしくはプラセボを受けているか、または治療的処置を受けていない対象における循環腫瘍ＤＮＡレベル）である。これらの方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤（例えば、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４の群から選択される第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤である。本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、追加の治療剤または治療は、放射線療法、化学療法剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の化学療法剤の例のうちのいずれか）、チェックポイント阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のチェックポイント阻害剤のうちのいずれか）、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）、および１つ以上の他のキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の他のキナーゼ阻害剤のうちのいずれか）のうちの１つ以上を含む。

【０３３８】

対象における治療の有効性を決定する方法であって、（ａ）第１の時点でＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、（ｂ）第１の時点の後および第２の時点の前に、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を含む治療を投与することと、（ｃ）第２の時点で対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、（ｄ）治療が、第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較して低下した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると決定された対象において有効であると特定すること、または治療が、第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると決定された対象において有効ではないと特定することと、を含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、第１の時点と第２の時点は、約１週間～約１年間（例えば、約１週間～約１０ヶ月、約１週間～約８ヶ月、約１週間～約６ヶ月、約１週間～約４ヶ月、約１週間～約３ヶ月、約１週間～約２ヶ月、約１週間～約１ヶ月、または約１週間～約２週間）離れている。

【０３３９】

対象が治療に対する耐性を発症したかを決定する方法であって、（ａ）第１の時点でＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料（例えば、血液、血清、または血漿を含む生体試料）中の第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、（ｂ）第１の時点の後および第２の時点の前に、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上（例えば、２回以上、３回以上、４回以上、５回以上、または１０回以上）の用量を含む治療を投与することと、（ｃ）第２の時点で対象から得られた生体試料中の第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、（ｄ）第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較して低下した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを有する対象が治療に対する耐性を発症していないと決定すること、または第１の循環腫瘍ＤＮＡレベ

ルと比較してほぼ同一のまたは上昇した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを有する対象が治療に対する耐性を発症していると決定することと、を含む、方法も本明細書に提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、第１の時点と第２の時点は、約１週間～約１年間（例えば、約１週間～約１０ヶ月、約１週間～約８ヶ月、約１週間～約６ヶ月、約１週間～約４ヶ月、約１週間～約３ヶ月、約１週間～約２ヶ月、約１週間～約１ヶ月、または約１週間～約２週間）離れている。

【０３４０】

循環腫瘍ＤＮＡを検出するための例示的な方法は、Ｍｏａｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｒｅｓ．Ｈｅｐａｔｏｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ａｐｒｉｌ ４，２０１８、Ｏｕｓｓａｌａｈ ｅｔ ａｌ．，ＥＢｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅ Ｍａｒｃｈ ２８，２０１８、Ｍｏｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．Ａｐｒｉｌ ４，２０１８、Ｓｏｌａｓｓａｏｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｌａｂ．Ｍｅｄ．Ａｐｒｉｌ ７，２０１８、Ａｒｒｉｏｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｏｎｃｏｌ．Ａｐｒｉｌ ５，２０１８、Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｉｒｃ．Ｂｉｏｍａｒｋ．Ｍａｒｃｈ ２５，２０１８、Ａｓｌｉｂｅｋｙａｎ ｅｔ ａｌ．，ＪＡＭＡ Ｃａｒｄｉｏｌ．Ａｐｒｉｌ ４，２０１８、Ｉｓｂｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｔｈｏｒａｃ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｓｕｒｇ．Ｍａｒｃｈ １３，２０１８、Ｂｏｅｃｋｘ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２２，２０１８、Ａｎｕｎｏｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｓｕｒｇ．Ｒｅｓ．Ｍａｒｃｈ ２８，２０１８、Ｔａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ９７（１３）：ｅ０１９７，２０１８、Ｒｅｉｔｈｄｏｒｆ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒａｎｓｌ．Ａｎｄｒｏｌ．Ｕｒｏｌ．６（６）：１０９０－１１１０，２０１７、Ｖｏｌｃｋｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ Ｃａｎｃｅｒ ５７（３）：１２３－１３９，２０１８、およびＬｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｄｉｓ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．２（４）：２２３－２３０，２０１６に記載されている。循環腫瘍ＤＮＡを検出するためのさらなる方法が当該技術分野で既知である。

【０３４１】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、マルチキナーゼ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、マルチキナーゼ阻害剤が、バンデタニブもしくはカボザンチニブまたはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）のマルチキナーゼ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、第１のマルチキナーゼ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、マルチキナーゼ阻害剤が、バンデタニブもしくはカボザンチニブまたはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞

を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）のマルチキナーゼ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、マルチキナーゼ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、マルチキナーゼ阻害剤が、バンデタニブもしくはカボザンチニブまたはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）のマルチキナーゼ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、マルチキナーゼ阻害剤の治療有効量を投与することと、を含み、マルチキナーゼ阻害剤が、バンデタニブもしくはカボザンチニブまたはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）のマルチキナーゼ阻害剤の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３４５】

別の例として、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブを単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容

される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブ）を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブ）を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、バンデタニブまたはカボザンチニブ）を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３４６】

また、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つの

ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法として、または別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法として、または別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法として、または別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される第２のＲＥＴ阻害剤がステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞がＲＥＴ阻害剤耐性突然

変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法としてまたは別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される第２のＲＥＴ阻害剤がステップ（ｄ）で投与される。

【０３４７】

また、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞における少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を検出することと、（ｄ）対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法として、または別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞における少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を検出することと、（ｄ）対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法として、または別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞における表３または表４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を検出することと、（ｄ）対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬

学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法として、または別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される第２のＲＥＴ阻害剤がステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態では、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、実施例１～１０、実施例１１～２０、実施例２１～３０、実施例３１～４０、実施例４１～５０、実施例５１～６０、実施例６１～７０、実施例７１～７９から選択される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞におけるＲＥＴ阻害剤耐性突然変異Ｖ８０４Ｍ、Ｇ８１０Ｓ、またはＧ８１０Ｒを検出することと、（ｄ）対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を単剤療法として、または別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）もしくは抗がん療法（例えば、外科手術もしくは放射線）と併せて投与することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ＲＸＤＸ－１０５（アゲラフェニブ）、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ－６６７（（１Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－メトキシ－４－（４－メチル－６－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＤＳ－５０１０、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、およびＮＭＳ－Ｅ６６８からなる群から選択される第２のＲＥＴ阻害剤がステップ（ｄ）で投与される。

【０３４８】

肺癌の治療を必要とする患者における肺癌を治療するための方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、クリゾチニブ、オシメルチニブ、またはそれらの任意の組み合わせの治療有効量を投与することを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、肺癌は、ＲＥＴ関連がんである。例えば、本方法は、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することとを含み得る。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異（例えば、ＭＥＴ遺伝子増幅等のＭＥＴ調節不全）を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、クリゾチニブである第２の治療剤を単剤療法として、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的

に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかのかかる実施形態では、本方法は、（ａ）対象由来の試料中の表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することとを含む。さらなる実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異（例えば、ＭＥＴ遺伝子増幅等のＭＥＴ調節不全）を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、クリゾチニブである第２の治療剤を単剤療法として、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、肺癌は、ＥＧＦＲ関連がんである。例えば、本方法は、（ａ）対象由来の試料中のＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、オシメルチニブ）の治療有効量を投与することとを含み得る。いくつかの実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＲＥＴ遺伝子融合）を有するかを決定することと、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＲＥＴ遺伝子融合）を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、またはＥＧＦＲ阻害剤（例えば、オシメルチニブ）と併せて投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＲＥＴ遺伝子融合）を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）のＥＧＦＲ阻害剤（例えば、オシメルチニブ）の追加用量を投与することとをさらに含む。いくつかのかかる実施形態では、本方法は、（ａ）対象由来の試料中のＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、オシメルチニブの治療有効量を投与することとを含む。さらなる実施形態では、本方法は、（（ｂ）の後に）（ｃ）対象から得られた試料中のがん細胞が表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入を有するかを決定することと、（ｄ）対象が表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法として、またはオシメルチニブと併せて投与すること、または（ｅ）対象が表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質点突然変異／挿入を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ｂ）のオシメルチニブの追加用量を投与することとをさらに含む。

【０３５１】

本明細書で使用される「ＥＧＦＲ関連がん」という用語は、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するか、またはそれを有するがんを指す。

【０３５２】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲ

ＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると特定された対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することを含む、方法も提供される。第１のＲＥＴ阻害剤を単剤療法として含まない治療のためにがんを有する対象を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む治療のために特定された対象を選択することと、を含む、方法も提供される。第１のＲＥＴ阻害剤を単剤療法として含まない治療のためにがんを有する対象を選択する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を選択することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。

【０３５３】

がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）を有する対象が第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療に対する陽性応答を示す可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象が第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療に対する陽性応答を示す可能性の低下（すなわち、陰性応答を示す可能性の増大）を有すると決定することと、を含む、方法も提供される。がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）を有する対象が第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療に対する陽性応答を示す可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有しない対象が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象と比較して第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療に対する陽性応答を示す可能性の増大を有すると決定することとを含む、方法も提供される。がんを有する対象における第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する対象から得られた試料中にがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いと決定することと、を含む、方法も提供される。がんを有する対象における第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療の有効性を予測する方法であって、第１のＲＥＴ阻害剤での単剤療法としての治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する対象から得られた試料中にがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いと決定することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。

【０３５４】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量

を対象にある期間にわたって投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｃ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象にステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が投与される場合、対象は、別の抗がん剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）も投与され得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。

【０３５５】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を対象にある期間にわたって投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｃ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象にステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が投与される場合、対象は、別の抗がん剤も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法である。

【０３５６】

がん（例えば、ＲＥＴ関連がん）を有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象に、

対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が投与される場合、対象は、別の抗がん剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。ステップ（ｂ）のいくつかの実施形態では、別の抗がん剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０３５７】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象に、対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が投与される場合、対象は、別の抗がん剤も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法である。（ｂ）のいくつかの実施形態では、別の抗がん剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＲＥＴ関連がんは、別の遺伝子、別のタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全とともに対象に発症し得る。

【０３５９】

例えば、ＲＥＴ融合を呈するＲＥＴ関連がんは、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子、ＰＩＫ３ＣＡタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＫＲＡＳ遺伝子、ＫＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＥＧＦＲ遺伝子の増幅）；ＦＧＦＲ２遺伝子、ＦＧＦＲ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＦＧＦＲ２遺伝子またはＦＧＦＲ２タンパク質の融合）；ＣＤＫ４遺伝子、ＣＤＫ４タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、

ＣＤＫ４遺伝子の増幅）；ｍＴＯＲ遺伝子、ｍＴＯＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子、ＣＤＫＮ２Ａタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子またはＣＤＫＮ２Ａタンパク質の欠失）；ＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子、ＣＤＫＮ２Ｂタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＣＤＫＮ２Ｂ遺伝子またはＣＤＫＮ２Ｂタンパク質の欠失）；ＮＦ１遺伝子、ＮＦ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＭＹＣ遺伝子、ＭＹＣタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＭＹＣ遺伝子の増幅）；ＭＤＭ２遺伝子、ＭＤＭ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＭＤＭ２遺伝子の増幅）；ＧＮＡＳ遺伝子、ＧＮＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＢＲＣＡ２遺伝子、ＢＲＣＡ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＨＭＴ２遺伝子、ＥＨＭＴ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＳＯＳ１遺伝子、ＳＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のうちの１つ以上とともに対象に発症し得る。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子および／またはＲＥＴタンパク質の突然変異を呈するＲＥＴ関連がんは、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子、ＰＩＫ３ＣＡタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＫＲＡＳ遺伝子、ＫＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全；ＦＧＦＲ１遺伝子、ＦＧＦＲ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＦＧＦＲ１遺伝子の増幅）；ＦＧＦＲ２遺伝子、ＦＧＦＲ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＦＧＦＲ２遺伝子の増幅）；ＦＧＦＲ３遺伝子、ＦＧＦＲ３タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＦＧＦＲ３遺伝子またはＦＧＦＲ３タンパク質の融合）；ＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２とも呼ばれる）遺伝子、ＥＲＢＢ２タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、ＥＲＢＢ２遺伝子の増幅）；およびＫＩＴ遺伝子、ＫＩＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全のうちの１つ以上とともに対象に発症し得る。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、ＲＥＴ遺伝子の増幅を呈するＲＥＴ関連がんは、１つ以上の追加のキナーゼ増幅とともに患者に発症し得る。例えば、ＦＧＦＲ１遺伝子の増幅、ＦＧＦＲ２遺伝子の増幅、ＦＧＦＲ３遺伝子の増幅、ＦＧＦＲ４遺伝子の増幅、ＣＤＫ４遺伝子の増幅、およびＣＤＫ６遺伝子の増幅である。

【０３６２】

本明細書に記載のＲＥＴ関連がんが別のキナーゼの調節不全とともに対象に発症し得るいくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、他のキナーゼの調節不全を標的および／または治療する追加の治療剤の投与をさらに含み得る。例えば、ＲＥＴ関連がんの治療を必要とする対象におけるＲＥＴ関連がんを治療するための方法であって、（ａ）対象由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出することと、（ｂ）対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、（ｃ）対象由来の試料中の別のキナーゼの調節不全を検出することと、（ｄ）対象に、他のキナーゼの調節不全を標的および／または治療する治療剤を投与することとをさらに含む。いくつかの実施

形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、同時発生的に、順次、または連続して行われる。いくつかの実施形態では、検出するステップ（ａ）および（ｃ）は、同時にまたは任意の順序で順次行われ得る。

【０３６３】

他のキナーゼの調節不全を標的および／または治療する追加の治療剤には、他のキナーゼの任意の既知の阻害剤が含まれ得る。かかる阻害剤の例は、以下のとおりである。

【０３６４】

例示的なＰＡＲＰ阻害剤には、３－アミノベンズアミド（ＩＮＯ－１００１）、５－アミノイソキノリン、ＡＢＴ４７２、ＡＢＴ７６７、ＡＧ１４０３６１、ＡＧ１４０３２、ＡＮＧ２８６４、ＡＮＧ３１８６、ＡＺＤ２２８１、ＡＺＤ２４６１、ＢＧＰ－１５、ＢＳＩ１０１、ＢＳＩ４０１、ＣＥＰ６８００、ＣＥＰ８９８３、ＣＫ１０２、ＣＥＰ９７２２（ＣＥＰ８９８３のプロドラッグ）、ＣＰＨ１０２を伴うＣＰＨ１０１、ＤＲ２３１３、Ｅ７０１６（ＧＰＩ－２１０１６）、Ｅ７４４９、ＧＰ１６１５０、ＩＭＰ４２９７、ＩＭＰ０４１４９、ＩＮＯ１００２、ＩＮＯ１００３、ＪＰＩ２８３、ＪＰＩ２８９、ＫＵ０６８７、ＫＵ５８９４８、ニラパリブ（ＭＫ－４８２７）、ＮＴ１２５、オラパリブ（ＡＺＤ２２８１）、ＯＮＯ－１９２４Ｈ、ＯＮＯ２２３１、パミパリブ（ＢＧＢ－２９０）、ＰＪ－３４、ルカパリブ（ＡＧ０１４６９９）、ＳＣ１０９１４、ＳＯＭＣＬ９１１２、タラゾパリブ（ＢＭＮ－６７３）、およびベリパリブ（ＡＢＴ－８８８）が挙げられる。

【０３６５】

例示的なＣＤＫ４／６阻害剤には、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）、アベマシクリブ（ＬＹ２８３５２１９）、リボシクリブ（ＬＥＥ０１１）、トリラシクリブ（Ｇ１Ｔ２８）、ボルシクリブ、およびＧ１Ｔ３８が挙げられる。

【０３６６】

例示的なＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２／ｎｅｕ）阻害剤には、アファチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ（ＰＦ－００２９９８０４）、ＤＳ８２０１－ａ、エルロンチニブ、ゲフィチニブ、ＫＵ００４、ラパチニブ、ニトシル酸ラプチニブジ、ＭＭ－１１１、ムブリチニブ（ＴＡＫ－１６５）、ネラチニブ、ピロチニブ（ＨＴＩ－１００１）、ツカチニブ（ＯＮＴ－３８０、ＡＲＲＹ－３８０）、７Ｃ３、セツキシマブ、ＨＥＲ２－ＢｓＡｂ、ヘルシンツズマブ、マルゲツキシマブ、ＭＩ１３０００４、ＮｅｕＶａｘ、パイツムマブ、ペルツズマブ、ＳＹＤ９８５、トラスツズマブ、およびトラスツズマブエムタンシンが挙げられる。

【０３６７】

例示的な増幅ＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２／ｎｅｕ）阻害剤には、ダコミチニブ（ＰＦ－００２９９８０４）、ラパチニブ、ネラチニブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、およびトラスツズマブエムタンシンが挙げられる。

【０３６８】

例示的なＥＧＦＲ阻害剤には、ＡＣ００１０、アファチニブ、ＡＰ２６１１３、ＡＳＰ８２７３、アバチニブ、アビチニブ、ＡＺＤ３７５９、ＢＭＳ－６９０５１４、ブリガチニブ、カネルチニブ、Ｃａｐ－７０１、ＣＨＭＦＬ－ＥＧＦＲ－２０２、ＣＵＤＣ－１０１、ダコミチニブ、ＥＡＩ０４５、ＥＧＦ８１６、エルロンチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ＧＮＳ－１４８１、ＧＮＳ－１４８６、Ｇｏ９７６、ＨＳ－１０２９６、イコチニブ、ＫＵ００４、ラパチニブ、ナザルチニブ、ネラチニブ、オルムチニブ（ＨＭ６１７１３、ＢＩ　１４８２６９４）、オシメルチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、ペリチニブ、ＰＦ－０６７４７７７５、ＰＫＣ４１２、ピロチニブ（ＨＴＩ－１００１）、ロシレンチニブ、バンデタニブ、バルリチニブ、ＸＬ６４７、７Ｃ３、セツキシマブ、デパツキシズマブマフォドチン（ＡＢＴ－４１４）、マツズマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、およびザルツムマブが挙げられる。

【０３６９】

例示的な野生型ＥＧＦＲ阻害剤には、アファチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、カネルチニ

ブ、ＣＵＤＣ－１０１、ダコミチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、ペリチニブ、バンデタニブ、バルリチニブ、ＸＬ６４７、セツキシマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、およびザルツムマブが挙げられる。

【０３７０】

例示的な突然変異ＥＧＦＲ阻害剤には、ＡＣ００１０、アファチニブ、ＡＰ２６１１３、ＡＳＰ８２７３、アバチニブ、アビチニブ、ＡＺＤ３７５９、ＢＭＳ－６９０５１４、ブリガチニブ、カネルチニブ、Ｃａｐ－７０１、ＣＨＭＦＬ－ＥＧＦＲ－２０２、ＣＵＤＣ－１０１、ダコミチニブ、ＥＡＩ０４５、ＥＧＦ８１６、ＧＮＳ－１４８１、ＧＮＳ－１４８６、Ｇｏ６９７６、ＨＳ－１０２９６、イコチニブ、ナザルチニブ、ネラチニブ、オルムチニブ（ＨＭ６１７１３、ＢＩ　１４８２６９４）、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、ＰＦ－０６７４７７７５、ＰＫＣ４１２、ロシレンチニブ、バンデタニブ、バルリチニブ、およびセツキシマブが挙げられる。

【０３７１】

例示的な増幅ＥＧＦＲ阻害剤は、デパツキシズマブマフォドチン（ＡＢＴ－４１４）である。

【０３７２】

例示的なＦＧＦＲ阻害剤には、ＡＳＰ５８７８、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ＢＬＵ９９３１、ブリバチニブ、セジラニブ、ＤＥＢＩＯ１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、ドビチニブ（ＣＨＩＲ２５８）、Ｅ７０９０、ＥＮＭＤ－２０７６、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６２９３）、ＦＧＦ　４０１、ＦＩＩＮ－１、ＦＲＩＮ－１、ＩＮＣＢ０５４８２８、Ｌ１６Ｈ５０、レンバチニブ、ルシタニブ、ＬＹ２８７４４５５、ニンテダニブ、ＮＰ６０３、オランチニブ（ＳＵ６６６８）、パゾパニブ、ＰＢＩ０５２０４、ＰＤ１７３０７４、ポナチニブ、ＰＲＮ１３７１、レゴラフェニブ、ロガラチニブ（ＢＡＹ－１１６３８７７）、Ｓ４９０７６、ＳＯＭＣＬ－０８５、ＳＵ５４０２、スニチニブ、ＴＡＳ－１２０、ＦＰ－１０３９、ＧＡＬ－Ｆ２、ＧＡＬ－ＦＲ２１、ＧＡＬ－ＦＲ２２、ＧＡＬ－ＦＲ２３、ＧＰ３６９、ｈＬＤ１．ｖｂ、ＬＤ１、ＭＦＧＲ１８７７Ｓ、ＭＭ－１６１、ＰＲＯ－００１、およびＲ３Ｍａｂが挙げられる。

【０３７３】

例示的なＦＧＦＲ融合阻害剤には、ＢＧＪ３９８、ＤＥＢＩＯ１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、Ｅ７０９０、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６２９３）、ルシタニブ、およびＴＡＳ－１２０が挙げられる。

【０３７４】

例示的なＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、およびＦＧＦＲ３阻害剤には、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ＤＥＢＩＯ１３４７、Ｅ７０９０、ＩＮＣＢ０５４８２８、Ｓ４９０７６、ＳＯＭＣＬ－０８５、およびＴＡＳ－１２０が挙げられる。

【０３７５】

例示的なＦＧＦ４阻害剤には、ＢＬＵ－５５４、ＢＬＵ９９３１、ＮＶＰ－ＦＧＦ４０１、およびｈＬＤ１．ｖｂが挙げられる。

【０３７６】

例示的な増幅ＦＧＦＲ１阻害剤には、ＡＺＤ４５４７、ＢＧＪ３９８、ＤＥＢＩＯ１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６２９３）、ＩＮＣＢ０５４８２８、およびルシタニブが挙げられる。

【０３７７】

例示的な増幅ＦＧＦＲ２阻害剤には、ＡＺＤ４５４７、ＤＥＢＩＯ１３４７、デラザンチニブ（ＡＲＱ－０８７）、ルシタニブ、レゴラフェニブ、およびＴＡＳ－１２０が挙げられる。

【０３７８】

例示的な増幅ＦＧＦＲ３阻害剤は、ＡＺＤ４５４７である。

【０３７９】

例示的なＭＥＫ阻害剤には、ＡＺＤ８３３０（ＡＲＲＹ－４２４７０４）、ＡＺＤ６２４

４（ＡＲＲＹ－１４２８６６）、ＢＩ－８４７３２５、ビニメチニブ、ＢＩＸ０２１８８、ＢＩＸ０２１８９、ＣＨ４９８７６５５、ＣＨ５１２６７６６、ＣＩ－１０４０、コベメチニブ（ＧＤＣ－０９７３）、ＥＢＩ－１０５１、Ｇ－５７３、Ｇ８９３５、ＧＤＣ－０６２３、ミリセチン、ノビレチン、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ１８４１６１、ＰＤ３１８０８８、ＰＤ９８０５９、ＰＤ３３４５８１、ピマセルチブ（ＡＳ－７０３０２６）、リファメチニブ（ＲＤＥＡ１１９、ＢＡＹ　８６９７６６）、セルメチニブ（ＡＺＤ６２４４）、ＳＬ－３２７、ＴＡＫ－７３３、トラメチニブ、およびＵ０１２６が挙げられる。

【０３８０】

例示的なＫＲＡＳ阻害剤には、０３７５－０６０４、共有結合性キナゾリン系スイッチＩＩポケット（ＳＩＩＰ）化合物、ＡＲＳ－１６２０、ＡＺＤ４７８５、およびＬＰ１が挙げられる。

【０３８１】

例示的なＰＩ３Ｋ阻害剤には、３－メチルアデニン、Ａ６６、アルペリシブ（ＢＹＬ７１９）、ＡＭＧ３１９、アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０４８５０、ＡＳ－６０５２４０、ＡＺＤ６８４２、ＡＺＤ８１８６、ＡＺＤ８８３５、ＢＧＴ２２６（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）、ブパルリシブ（ＢＫＭ１２０）、ＣＡＹ１０５０５、ＣＨ５１３２７９９、コパンリシブ（ＢＡＹ　８０－６９４６）、ＣＵＤＣ－９０７、ＣＺＣ２４８３２、ダクトリシブ（ＢＥＺ２３５、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）、ＤＳ７４２３、デュベリシブ（ＩＰＩ－１４５、ＩＮＫ１１９７）、ＧＤＣ－００３２、ＧＤＣ－００８４、ＧＤＣ－０３２６、ゲダトリシブ（ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５５８７）、ＧＮＥ－３１７、ＧＳ－９８２０、ＧＳＫ１０５９６１５、ＧＳＫ２２９２７６７、ＧＳＫ２６３６７７１、ＨＳ－１７３、ＩＣ－８７１１４、イデラリシブ（ＣＡＬ－１０１、ＧＳ－１１０１）、ＩＰＩ－１４５、ＩＰＩ－３０６３、ＩＰＩ－５４９、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３０２３４１４、ネミラリシブ（ＧＳＫ２２６９５５７）、オミパリシブ（ＧＳＫ２１２６４５８、ＧＳＫ４５８）、ＰＦ－０４６９１５０２、ＰＦ－４９８９２１６、ＰＩ－１０３、ＰＩ－３０６５、ピクチリシブ（ＧＤＣ－０９４１）、ＰＩＫ－２９３、ＰＩＫ－２９４、ＰＩＫ－７５、ＰＩＫ－９０、ＰＩＫ－９３、ＰＩＫ－ＩＩＩ、ピララリシブ（ＸＬ１４７）、ＰＫＩ－５８７、ＰＰ－１１０、ＰＱＲ３０９、ＰＱＲ３０９、ＰＷ－１２、ＰＸ－８６６、ケルセチン、Ｓ１４１６１、ＳＡＲ２４５４０９（ＸＬ７６５）、ＳＡＲ２６０３０１、ＳＡＲ４０５、セラベリシブ（ＩＮＫ－１１１７、ＭＬＮ－１１１７、ＴＡＫ－１１１７）、ＳＦ－１１２６、ＳＦ－２５２３、ＳＮ３２９７６、タセリシブ（ＧＤＣ－００３２）、ＴＢ１０１１１０、ＴＧ１００－１１５、ＴＧ１００－７１３、ＴＧＲ－１２０２、ＴＧＸ－２２１、ウムブラリシブ（ＴＧＲ－１２０２）、ボクスタリシブ（ＸＬ７６５、ＳＡＲ２４５４０９）、ＶＰＳ３４－ＩＮ１、ＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３）、ＷＪＤ００８、ワートマニン、およびＺＳＴＫ４７４が挙げられる。

【０３８２】

例示的なＫＩＴ阻害剤には、ＡＭＧ　７０６、アムバチニブ（ＭＰ－４７０）、ＡＰｃＫ１１０、アキシチニブ（ＡＧ－０１３７３６）、ＡＺＤ２９３２、ダサチニブ（ＢＭＳ－３５４８２５）、ドビチニブ（ＴＫＩ－２５８、ＣＨＩＲ－２５８）、ＥＸＥＬ－０８６２、イマチニブ、ＫＩ－３２８、マシチニブ（ＡＢ１０１０）、ミドスタウリン、ＭＬＮ５１８、モテサニブ、Ｎ３－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ１－（２－シクロペンチルエチル）－４－メチルイソフタルアミド、ニロチニブ、ＯＳＩ－９３０、パゾパニブ（ＧＷ７８６０３４）、ペキシダルチニブ（ＰＬＸ３３９７）、ＰＫＣ４１２、ＰＬＸ６４７、ＰＰ１、キザルチニブ（ＡＣ２２０）、レゴラフェニブ（ＢＡＹ　７３－４５０６）、セマキシニブ（ＳＵ　５４１６）、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、ソラフェニブ、ＳＴＩ５７１、ＳＵ１１２４８、ＳＵ９５２９、スニチニブ、テラチニブ、チボザニブ（ＡＶ－９５１）、チルホスチンＡＧ　１２９６、ＶＸ－３２２、およびＷＢＺ＿４が挙げられる。

【０３８３】

例示的なＭＤＭ２阻害剤には、（－）－パルテノリド、ＡＬＲＮ６９２４、ＡＭ－８５５３、ＡＭＧ２３２、ＣＧＭ－０９７、ＤＳ－３０３２ｂ、ＧＥＭ２４０、ＨＤＭ２０１、ＨＬＩ９８、イダサヌトリン（ＲＧ－７３３８）、ＪａｐＡ、ＭＩ－２１９、ＭＩ－２１９、ＭＩ－３１９、ＭＩ－７７３０１（ＳＡＲ４０５８３８）、ＭＫ４８２８、ＭＫ－８２４２、ＭＸ６９、ＮＳＣ　２０７８９５（ＸＩ－００６）、Ｎｕｔｌｉｎ－３、Ｎｕｔｌｉｎ－３ａ、Ｎｕｔｌｉｎ－３ｂ、ＮＶＰ－ＣＦＣ２１８、ＮＶＰ－ＣＧＭ０９７、ＰＸｎ７２７／８２２、ＲＧ７１１２、ＲＯ２４６８、ＲＯ５３５３、ＲＯ５５０３７８１、セルデメタン（ＪＮＪ－２６８５４１６５）、ＳＰ－１４１、およびＹＨ２３９－ＥＥが挙げられる。

【０３８４】

例示的な増幅ＭＤＭ２阻害剤には、ＡＭ－８５５３、ＡＭＧ２３２、ＤＳ－３０３２ｂ、ＭＩ－７７３０１（ＳＡＲ４０５８３８）、ＮＳＣ　２０７８９５（ＸＩ－００６）、Ｎｕｔｌｉｎ－３ａ、ＮＶＰ－ＣＦＣ２１８、ＮＶＰ－ＣＧＭ０９７、およびＲＧ７１１２が挙げられる。

【０３８５】

例示的なＭＥＴ阻害剤には、（－）－オレオカンタル、ＡＢＢＶ－３９９、ＡＭＧ－２０８、ＡＭＧ－３３７、ＡＭＧ－４５８、ＢＡＹ－８５３４７４、ＢＭＳ－７５４８０７、ＢＭＳ－７７７６０７、ＢＭＳ－７９４８３３、カボザンチニブ（ＸＬ１８４、ＢＭＳ－９０７３５１）、カプマチニブ（ＩＮＣＢ２８０６０）、クリゾチニブ（ＰＦ－０２３４１０６６）、ＤＥ６０５、フォレチニブ（ＧＳＫ１３６３０８９、ＸＬ８８０）、グレサチニブ（ＭＧＣＤ２６５）、ゴルバチニブ（Ｅ７０５０）、ＩＮＣＢ０２８０６０、ＪＮＪ－３８８７７６０５、ＫＲＣ－４０８、メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）、ＭＫ－２４６１、ＭＫ８０３３、ＮＰＳ－１０３４、ＮＶＰ－ＢＶＵ９７２、ＰＦ－０４２１７９０３、ＰＨＡ－６６５７５２、Ｓ４９０７６、サボリチニブ（ＡＺＤ６０９４、ＨＭＰＬ－５０４）、ＳＧＸ－５２３、ＳＵ１１２７４、ＴＡＳ－１１５、テポチニブ（ＥＭＤ１２１４０６３、ＭＳＣ２１５６１１９Ｊ）、ボリチニブ、ＣＥ－３５５６２１、およびオナルツズマブが挙げられる。

【０３８６】

例示的なｍＴＯＲ阻害剤には、アントラシマイシン、アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）、ＡＺＤ－８０５５、ＢＧＴ２２６（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）、ＣＣ－２２３、ＣＺ４１５、ダクトリシブ（ＢＥＺ２３５、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）、ＤＳ７４２３、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ＧＤＣ－００８４、ＧＤＣ－０３４９、ゲダトリシブ（ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５５８７）、ＧＳＫ１０５９６１５、ＩＮＫ１２８、ＫＵ－００６３７９４、ＬＹ３０２３４１４、ＭＬＮ０１２８、オミパリシブ（ＧＳＫ２１２６４５８、ＧＳＫ４５８）、ＯＳＩ－０２７、ＯＳＵ－５３、パロミド５２９（Ｐ５２９）、ＰＦ－０４６９１５０２、ＰＩ－１０３、ＰＫＩ－５８７、ＰＰ２４２、ＰＱＲ３０９、リダファロリムス（ＡＰ－２３５７３）、サパニゼルチブ（ＩＮＫ　１２８、ＭＬＮ０１２８）、ＳＡＲ２４５４０９（ＸＬ７６５）、ＳＦ－１１２６、ＳＦ２５２３、シロリムス（ラパマイシン）、ＳＮ３２９７６、ＴＡＫ２２８、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９、ＮＳＣ　６８３８６４）、トリン１、トリン２、トルキニブ（ＰＰ２４２）、ウミロリムス、ビスツセルチブ（ＡＺＤ２０１４）、ボクスタリシブ（ＸＬ７６５、ＳＡＲ２４５４０９）、ＶＳ－５５８４、ＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３）、ＷＡＹ－６００、ＷＹＥ－１２５１３２（ＷＹＥ－１３２）、ＷＹＥ－３５４、ＷＹＥ－６８７、ＸＬ３８８、およびゾタロリムス（ＡＢＴ－５７８）が挙げられる。

【０３８７】

例示的なＭＹＣ阻害剤には、１００５８－Ｆ４、１００７４－Ｇ５、およびＫＳＩ－３７１６が挙げられる。

【０３８８】

例示的なＥＨＭＴ２阻害剤には、２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－６－メトキシ－７－（３－（ピロリジン

－１－イル）プロポキシ）キナゾリン－４－アミン、２－（４－イソプロピル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－Ｎ－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－６－メトキシ－７－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）キナゾリン－４－アミン、Ａ－３６６、ＢＩＸ－０１２９４（ＢＩＸ）、ＢＩＸ－０１３３８、ＢＲＤ４７７０、ＤＣＧ０６６、ＥＺＭ８２６６、Ｎ－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－６－メトキシ－２－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）－７－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）キナゾリン－４－アミン、ＵＮＣ０２２４、ＵＮＣ０３２１、ＵＮＣ０６３１、ＵＮＣ０６３８（２－シクロヘキシル－６－メトキシ－Ｎ－［１－（１－メチルエチル）－４－ピペリジニル］－７－［３－（１－ピロリジニル）プロポキシ］－４－キナゾリンアミン）、ＵＮＣ０６４２（２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジニル）－６－メトキシ－Ｎ－［１－（１－メチルエチル）－４－ピペリジニル］－７－［３－（１－ピロリジニル）プロポキシ］－４－キナゾリンアミン）、およびＵＮＣ０６４６が挙げられる。ＥＨＭＴ２阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０３８９】

例示的なＳＯＳ１阻害剤には、参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ公開第ＷＯ２０１８／１１５３８０号に開示されるものが上げられる。ＳＯＳ１阻害剤の他の例が当該技術分野で既知である。

【０３９０】

「キナーゼ遺伝子、キナーゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型キナーゼタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むタンパク質の発現をもたらすキナーゼ遺伝子の突然変異、野生型キナーゼタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するキナーゼタンパク質の発現をもたらすキナーゼ遺伝子の突然変異、野生型キナーゼタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するキナーゼタンパク質の発現をもたらすキナーゼ遺伝子の突然変異、細胞中のキナーゼタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のキナーゼタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型キナーゼタンパク質と比較してタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するキナーゼタンパク質をもたらすｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞における野生型キナーゼタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、キナーゼ遺伝子、キナーゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないキナーゼ遺伝子によってコードされるキナーゼタンパク質と比較して増加した活性を有するキナーゼタンパク質をコードするキナーゼ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、キナーゼ遺伝子、キナーゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むキナーゼタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、一次タンパク質ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、キナーゼ遺伝子、キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるキナーゼ遺伝子の異なる遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。いくつかのかかる実施形態では、キナーゼは、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＣＤＫ４、ＥＧＦＲ、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＨＥＲ２、ＫＩＴ、ＭＥＫ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＩＫ３ＣＡ、ＲＡＦ、およびＲＯＳ１からなる群から選択される。

【０３９１】

「非キナーゼ遺伝子、非キナーゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、非キナーゼタンパク質ドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色

体転座、野生型タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含む非キナーゼタンパク質の発現をもたらす非キナーゼ遺伝子の突然変異、野生型非キナーゼタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有する非キナーゼタンパク質の発現をもたらす非キナーゼ遺伝子の突然変異、野生型非キナーゼタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有する非キナーゼタンパク質の発現をもたらす遺伝子の突然変異、細胞中の非キナーゼタンパク質レベルの変化をもたらす遺伝子重複、または細胞中の非キナーゼタンパク質レベルの変化をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型非キナーゼタンパク質と比較して非キナーゼタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有する非キナーゼタンパク質をもたらすｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞における野生型非キナーゼタンパク質の発現の変化（例えば、レベルの変化）を指す。いくつかの実施形態では、細胞中の非キナーゼタンパク質レベルの変化は、細胞中の非キナーゼタンパク質レベルの増加であり得る。例えば、非キナーゼ癌遺伝子の調節不全は、細胞中の発がん性非キナーゼタンパク質レベルの増加をもたらし得る。いくつかの実施形態では、細胞中の非キナーゼタンパク質レベルの変化は、細胞中の非キナーゼタンパク質レベルの減少であり得る。例えば、腫瘍サプレッサーの調節不全は、細胞中の腫瘍サプレッサータンパク質レベルの減少をもたらし得る。別の例として、非キナーゼ遺伝子、非キナーゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まない非キナーゼ遺伝子によってコードされる非キナーゼタンパク質と比較して増加した活性を有する非キナーゼタンパク質をコードする非キナーゼ遺伝子の突然変異であり得る。別の例として、非キナーゼ遺伝子、非キナーゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まない非キナーゼ遺伝子によってコードされる非キナーゼタンパク質と比較して減少した活性を有する非キナーゼタンパク質をコードする非キナーゼ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、非キナーゼ遺伝子、非キナーゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、非キナーゼタンパク質第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、一次タンパク質ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座であり得る。いくつかの例では、非キナーゼ遺伝子、非キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、ある非キナーゼ遺伝子の異なる遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。いくつかのかかる実施形態では、非キナーゼは、アロマターゼ、ＢＲＣＡ２、ＣＤＫ２ＮＢ、ＣＤＫＮ２Ａ、ＥＨＭＴ２、ＧＮＡＳ、ＭＤＭ２、Ｍｙｃ、ＮＦ１、ＲＡＳ（例えば、ＫＲＡＳ）、およびＳＯＳ１からなる群から選択され得る。

【０３９２】

マルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）または標的特異的阻害剤（例えば、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、またはＲＡＳ阻害剤）でのがんを有する患者の治療は、がんにおけるＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全、および／またはＲＥＴ阻害剤に対する耐性をもたらし得る。例えば、Ｂｈｉｎｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ ８：２７１５５－２７１６５，２０１７、Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｙｏｎｓｅｉ Ｍｅｄ．Ｊ．５８：９－１８，２０１７、およびＬｏｐｅｚ－Ｄｅｌｉｓｌｅ ｅｔ ａｌ．，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓ４１３８８－０１７－００３９－５，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２０１８を参照されたい。

【０３９３】

マルチキナーゼ阻害剤もしくは標的特異的阻害剤（例えば、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、またはＲＡＳ阻害剤）と組み合わせたＲＥＴ阻害剤でのがんを有する患者の治療は、ＲＥＴ阻害剤での単剤療法としてのまたはマルチキナーゼ阻害剤もしくは

標的特異的阻害剤での単剤療法としての同じ患者または同様の患者の治療と比較して増加した治療有効性を有し得る。例えば、Ｔａｎｇ ｅｔ ａｌ．，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｍｏｄｐａｔｈｏｌ．２０１７．１０９，Ｍｏｄ．Ｐａｔｈｏｌ．２０１７、Ａｎｄｒｅｕｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ ７：８０５４３－８０５５３，２０１７、Ｎｅｌｓｏｎ－Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．１６：１６２３－１６３３，２０１７、およびＫａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２３：１９８８－１９９７，２０１７を参照されたい。

【０３９４】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有し、かつマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）または標的特異的阻害剤（例えば、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、またはＲＡＳ阻害剤）を（例えば、単剤療法として）以前に投与された患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効用量を単剤療法として投与するか、または（ｉｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効用量と、以前に投与されたＭＫＩまたは以前に投与された標的特異的阻害剤の治療有効用量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０３９５】

ＭＫＩまたは標的特異的阻害剤（例えば、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、またはＲＡＳ阻害剤）を（例えば、単剤療法として）以前に投与されたがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効用量を単剤療法として投与するか、または（ｉｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効用量と、以前に投与されたＭＫＩまたは以前に投与された標的特異的阻害剤の治療有効用量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０３９６】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、ＭＫＩまたは標的特異的阻害剤（例えば、ＢＲＡＦ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＡＬＫ阻害剤、ＲＯＳ１阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、またはＲＡＳ阻害剤）の治療有効量を（例えば、単剤療法として）第１の期間にわたって投与することと、その期間後、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効用量を単剤療法として投与するか、または（ｉｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効用量と、以前に投与されたＭＫＩまたは以前に投与された標的特異的阻害剤の治療有効用量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０３９７】

ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＢＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＢＲＡＦ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０３９８】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦキナーゼ、またはそれらの発現もしくは活性もしくは

レベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＢＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＢＲＡＦ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０３９９】

ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＥＧＦＲ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０４００】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＥＧＦＲ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０４０１】

ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＭＥＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＭＥＫ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０４０２】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＭＥＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＭＥＫ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０４０３】

ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＡＬＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＡＬＫ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０４０４】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＡＬＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＡＬＫ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０４０５】
ＲＯＳ遺伝子、ＲＯＳタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＲＯＳ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＯＳ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。
【０４０６】
がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＲＯＳ遺伝子、ＲＯＳタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＲＯＳ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＯＳ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。
【０４０７】
ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＭＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＭＥＴ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。
【０４０８】
がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＭＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＭＥＴ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。
【０４０９】
アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）アロマターゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のアロマターゼ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。
【０４１０】
がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）アロマターゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のアロマターゼ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。
【０４１１】
ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまた

は当該技術分野で既知のＲＡＦ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０４１２】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＲＡＦ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＡＦ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０４１３】

ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＲＡＳ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＡＳ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０４１４】

がん（例えば、本明細書に記載のがんのうちのいずれか）を有する患者を治療する方法であって、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがん細胞を有する患者を特定することと、特定された患者に、（ｉ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量と、（ｉｉ）ＲＡＳ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＡＳ阻害剤のうちのいずれか）の治療有効量とを投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。

【０４１５】

「ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＢＲＡＦキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＢＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＢＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＢＲＡＦ遺伝子の突然変異、野生型ＢＲＡＦタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＢＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＢＲＡＦ遺伝子の突然変異、野生型ＢＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＢＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＢＲＡＦ遺伝子の突然変異、細胞中のＢＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＢＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＢＲＡＦタンパク質と比較してＢＲＡＦタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＢＲＡＦタンパク質をもたらすＢＲＡＦ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＢＲＡＦタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＢＲＡＦ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＢＲＡＦタンパク質をコードするＢＲＡＦ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＢＲＡＦタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＢＲＡＦではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＢＲＡＦ遺伝子、ＢＲＡＦタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性

もしくはレベルの調節不全は、あるＢＲＡＦ遺伝子の別の非ＢＲＡＦ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０４１６】

ＢＲＡＦ阻害剤の非限定的な例には、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ（ＲＧ７２０４またはＰＬＸ４０３２とも呼ばれる）、トシル酸ソラフェニブ、ＰＬＸ－４７２０、ＧＤＣ－０８７９、ＢＭＳ－９０８６６２（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ＬＧＸ８１８（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＰＬＸ３６０３（Ｈｏｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）、ＲＡＦ２６５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＲＯ５１８５４２６（Ｈｏｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）、およびＧＳＫ２１１８４３６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）が挙げられる。ＢＲＡＦ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０４１７】

「ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＥＧＦＲキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の突然変異、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の突然変異、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＥＧＦＲタンパク質の発現をもたらすＥＧＦＲ遺伝子の突然変異、細胞中のＥＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＥＧＦＲタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＥＧＦＲタンパク質と比較してＥＧＦＲタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＥＧＦＲタンパク質をもたらすＥＧＦＲ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＥＧＦＲタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＥＧＦＲ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＥＧＦＲタンパク質をコードするＥＧＦＲ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＥＧＦＲタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＥＧＦＲではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＥＧＦＲ遺伝子、ＥＧＦＲタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＥＧＦＲ遺伝子の別の非ＥＧＦＲ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異は、Ｔ７９０Ｍ突然変異である。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異は、Ｃ７９７Ｓ突然変異である。

【０４１８】

ＥＧＦＲ阻害剤の非限定的な例には、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ｂｒｉｇａｔｉｎｉｂ、ラパチニブ、ネラチニブ、イコチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、ＡＺＤ９２９１、ＣＯ－１６８６、ＨＭ６１７１３、ＡＰ２６１１３、ＣＩ－１０３３、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－２０１６、ＥＫＢ－５６９、ＰＤＩ－１６８３９３、ＡＧ－１４７８、ＣＧＰ－５９３２６Ａが挙げられる。ＥＧＦＲ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０４１９】

「ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＭＥＫキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＭＥＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＭＥＫタンパク質の

発現をもたらすＭＥＫ遺伝子の突然変異、野生型ＭＥＫタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＭＥＫタンパク質の発現をもたらすＭＥＫ遺伝子の突然変異、野生型ＭＥＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＭＥＫタンパク質の発現をもたらすＭＥＫ遺伝子の突然変異、細胞中のＭＥＫタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＭＥＫタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＭＥＫタンパク質と比較してＭＥＫタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＭＥＫタンパク質をもたらすＭＥＫ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＭＥＫタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＭＥＫ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＭＥＫタンパク質をコードするＭＥＫ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＭＥＫタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＭＥＫではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＭＥＫ遺伝子、ＭＥＫタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＭＥＫ遺伝子の別の非ＭＥＫ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０４２０】

ＭＥＫ阻害剤の非限定的な例には、メキニスト、トラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２）、コビメチニブ（ＸＬ５１８）、ビニメチニブ（ＭＥＫ１６２）、セルメチニブ、ＰＤ－３２５９０１、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３５９０１、ＴＡＫ－７３３、ＰＤ０９８０５９、Ｕ０１２６、ＡＳ７０３０２６／ＭＳＣ１９３５３６９、ＸＬ－５１８／ＧＤＣ－０９７３、ＢＡＹ８６９７６６／ＲＤＥＡ１１９、およびＧＳＫ１１２０２１２が挙げられる。ＭＥＫ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０４２１】

「ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＡＬＫキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＡＬＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＡＬＫタンパク質の発現をもたらすＡＬＫ遺伝子の突然変異、野生型ＡＬＫタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＡＬＫタンパク質の発現をもたらすＡＬＫ遺伝子の突然変異、野生型ＡＬＫタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＡＬＫタンパク質の発現をもたらすＡＬＫ遺伝子の突然変異、細胞中のＡＬＫタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＡＬＫタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＡＬＫタンパク質と比較してＡＬＫタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＡＬＫタンパク質をもたらすＡＬＫ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＡＬＫタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＡＬＫ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＡＬＫタンパク質をコードするＡＬＫ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＡＬＫタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＡＬＫではない）の第

２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＡＬＫ遺伝子、ＡＬＫタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＡＬＫ遺伝子の別の非ＡＬＫ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０４２２】

ＡＬＫ阻害剤の非限定的な例には、クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ）、セリチニブ（Ｚｙｋａｄｉａ）、アレクチニブ（Ａｌｅｃｅｎｓａ）、ダランテルセプト、ＡＣＥ－０４１（Ｂｒｉｇａｔｉｎｉｂ）（ＡＰ２６１１３）、エントレクチニブ（ＮＭＳ－Ｅ６２８）、ＰＦ－０６４６３９２２（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＴＳＲ－０１１（Ｔｅｓａｒｏ）、ＣＥＰ－３７４４０（Ｔｅｖａ）、ＣＥＰ－３７４４０（Ｔｅｖａ）、Ｘ－３９６（Ｘｃｏｖｅｒｙ）、およびＡＳＰ－３０２６（Ａｓｔｅｌｌａｓ）が挙げられる。ＡＬＫ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０４２３】

「ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＲＯＳ１キナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＲＯＳ１遺伝子の突然変異、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＲＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＲＯＳ１遺伝子の突然変異、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＲＯＳ１タンパク質の発現をもたらすＲＯＳ１遺伝子の突然変異、細胞中のＲＯＳ１タンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＯＳ１タンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＲＯＳ１タンパク質と比較してＲＯＳ１タンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＯＳ１タンパク質をもたらすＲＯＳ１　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＲＯＳ１タンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＲＯＳ１遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＯＳ１タンパク質をコードするＲＯＳ１遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＯＳ１タンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＲＯＳ１ではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＯＳ１遺伝子、ＲＯＳ１タンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＯＳ１遺伝子の別の非ＲＯＳ１遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０４２４】

ＲＯＳ１阻害剤の非限定的な例には、クリゾチニブ、エントレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）、ロルラチニブ（ＰＦ－０６４６３９２２）、セリチニブ、ＴＰＸ－０００５、ＤＳ－６０５、およびカボザンチニブが挙げられる。ＲＯＳ１阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０４２５】

「ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＭＥＴキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＭＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＭＥＴタンパク質の発現をもたらすＭＥＴ遺伝子の突然変異、野生型ＭＥＴタンパク質と比較して１つ以上の

点突然変異を有するＭＥＴタンパク質の発現をもたらすＭＥＴ遺伝子の突然変異、野生型ＭＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＭＥＴタンパク質の発現をもたらすＭＥＴ遺伝子の突然変異、細胞中のＭＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＭＥＴタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＭＥＴタンパク質と比較してＭＥＴタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＭＥＴタンパク質をもたらすＭＥＴ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＭＥＴタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＭＥＴ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＭＥＴタンパク質をコードするＭＥＴ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＭＥＴタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＭＥＴではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＭＥＴ遺伝子、ＭＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＭＥＴ遺伝子の別の非ＭＥＴ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０４２６】

ＭＥＴ阻害剤の非限定的な例には、クリゾチニブ、カボザンチニブ、ＪＮＪ－３８８７７６０５、ＰＦ－０４２１７９０３（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＭＫ－２４６１、ＧＳＫ　１３６３０８９、ＡＭＧ　４５８（Ａｍｇｅｎ）、チバンチニブ、ＩＮＣＢ２８０６０（Ｉｎｃｙｔｅ）、ＰＦ－０２３４１０６６（Ｐｆｉｚｅｒ）、Ｅ７０５０（Ｅｉｓａｉ）、ＢＭＳ－７７７６０７（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ＪＮＪ－３８８７７６０５（Ｊｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ）、ＡＲＱ１９７（ＡｒＱｕｌｅ）、ＧＳＫ／１３６３０８９／ＸＬ８８０（ＧＳＫ／Ｅｘｅｌｉｘｉｓ）、およびＸＬ１７４（ＢＭＳ／Ｅｘｅｌｉｘｉｓ）が挙げられる。ＭＥＴ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０４２７】

「アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、野生型アロマターゼタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子の突然変異、野生型アロマターゼタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子の突然変異、野生型アロマターゼタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するアロマターゼタンパク質の発現をもたらすアロマターゼ遺伝子の突然変異、細胞中のアロマターゼタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のアロマターゼタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型アロマターゼタンパク質と比較してアロマターゼタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するアロマターゼタンパク質をもたらすアロマターゼｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型アロマターゼの発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、アロマターゼ遺伝子、アロマターゼタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないアロマターゼ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するアロマターゼタンパク質をコードするアロマターゼ遺伝子の突然変異であり得る。

【０４２８】
アロマターゼ阻害剤の非限定的な例には、Ａｒｉｍｉｄｅｘ（アナストロゾール）、アロマシン（エキセメスタン）、フェマーラ（レトロゾール）、テスラック（テストラクトン）、およびフォルメスタンが挙げられる。アロマターゼ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。
【０４２９】
「ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＲＡＦキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＲＡＦ遺伝子の突然変異、野生型ＲＡＦタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＲＡＦ遺伝子の突然変異、野生型ＲＡＦタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＲＡＦタンパク質の発現をもたらすＲＡＦ遺伝子の突然変異、細胞中のＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＡＦタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＲＡＦタンパク質と比較してＲＡＦタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＡＦタンパク質をもたらすＲＡＦ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＲＡＦタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＲＡＦ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＡＦタンパク質をコードするＲＡＦ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＡＦタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＲＡＦではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＡＦ遺伝子、ＲＡＦタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＡＦ遺伝子の別の非ＲＡＦ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。
【０４３０】
ＲＡＦ阻害剤の非限定的な例には、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、ＢＭＳ－９０８６６２／ＸＬ２８１、ＧＳＫ２１１８４３６、ＲＡＦ２６５、ＲＯ５１２６７６６、およびＲＯ４９８７６５５が挙げられる。ＲＡＦ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。
【０４３１】
「ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、ＲＡＳキナーゼドメインおよび融合パートナーを含む融合タンパク質の発現をもたらす染色体転座、野生型ＲＡＳタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＡＳタンパク質の発現をもたらすＲＡＳ遺伝子の突然変異、野生型ＲＡＳタンパク質と比較して１つ以上の点突然変異を有するＲＡＳタンパク質の発現をもたらすＲＡＳ遺伝子の突然変異、野生型ＲＡＳタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸挿入を有するＲＡＳタンパク質の発現をもたらすＲＡＳ遺伝子の突然変異、細胞中のＲＡＳタンパク質レベルの増加をもたらす遺伝子重複、または細胞中のＲＡＳタンパク質レベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーターおよび／またはエンハンサー）の突然変異）、野生型ＲＡＳタンパク質と比較してＲＡＳタンパク質に少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＡＳタンパク質をもたらすＲＡＳ　ｍＲＮＡの選択的スプライシングバージョン）、または（例えば、対照非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達および／または調節不全自己分

泌／パラ分泌シグナル伝達に起因する哺乳類細胞中の野生型ＲＡＳタンパク質の発現の増加（例えば、レベルの増加）を指す。別の例として、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか、または突然変異を含まないＲＡＳ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＡＳタンパク質をコードするＲＡＳ遺伝子の突然変異であり得る。例えば、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むＲＡＳタンパク質の第１の部分と、パートナータンパク質（すなわち、ＲＡＳではない）の第２の部分とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子転座または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＡＳ遺伝子、ＲＡＳタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、あるＲＡＳ遺伝子の別の非ＲＡＳ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。

【０４３２】

ＲＡＳ阻害剤の非限定的な例には、Ｋｏｂｅ００６５およびＫｏｂｅ２６０２が挙げられる。ＲＡＳ阻害剤のさらなる例が当該技術分野で既知である。

【０４３３】

マルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）の非限定的な例には、ダサチニブおよびスニチニブが挙げられる。

【０４３４】

いくつかの実施形態では、がんを有する対象を治療する治療する方法であって、（ａ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量をある期間にわたって投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中のがん細胞が、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの少なくとも１つの調節不全を有するかを決定することであって、遺伝子またはタンパク質が、ＥＧＦＲ、ＭＥＴ、ＡＬＫ、ＲＯＳ１、ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、およびＨＥＲ２からなる群から選択される、投与することと、（ｃ）対象が、遺伝子、タンパク質、またはそれらの発現もしくは活性もしくはレベルの少なくとも１つの調節不全を有するがん細胞を有する場合、対象に、１）第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、２）第１のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を、上記の遺伝子またはタンパク質を標的とする阻害剤（例えば、ＥＧＦＲ、ＭＥＴ、ＡＬＫ、ＲＯＳ１、ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、およびＨＥＲ２阻害剤）と組み合わせて投与すること、または３）ステップａ）のＲＥＴ阻害剤の投与を停止し、上記の遺伝子またはタンパク質を標的とする阻害剤（例えば、ＥＧＦＲ、ＭＥＴ、ＡＬＫ、ＲＯＳ１、ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、およびＨＥＲ２阻害剤）を投与することであって、上記の遺伝子またはタンパク質が、ＥＧＦＲ、ＭＥＴ、ＡＬＫ、ＲＯＳ１、ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、およびＨＥＲ２からなる群から選択される、投与すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ、ＭＥＴ、ＡＬＫ、ＲＯＳ１、ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦ、ＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、およびＨＥＲ２からなる群から選択される遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの１つ以上の調節不全は、第１のＲＥＴ阻害剤、または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、腫瘍は、ＮＳＣＬＣ腫瘍であり、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの１つ以上の調節不全は、ＥＧＦＲもしくはＭＥＴの標的可能な突然変異、ＡＬＫもしくはＲＯＳ１を伴う標的可能な再編成、またはＫＲＡＳの活性化突然変異から選択される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、甲状腺（非ＭＴＣ）腫瘍であり、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベ

ルの１つ以上の調節不全は、ＢＲＡＦの標的可能な突然変異またはＲＡＳの活性化突然変異から選択される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、ＭＴＣ腫瘍であり、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの１つ以上の調節不全は、ＡＬＫの標的可能な突然変異またはＲＡＳの活性化突然変異から選択される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、膵臓腫瘍であり、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの１つ以上の調節不全は、ＫＲＡＳの活性化突然変異である。いくつかの実施形態では、腫瘍は、結腸直腸腫瘍であり、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの１つ以上の調節不全は、ＢＲＡＦもしくはＰＩＫ３ＣＡの標的可能な突然変異またはＲＡＳの活性化突然変異から選択される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、乳房腫瘍であり、遺伝子、タンパク質、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの１つ以上の調節不全は、ＰＩＫ３ＣＡの標的可能な突然変異またはＨＥＲ２の改変から選択される。

【０４３５】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を対象にある期間にわたって投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｃ）対象が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて選択すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象のための、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象のためのステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が選択された場合、この方法は、対象のための別の抗がん剤の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０４３６】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を対象にある期間にわたって投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中のがん細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｃ）対象が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて選択すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象のための、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象のためのステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が選択された場合、この方法は、対象のための別の抗がん剤の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０

４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０４３７】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて選択すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象のための対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が選択された場合、この方法は、対象のための、別の抗がん剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０４３８】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象のための、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて選択すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象のための対象に以前に投与された第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量が選択された場合、この方法は、対象のための別の抗がん剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容され

る塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０４３９】

第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する対象の危険性を決定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する細胞を有する対象を、第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する可能性が高い者と特定することと、を含む、方法も提供される。第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する対象の危険性を決定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する細胞を有する対象を、第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを発症する危険性が高い者と特定することを含む、方法も提供される。第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象が第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを有すると決定することと、を含む、方法も提供される。対象における第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象が第１のＲＥＴ阻害剤に対していくらかの耐性を有するがんを有すると決定することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３および表４に列記される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄを含み得る。

【０４４０】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３または表４に列記されるＲＥＴ阻害剤耐性突然変異のうちのいずれか（例えば、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅ、またはアミノ酸８１０位での置換、例えば、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｖ、およびＧ８１０Ｄ）であり得る。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、腫瘍における１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異の存在が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する腫瘍の耐性を高める。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する腫瘍の耐性を高める際に有用な方法が以下に記載されている。例えば、がんを有する対象を治療する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）を単剤療法として投与することと、を含む、方法が本明細書に提供される。１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を治療する方法であって、対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）を単剤療法として投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０４４２】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない単剤療法としての治療（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）を選択することと、を含む、方法も提供される。がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると特定された対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない単剤療法としての治療（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）を選択することを含む、方法も提供される。がんを有する対象のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない単剤療法としての治療（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象を特定することと、特定された対象を、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない単剤療法としての治療（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）に選択することと、を含む、方法も提供される。がんを有する対象を、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない単剤療法としての治療（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）に選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない単剤療法としての治療に選択することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０４４３】

がんを有する対象が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法としての治療に対して陽性応答を示す可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法として治療に対して陽性応答を示す可能性が低いと決定することと、を含む、方法も提供される。がんを有する対象が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法として治療に対して陽性応答を示す可能性を決定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法として治療に対して陽性応答を示す可能性が低いと決定することを含む、方法も提供される。がんを有する対象における式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法として治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法として治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する対象から得られた試料中にがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いと決定することと、を含む、方法も提供される。がんを有する対象における式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法として治療の有効性を予測する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での単剤療法として治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する対象から得られた試料中にがん細胞を有する対象において有効である可能性が低いと決定することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０４４４】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量をある期間にわたって投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変

異を有するかを決定することと、（ｃ）１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象に、第２のＲＥＴ阻害剤、または第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｄ）ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する対象に、ステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象にステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量が投与される場合、対象は、別の抗がん剤、または第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。いくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０４４５】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｂ）１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象に、第２のＲＥＴ阻害剤、または第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｃ）ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する対象に、以前に投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象にステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量が投与される場合、対象は、別の抗がん剤も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。いくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０４４６】

がんを有する対象を治療する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｂ）１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象に、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または（ｃ）ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する対象に、以前に投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象にステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量が投与される場合、対象は、別の抗がん剤も投与され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの

実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。いくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０４４７】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を対象にある期間にわたって投与することと、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象のための、第２のＲＥＴ阻害剤、または第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて選択すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象のための、ステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象のためのステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量が選択された場合、この方法は、別の抗がん剤をさらに選択することも含み得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。いくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０４４８】

がんを有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）がんを有し、かつ式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、（ｂ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、対象のための、第２のＲＥＴ阻害剤、または第２の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて選択すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、対象に以前に投与された式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を選択することと、を含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、対象のためのステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量が選択された場合、この方法は、別の抗がん剤をさらに選択することを含み得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、当該技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、追加の抗がん剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫療法であり得る。いくつかの実施形態では、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０４４９】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発症する対象の危険性を決定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、対象が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する細胞を有する場合、対象を、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発症する可能性が高い者と特定することと、を含む、方法も提供される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発

症する対象の危険性を決定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有する細胞を有する対象を、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを発症する可能性が高い者と特定することを含む、方法も提供される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、対象から得られた試料中のがん細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを有すると決定することと、を含む、方法も提供される。対象における式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんの存在を決定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくらかの耐性を有するがんを有すると決定することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する。

【０４５０】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異は、表３または表４に列記されるＲＥＴ阻害剤耐性突然変異のうちのいずれかであり得る。

【０４５１】

ＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＥＴ阻害剤のうちのいずれか）に対するがん細胞または腫瘍の耐性レベルを決定する方法は、当該技術分野で既知の方法を使用して決定され得る。例えば、ＲＥＴ阻害剤に対するがん細胞の耐性レベルは、がん細胞の生存率に対するＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知のＲＥＴ阻害剤のうちのいずれか）のＩＣ５０を決定することによって評価され得る。他の例では、ＲＥＴ阻害剤に対するがん細胞の耐性レベルは、ＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ阻害剤のうちのいずれか）の存在下でのがん細胞の増殖速度を決定することによって評価され得る。他の例では、ＲＥＴ阻害剤に対する腫瘍の耐性レベルは、ＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ阻害剤のうちのいずれか）での治療中の経時的な対象における１つ以上の腫瘍の質量またはサイズを決定することによって評価され得る。他の例では、ＲＥＴ阻害剤に対するがん細胞または腫瘍の耐性レベルは、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異のうちの１つ以上を含むＲＥＴキナーゼ（すなわち、対象におけるがん細胞または腫瘍に発現する同じＲＥＴキナーゼ）の活性を決定することによって間接的に評価され得る。ＲＥＴ阻害剤に対する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞または腫瘍の耐性レベルは、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞または腫瘍（例えば、同じＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞または腫瘍、いずれのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異も有しないがん細胞または腫瘍、または野生型ＲＥＴタンパク質を発現するがん細胞または腫瘍）の耐性レベルと相対的である。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞または腫瘍の決定された耐性レベルは、ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞または腫瘍（例えば、同じＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞または腫瘍、いずれのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異も有しないがん細胞または腫瘍、または野生型ＲＥＴタンパク質を発現するがん細胞または腫瘍）の耐性レベルの約１％超、約２％超、約３％超、約４％超、約５％超、約６％超、約７％超、約８％超、約９％超、約１０％超、約１１％超、約１２％超、約１３％超、約１４％超、約１５％超、約２０％超、約２５％超、約３０％超、約３５％超、約４０％超、約４５％超、約５０％超、約６０％超、約７０％超、約８０％超、約９０％超、約１００％超、約１１０％超、約１２０％超、約１３０％超、約１４０％超、約１５０％超、約１６０％超、約１７０％超、約１８０％超、約１９０％超、約２００％超、約２１０

％超、約２２０％超、約２３０％超、約２４０％超、約２５０％超、約２６０％超、約２７０％超、約２８０％超、約２９０％、または約３００％超であり得る。

【０４５２】

ＲＥＴが皮膚および腸の求心性侵害受容器の発生および生存に重要な役割を果たすと考えられている。ＲＥＴキナーゼノックアウトマウスは腸ニューロンを欠き、他の神経系異常を有し、機能的ＲＥＴキナーゼタンパク質産物が発生中に必要であることを示唆する（Ｔａｒａｖｉｒａｓ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，１９９９，１２６：２７８５－２７９７）。さらに、正常な結腸衰弱の欠如に起因する結腸閉塞を特徴とするヒルシュスプルング病を有する患者の集団研究は、家族性および散発性の両方の機能喪失ＲＥＴ突然変異の割合が高い（Ｂｕｔｌｅｒ Ｔｊａｄｅｎ Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｔｒａｎｓｌ．Ｒｅｓ．，２０１３，１６２：１－１５）。過敏性腸症候群（ＩＢＳ）は、先進国の個人の１０～２０％に発症している一般的な疾病であり、異常な排便習慣、膨満、および内臓過敏を特徴とする（Ｃａｍｉｌｌｅｒｉ，Ｍ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，２０１２，３６７：１６２６－１６３５）。ＩＢＳの原因は不明であるが、脳と胃腸管との間の障害、腸内マイクロバイオームの乱れ、または炎症の増加のいずれかに起因すると考えられている。結果として生じる胃腸の変化は、正常な腸通過に影響を及ぼし、下痢または便秘のいずれかを引き起こす。さらに、多くのＩＢＳ患者において、末梢神経系の感作により、内臓過敏または異痛が引き起こされる（Ｋｅｓｚｔｈｅｌｙｉ，Ｄ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐａｉｎ，２０１２，１６：１４４４－１４５４）。例えば、米国公開第２０１５／００９９７６２号を参照されたい。

【０４５３】

したがって、下痢型、便秘型、または交互排便パターン、機能性膨満、機能性便秘、機能性下痢、不特定機能性腸障害、機能性腹痛症候群、慢性特発性便秘、機能性食道障害、機能性胃十二指腸障害、機能性肛門直腸痛、および炎症性腸疾患を含む過敏性腸症候群（ＩＢＳ）と診断された（またはそれを有すると特定された）患者を治療するための方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０４５４】

ＲＥＴ関連過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を有すると特定または診断された患者（例えば、患者または患者由来の生検試料中中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットを使用して、ＲＥＴ関連過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を有すると特定または診断された患者）を治療するための方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。

【０４５５】

ＩＢＳに関連する疼痛を治療するための方法であって、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、ＩＢＳの１つ以上の症状の治療に有用な別の治療剤と組み合わせて投与される。

【０４５６】

過敏性腸症候群（ＩＢＳ）の治療を必要とする患者におけるＩＢＳを治療するための方法であって、（ａ）患者における過敏性腸症候群（ＩＢＳ）がＲＥＴ関連ＩＢＳであるか（例えば、患者または患者由来の生検試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を特定するための規制当局承認の、例えば、ＦＤＡ承認のキットを使用して、または本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のうちのいずれかを行うことによって）を決定することと、（ｂ）ＩＢＳがＲＥＴ関連ＩＢＳであると決定された場合、患者に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法も提供される。

【０４５７】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、同じまたは異なる作用機序により作用する過敏性腸症候群の治療に有効な１つ以上の追加の治療剤または療法と組み合わせて、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）の治療に有用である。少なくとも１つの追加の治療剤は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とともに、同じまたは別個の剤形の一部として、同じまたは異なる投与経路を介して、かつ当業者に既知の標準の薬務に従って同じまたは異なる投与スケジュールで投与され得る。
【０４５８】
過敏性腸症候群（ＩＢＳ）の治療用の追加の治療薬の非限定的な例としては、プロバイオティクス、食物繊維補助食品（例えば、オオバコ、メチルセルロース）、下痢止め薬（例えば、ロペラミド）、胆汁酸結合剤（例えば、コレスチラミンアミン、コレスチポール、コレセベラム）、抗コリン作用薬および鎮痙薬（例えば、ヒヨスチアミン、ジサイクロミン）、抗うつ薬（例えば、イミプラミンもしくはノルトリプチリン等の三環系抗うつ薬、またはフルオキセチンもしくはパロキセチン等の選択的セロトニン再取り込み阻害（ＳＳＲＩ））、抗生物質（例えば、リファキシミン）、アロセトロン、およびルビプロストンが挙げられる。
【０４５９】
したがって、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を治療する方法であって、それを必要とする患者に、ＩＢＳの治療のために同時に、別個に、または順次使用するための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）追加の治療剤と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含む、ＩＢＳを治療するための薬学的組み合わせを投与することを含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、ＩＢＳの治療有効である、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤は、別個の投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤は、別個の投薬量として順次、任意の順序で、合わせて治療有効量で、例えば、毎日または間欠的な投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤は、組み合わせられた投薬量として同時に投与される。
【０４６０】
（ｉ）過敏性腸症候群の治療のために同時に、別個に、または順次使用するための、過敏性腸症候群の治療を必要とする患者における過敏性腸症候群を治療するための薬学的組み合わせであって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、過敏性腸症候群を治療するための本明細書に記載のまたは当該技術分野で既知の例示的な追加の治療剤のうちのいずれか）と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含み、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量と追加の治療剤の量が一緒になって、過敏性腸症候群の治療に有効である、薬学的組み合わせ、（ｉｉ）かかる組み合わせを含む薬学的組成物、（ｉｉｉ）過敏性腸症候群の治療用の薬剤を調製するためのかかる組み合わせの使用、および（ｉｖ）同時に、別個に、または順次使用するための、かかる組み合わせを組み合わせ調製物として含む商業用パッケージまたは製品、ならびに過敏性腸症候群の治療を必要とする患者における過敏性腸症候群を治療する方法も本明細書に提供される。患者におけるがんを治療する方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。
【０４６１】
本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、１つより多くの活性成分の混合または組み合わせから生じる薬学的療法を指し、活性成分の固定組み合わせおよび非固定組み合わせの両方を含む。「固定組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、

過敏性腸症候群の治療に有効な薬剤）の両方が単一の組成物または投薬量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。「非固定組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、過敏性腸症候群の治療に有効な薬剤）が、それを必要とする患者に、同時に、同時発生的に、または可変介在時間制限を伴って順次投与され得るように、別個の組成物または投薬量として製剤化されることを意味し、かかる投与により、患者の体内に２つ以上の化合物の有効なレベルがもたらされる。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療剤は、別個の単位剤形として製剤化され、別個の剤形は、順次投与または同時投与のいずれかに好適である。これらは、カクテル療法、例えば、３つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【０４６２】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、がん治療を受けている患者の支持療法のための薬剤として使用され得る。例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、下痢もしくは便秘合併症および／または腹痛等の１つ以上のがん療法での治療に関連する１つ以上の症状の軽減に有用であり得る。例えば、米国公開第２０１５／００９９７６２号、およびＨｏｆｆｍａｎ，Ｊ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１２）１４２：８４４－８５４を参照されたい。したがって、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または組成物は、がん治療に関連する１つ以上の合併症（例えば、下痢、便秘、または腹痛等の胃腸合併症）に対処するために、患者に投与され得る。

【０４６３】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量が、がん治療を受けている患者（例えば、免疫関連有害事象、または下痢、便秘、および腹痛を含む胃腸合併症等のがん治療に関連する有害事象を経験している患者）に投与され得る。例えば、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、チェックポイント阻害剤の投与に関連する大腸炎またはＩＢＳの治療に使用され得る。例えば、Ｐｏｓｔｏｗ，Ｍ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（２０１５）３３：１９７４－１９８２を参照されたい。いくつかのかかる実施形態では、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、低いバイオアベイラビリティを呈し、かつ／または胃腸管への送達を標的とするように製剤化され得る。例えば、米国特許第６，５３１，１５２号を参照されたい。

【０４６４】

細胞中のＲＥＴキナーゼ活性を阻害するための方法であって、細胞を式Ｉの化合物と接触させることを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、接触はインビトロで生じる。いくつかの実施形態では、接触はインビボで生じる。いくつかの実施形態では、接触はインビボで生じ、この方法は、ＲＥＴキナーゼ活性を有する細胞を有する対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。いくつかの実施形態では、がん細胞は、本明細書に記載のいずれかのがんである。いくつかの実施形態では、がん細胞は、ＲＥＴ関連がん細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、胃腸細胞である。

【０４６５】

哺乳類細胞におけるＲＥＴキナーゼ活性を阻害するための方法であって、細胞を式Ｉの化合物と接触させることを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、接触はインビトロで生じる。いくつかの実施形態では、接触はインビボで生じる。いくつかの実施形態では、接触はインビボで生じ、この方法は、ＲＥＴキナーゼ活性を有する細胞を有する哺乳動物に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、哺乳類細胞は、哺乳類がん細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳類がん細胞は、本明細書に記載のいずれかのがんである。いくつかの実施形態では、哺乳類がん細胞は、ＲＥＴ関連がん細胞である。いくつかの実

施形態では、哺乳類細胞は、胃腸細胞である。
【０４６６】
本明細書で使用される、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系で指示される部分を一緒にすることを指す。例えば、ＲＥＴキナーゼを本明細書に提供される化合物と「接触させる」ことは、ＲＥＴキナーゼを有するヒト等の個体または患者に本明細書に提供される化合物を投与することと、例えば、本明細書に提供される化合物を、ＲＥＴキナーゼを含む細胞または精製された調製物を含有する試料に導入することとを含む。
【０４６７】
インビトロまたはインビボで細胞増殖を阻害する方法あって、細胞を、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその薬学的組成物の有効量と接触させることを含む、方法も本明細書に提供される。
【０４６８】
「有効量」という語句は、かかる治療を必要とする患者に投与された場合、（ｉ）ＲＥＴキナーゼ関連疾患もしくは障害を治療する、（ｉｉ）本明細書に記載の特定の疾患、状態、もしくは障害の１つ以上の症状を軽減、改善、もしくは排除する、または（ｉｉｉ）本明細書に記載の特定の疾患、状態、もしくは障害の１つ以上の症状の発症を遅延させるのに十分な化合物の量を意味する。かかる量に対応する式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量は、その特定の化合物、病状およびその重症度、治療を必要とする患者の固有性（例えば、体重）等の要因に応じて変化するが、それにもかかわらず当業者によって日常的に決定され得る。
【０４６９】
医薬品として用いられる場合、式Ｉの化合物（その薬学的に許容される塩または溶媒和物を含む）は、薬学的組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、医薬技術分野で周知の方法で調製され得、様々な経路で投与され得る。局所治療または全身治療が所望されるかに応じて、かつ治療される領域に応じて、投与は、局所（例えば、経皮、表皮、眼内、および粘膜（鼻腔内、膣内、および直腸内送達を含む））、肺（例えば、噴霧器による、粉末剤もしくはエアロゾルの吸入もしくは吹送による、気管内または鼻腔内）、経口、または非経口であり得る。経口投与は、１日１回または１日２回（ＢＩＤ）投与用に製剤化された剤形を含み得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内投与、または注射もしくは注入、または頭蓋内投与、例えば、髄腔内または脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回ボーラス用量の形態であり得るか、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与用の薬学的組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体、および粉末剤が含まれ得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤等が必要であり得るか、または望ましくあり得る。
【０４７０】
式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を活性成分として、１つ以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて含む薬学的組成物も本明細書に提供される。例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を使用して調製された薬学的組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本明細書に提供される組成物を作製する際に、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、または、例えば、カプセル剤、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態で、かかる担体中に封入される。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、賦形剤は、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体の役割を果たす固形、半固形、または液状材料であり得る。したがって、本組成物は、錠剤、丸剤、粉末剤、トローチ剤、サシェ、カシェ、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固形としてのまたは液状媒体中の）、軟膏（例えば、活性化合物の最大１０重量％を含有する）、軟ゼラチンカプセル剤および硬ゼラチンカプセル剤、坐薬、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末剤の形態であり得る。いくつかの実施形態では、組

成物は、経口投与用に製剤化されえる。いくつかの実施形態では、組成物は、固形経口製剤である。いくつかの実施形態では、組成物は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。

【０４７１】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される担体とともに含む薬学的組成物が本明細書にさらに提供される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を活性成分として含む薬学的組成物は、従来の薬学的化合技法に従って、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的担体と密接に混合することによって調製され得る。担体は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口）に応じて多種多様な形態をとり得る。いくつかの実施形態では、組成物は、固形経口組成物である。

【０４７２】

好適な薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。これらの薬学的に許容される担体のうちのいくつかの説明は、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ＡｓｓｏｃｉａｔｉｏｎおよびＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｇｒｅａｔ Ｂｒｉｔａｉｎによって出版されている、Ｔｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓで見つけることができる。

【０４７３】

薬学的組成物を製剤化する方法は、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．によって出版されている、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ（第２版、改訂および増補版、第１～３巻、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎらによる編集）、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ（第１～２巻、Ａｖｉｓらによる編集）、およびＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ（第１～２巻、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎらによる編集）等の多数の出版物に記載されている。

【０４７４】

経口剤形の組成物を調製する際に、通常の薬学的媒体のうちのいずれかが用いられ得る。したがって、懸濁液、エリキシル剤、および溶液等の液状経口調製物の場合、好適な担体および添加物には、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、安定剤、着色剤等が含まれ、粉末剤、カプセル剤、および錠剤等の固形経口調製物の場合、好適な担体および添加物には、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等が含まれる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコースまたはベーターラクトース、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム、例えば、アカシア、トラガカント、または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、塩化ナトリウム等が含まれるが、これらに限定されない。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が含まれるが、これらに限定されない。固形経口調製物は、主要な吸収部位を調節するように、糖等の物質でコーティングされるか、または腸溶コーティングされる場合もある。非経口投与の場合、担体は、通常、滅菌水からなり、他の成分が添加されて、溶解性または保存性を高めることができる。注射用懸濁液または溶液は、適切な添加物とともに水性担体を利用することによって調製される場合もある。本明細書における薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、粉末剤、注射剤、小さじ一杯等の投薬量単位あたり、本明細書に記載の有効用量を送達するのに必要な活性成分の量を含む。

【０４７５】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物は、各投薬量が約５～約１，０００ｍｇ（１ｇ）、より通常は約１００ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含む、単位剤形で製剤化され得る。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の患者への単位投薬量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位が、好適な薬学的賦形剤に関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性材料（すなわち、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）を含む。

【０４７６】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約５ｍｇ～約５０ｍｇの活性成分を含む。当業者であれば、これが、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約１０ｍｇ～約１５ｍｇ、約１５ｍｇ～約２０ｍｇ、約２０ｍｇ～約２５ｍｇ、約２５ｍｇ～約３０ｍｇ、約３０ｍｇ～約３５ｍｇ、約３５ｍｇ～約４０ｍｇ、約４０ｍｇ～約４５ｍｇ、または約４５ｍｇ～約５０ｍｇの活性成分を含む化合物または組成物を具体化することを理解するであろう。
【０４７７】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約５０ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含む。当業者であれば、これが、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５０ｍｇ、約２５０ｍｇ～約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇ、または約４５０ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含む化合物または組成物を具体化することを理解するであろう。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約８０ｍｇ、または約１６０ｍｇの活性成分を含む。
【０４７８】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約５００ｍｇ～約１，０００ｍｇの活性成分を含む。当業者であれば、これが、約５００ｍｇ～約５５０ｍｇ、約５５０ｍｇ～約６００ｍｇ、約６００ｍｇ～約６５０ｍｇ、約６５０ｍｇ～約７００ｍｇ、約７００ｍｇ～約７５０ｍｇ、約７５０ｍｇ～約８００ｍｇ、約８００ｍｇ～約８５０ｍｇ、約８５０ｍｇ～約９００ｍｇ、約９００ｍｇ～約９５０ｍｇ、または約９５０ｍｇ～約１，０００ｍｇの活性成分を含む化合物または組成物を具体化することを理解するであろう。
【０４７９】
式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１日投薬量は、１成人あたり１．０～１０，０００ｍｇ／日以上の広範囲にわたって、またはその範囲内の任意の範囲にわたって変化し得る。経口投与の場合、本組成物は、治療される患者への投薬量の対症調整のために、好ましくは、０．０１、０．０５、０．１、０．５、１．０、２．５、５．０、１０．０、１５．０、２５．０、５０．０、１００、１５０、１６０、２００、２５０、および５００ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形態で提供される。この薬物の有効量は、通常、約０．１ｍｇ／体重ｋｇ／日～約１０００ｍｇ／体重ｋｇ／日、またはその範囲内の任意の範囲の投薬量レベルで供給される。好ましくは、範囲は、約０．５～約５００ｍｇ／体重ｋｇ／日、またはその範囲内の任意の範囲である。より好ましくは、約１．０～約２５０ｍｇ／体重ｋｇ／日、またはその範囲内の任意の範囲である。より好ましくは、約０．１～約１００ｍｇ／体重ｋｇ／日、またはその範囲内の任意の範囲である。一例では、範囲は、約０．１～約５０．０ｍｇ／体重ｋｇ／日、またはその範囲内の任意の量もしくは範囲である。別の例では、範囲は、約０．１～約１５．０ｍｇ／体重ｋｇ／日、またはその範囲内の任意の範囲であり得る。さらに別の例では、範囲は、約０．５～約７．５ｍｇ／体重ｋｇ／日、またはその範囲内の任意の量もしくは範囲であり得る。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物は、１日１～４回のレジメンで、または１日１回用量で投与され得る。
【０４８０】
活性化合物は、広範囲の投薬量にわたって有効であり得、一般に、薬学的に有効な量で投与される。投与される最適投薬量は、当業者によって容易に決定され得る。したがって、実際に投与される化合物の量が通常医師によって決定され、投与方法、実際に投与される化合物、調製物の強度、治療される状態、および病状の進行を含む関連状況によって変化することが理解される。加えて、患者の応答、年齢、体重、食生活、投与時間、および患者の症状の重症度を含む、治療される特定の患者に関連する要因により、投薬量を調整する必要性が生じるであろう。
【０４８１】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇの範囲の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、または約４０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇの量で投与され得る。例えば、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、または約１００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、かかる投与は、１日１回または１日２回（ＢＩＤ）投与であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約約１０ｍｇの量で１日２回（ＢＩＤ）、２０ｍｇの量でＢＩＤ、約４０ｍｇの量でＢＩＤ、約６０ｍｇの量でＢＩＤ、約８０ｍｇの量でＢＩＤ、約１２０ｍｇの量でＢＩＤ、約１６０ｍｇの量でＢＩＤ、および約２４０ｍｇの量でＢＩＤ投与され得る。いくつかの実施形態では、各用量は、前回の用量の少なくとも６時間後に投与される。いくつかの実施形態では、各用量は、前回の用量の少なくとも１２時間後に投与される。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、より低いｐＨ値でｐＨ依存性溶解度を呈する。したがって、プロトンポンプ阻害剤（ＰＰＩ）および／または制酸薬の投与も受けている患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投薬量を調整する（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量を増加させる）必要があり得る。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を代謝するシトクロムＰ４５０（ＣＵＰ）のアイソフォームは、ＣＹＰ３Ａ４である。したがって、ＣＹＰ３Ａ４を阻害または誘導する薬剤の投与も受けている患者は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投薬量を調整する（例えば、ＣＹＰ３Ａ４誘導剤の場合、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量を増加させ、ＣＹＰ３Ａ４阻害剤の場合、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量を減少させる）必要があり得る。

【０４８３】

当業者であれば、好適な既知の一般に受け入れられている細胞および／または動物モデルを使用したインビボ試験およびインビトロ試験のいずれも、所与の障害を治療または予防する試験化合物の能力を予測することを認識するであろう。

【０４８４】

当業者であれば、ヒト初回投与試験、用量範囲決定試験、および有効性試験を含む、健常患者および／または所与の障害に罹患している患者におけるヒト臨床試験が、臨床技術分野および医学技術分野で周知の方法に従って成し遂げられ得ることをさらに認識するであろう。

【０４８５】

本明細書に提供される化合物の治療有効量を含む薬学的組成物を収容する１つ以上の容器を含む、例えば、がんまたは過敏性腸症候群（ＩＢＳ）等のＲＥＴ関連疾患または障害の治療に有用な薬学的キットが本明細書に提供される。かかるキットは、所望の場合、当業者に容易に理解される様々な従来の薬学的キット構成要素、例えば、１つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の容器等のうちの１つ以上をさらに含み得る。投与される成分の量、投与についてのガイドライン、および／または成分の混合についてのガイドラインを示す取扱説明書（添付文書またはラベルのいずれかとして）も本キットに含まれ得る。

【実施例】

【０４８６】

以下の実施例は、本発明を説明する。

【０４８７】

生物学的実施例

実施例Ａ

ＲＥＴ酵素アッセイ

いくつかの異なるＲＥＴキナーゼ形態（野生型、Ｖ８０４Ｍ、Ｍ９１８Ｔ、Ｇ８１０Ｒ、およびＧ８１０Ｓ）を阻害する化合物の効力を、ＣｉｓＢｉｏのＨＴＲＦキナーゼ－ＴＫアッセイ技術を使用して決定した。キナーゼを、８μＬの体積中２５ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１０ｍＭ $MgCl_2$、０．０１％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、および２％ＤＭＳＯからなる緩衝液中で、試験化合物に加えて、２５０ｎＭのＴＫ－基質ビオチン（ＣｉｓＢｉｏ、カタログ番号６２ＴＫ０ＰＥＣの一部）とＫｍ ＡＴＰでインキュベートした。典型的には、化合物をＤＭＳＯ中３倍連続希釈液として調製し、アッセイに添加して、適切な最終濃度を得た。２２℃で３０分間インキュベートした後、ＨＴＲＦ検出緩衝液中３１．２５ｎＭ Ｓａ－ＸＬ６６５および１×ＴＫ－Ａｂ－Ｃｒｙｐｔａｔｅ（全てＣｉｓＢｉｏ製、カタログ番号６２ＴＫ０ＰＥＣの一部）を含有する８μＬのクエンチ溶液を添加することにより、反応物をクエンチした。２２℃で１時間インキュベートした後、ＨＴＲＦ二波長検出によるＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ ＥｎＶｉｓｉｏｎ多モードプレートリーダーを使用して反応の程度を決定し、レシオメトリック放出係数を使用して対照パーセント（ＰＯＣ）を計算した。ＤＭＳＯのみの試料（化合物なし）を使用して１００ＰＯＣを決定し、事前にクエンチした対照反応を使用して０ ＰＯＣを決定した。４パラメータロジスティック曲線を化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に当てはめ、ＩＣ５０値は、最良適合曲線が５０ ＰＯＣと交差した点であった。以下の表に示されるように使用した酵素ロットおよび濃度、ならびにこれらのアッセイで試験した化合物のＩＣ５０値を表５に示す。

【表５】

酵素型	供給業者	ロット番号	酵素濃度(nM)	ATP 濃度(μM)
野生型	Eurofins	3654890-B	0.75	10
V804M	Millipore	D8KN029U-C	0.5	10
M918T	Carna	09CBS-1147 D	1	4
G810R	Array BioPharma Inc.	160713	5	15
G810S	Array BioPharma Inc.	170322A	0.5	15

【０４８８】

実施例Ｂ

ＲＥＴ細胞アッセイ

ＲＥＴキナーゼを阻害する化合物の細胞効力をＫｉｆ５ｂ－ＲＥＴ融合タンパク質を発現するＨＥＫ－２９３細胞で決定した。簡潔には、アッセイの前日に、Ｋｉｆ５ｂ－ＲＥＴ融合タンパク質を発現するＨＥＫ－２９３細胞を９６ウェルポリ－Ｄ－リジンコーティングプレートに５０Ｋ細胞／ウェルでプレーティングした。細胞を、ＤＭＥＭ（ダルベッコ改変イーグル培地）中、０．５％の最終ＤＭＳＯ濃度で試験化合物と１時間インキュベートした。典型的には、化合物をＤＭＳＯ中３倍連続希釈液中で調製し、アッセイに添加して、適切な最終濃度を得た。１時間後、培地を除去し、細胞を３．８％ホルムアルデヒドで２０分間固定し、ＰＢＳで洗浄し、１００％メタノールで１０分間透過処理した。その後、プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、ＬＩ－ＣＯＲブロッキング溶液（ＬＩ－ＣＯＲカタログ番号９２７－４０００）で１時間ブロッキングした。プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、その後、抗ホスホＲＥＴ（Ｔｙｒ１０６２）（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚカタログ番号ｓｃ－２０２５２－Ｒ）抗体および抗ＧＡＰＤＨ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号ＭＡＢ３７４）抗体と２時間インキュベートした。プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、抗ウサギ６８０（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓカタログ番号Ａ２１１０９）および抗マウス８００（ＬＩ－Ｃ

ＯＲカタログ番号９２６－３２２１０）二次抗体と１時間インキュベートした。全ての抗体を、０．０５％Ｔｗｅｅｎを含有するＬＩ－ＣＯＲ　Ｂｌｏｃｋ中に希釈した。プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、１００μＬのＰＢＳを各ウェルに添加し、プレートをＬＩ－ＣＯＲ　Ａｅｒｉｕｓ蛍光プレートリーダーで読み取った。ホスホ－ＲＥＴシグナルをＧＡＰＤＨシグナルに正規化した。試験化合物なしを使用して１００　ＰＯＣ（対照パーセント）を決定し、１μＭの対照阻害剤を使用して０　ＰＯＣを決定した。ＰＯＣ値を４パラメータロジスティック曲線に当てはめた。ＩＣ５０値は、曲線が５０　ＰＯＣと交差する点である。これらのアッセイで試験した化合物のＩＣ５０値を表５に示す。

【０４８９】

実施例Ｃ

ＲＥＴ　Ｇ８１０ＲおよびＧ８１０Ｓ突然変異細胞アッセイ

ＲＥＴキナーゼを阻害する化合物の細胞効力を、Ｇ８１０ＲまたはＧ８１０Ｓ突然変異体ＲＥＴ　Ｋｉｆ５ｂ－ＲＥＴ融合タンパク質を発現するＨＥＫ－２９３細胞で決定した。簡潔には、アッセイの前日に、Ｇ８１０ＲまたはＧ８１０Ｓ突然変異体ＲＥＴ　Ｋｉｆ５ｂ－ＲＥＴ融合タンパク質を発現するＨＥＫ－２９３細胞を９６ウェルポリ－Ｄ－リジンコーティングプレートに５０Ｋ細胞／ウェルでプレーティングした。細胞を、ＤＭＥＭ（ダルベッコ改変イーグル培地）中、０．５％の最終ＤＭＳＯ濃度で試験化合物と１時間インキュベートした。典型的には、化合物をＤＭＳＯ中３倍連続希釈液中で調製し、アッセイに添加して、適切な最終濃度を得た。１時間後、培地を除去し、細胞を３．８％ホルムアルデヒドで２０分間固定し、ＰＢＳで洗浄し、１００％メタノールで１０分間透過処理した。その後、プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、ＬＩ－ＣＯＲブロッキング溶液（ＬＩ－ＣＯＲカタログ番号９２７－４０００）で１時間ブロッキングした。プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、その後、抗ホスホＲＥＴ（Ｔｙｒ１０６２）（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚカタログ番号ｓｃ－２０２５２－Ｒ）抗体および抗ＧＡＰＤＨ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号ＭＡＢ３７４）抗体と２時間インキュベートした。プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、抗ウサギ６８０（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓカタログ番号Ａ２１１０９）および抗マウス８００（ＬＩ－ＣＯＲカタログ番号９２６－３２２１０）二次抗体と１時間インキュベートした。全ての抗体を、０．０５％Ｔｗｅｅｎを含有するＬＩ－ＣＯＲ　Ｂｌｏｃｋ中に希釈した。プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、１００μＬのＰＢＳを各ウェルに添加し、プレートをＬＩ－ＣＯＲ　Ａｅｒｉｕｓ蛍光プレートリーダーで読み取った。ホスホ－ＲＥＴシグナルをＧＡＰＤＨシグナルに正規化した。試験化合物なしを使用して１００　ＰＯＣ（対照パーセント）を決定し、１μＭの対照阻害剤を使用して０　ＰＯＣを決定した。ＰＯＣ値を４パラメータロジスティック曲線に当てはめる。ＩＣ５０値は、曲線が５０　ＰＯＣと交差する点である。これらのアッセイで試験した化合物のＩＣ５０値を表５に示す。

【表６－１】

表５．実施例Ａ～Ｃのアッセイで試験した化合物のＩＣ$_{50}$。ＮＤ＝決定されず

実施例番号	RET 酵素 FRET_WT IC_{50}(nM)	RET V804M 酵素 FRET IC_{50}(nM)	RET M918T 酵素 FRET IC_{50}(nM)	RET G810R 酵素 FRET IC_{50}(nM)	RET G810S 酵素 FRET IC_{50}(nM)	KIF5B-RET pTYR1062 細胞 IC_{50}(nM)	KIF5B-RET G810R 細胞 IC50(nM)	KIF5B-RET G810S 細胞 IC50(nM
1	1.7	7.1	1.5	7.9	5.7	ND	ND	ND
2	5.6	12.3	5.3	21.4	11.1	1239	ND	ND
3	2	9.1	1.7	7.6	20.7	513	ND	ND
4	13.4	41.2	13.4	48	38.3	ND	ND	ND
5	8.8	27.2	9.4	19.4	22.2	ND	ND	ND
6	0.7	1.75	0.7	6.4	2.45	61	597	ND
7	144.5	291.8	180.5	1000	781.2	ND	ND	ND
8	0.017	0.017	0.017	0.1	0	11	219	ND
9	5	9.4	3.9	5.5	20.3	679	1522	ND
10	6.9	23.1	6.3	4.1	23.8	1781	ND	ND
11	0.3	0.4	0.3	2.1	1.2	39	92	ND
12	2.9	248.3	4.7	33.5	18	76	ND	ND
13	2	88.6	2.9	20.5	13.4	35	ND	ND
14	1.9	113.1	2.9	11.6	12.5	28	ND	ND
15	3.4	526	5.6	30.6	24.5	49	ND	ND
16	4.1	854.5	6.6	37.5	27.4	ND	ND	ND
17	1.8	8.5	1.2	9.3	6	161	ND	ND
18	1	2.5	1.7	5.6	4.2	ND	ND	ND
19	1.1	3.5	1.3	7.3	5.3	ND	ND	ND
20	29.5	71.1	27.2	101.7	89.7	ND	ND	ND
21	21.6	41.1	18.3	77.7	62.1	ND	ND	ND
22	5.2	60.5	2.9	19.9	12.7	ND	ND	ND
23	11.1	72	6.2	48.5	11.9	949	5441	ND
24	2.3	15.7	1.8	12	6.9	ND	ND	ND
25	0.8	3.8	0.8	7.1	3.1	67	702	ND
26	233.7	396.7	248.9	541.2	446	ND	ND	ND
27	2.2	3.9	2.9	9.9	7.6	ND	ND	ND
28	1.1	2.7	1.2	7	4.3	ND	ND	ND
29	9.1	41	13.6	33.6	29.3	ND	ND	ND
30	66.7	250	49.5	377.2	204.7	ND	ND	ND
31	0.6	2.1	0.8	8.3	2.6	22	254	ND
32	0.4	1.9	0.3	3.6	2.9	48	329	ND
33	0.4	0.8	0.3	5	2.7	32	450	ND
34	51.8	313.4	61.3	221.1	447.9	ND	ND	ND
35	0.7	1.3	0.8	6.9	6	130	841	ND
36	0.5	0.8	0.4	4.5	3.2	238	1358	ND
37	6.8	32.5	8.6	30.3	71.1	ND	ND	ND
38	3.1	6.6	2.3	20.3	36.9	ND	ND	ND
39	0.8	7.9	0.6	6.2	6.4	141	2271	ND
40	2.9	23.8	2.9	16.6	10.5	ND	ND	ND
41	1.9	11.4	1.8	22	15.1	430	3355	ND
42	15.3	59.5	20.5	71.8	54.3	ND	ND	ND
43	1.6	11.5	2.5	16.3	19.2	758	6911	ND
44	42.9	296.8	82.8	176.9	87.5	2956	7453	ND
45	5.1	31.8	2.8	25.2	11.2	ND	ND	ND
46	6.6	22.6	6.1	32	14.2	602	ND	ND
47	18.4	82.3	19	102.7	34.5	ND	ND	ND
48	2.8	21	2.6	26.3	7.6	ND	ND	ND
49	2.2	24.3	2.3	22	9.2	ND	ND	ND
50	3.2	63.3	3.7	37.2	12.1	ND	ND	ND

【表６－２】

実施例番号	RET酵素FRET_WT IC_{50}(nM)	RET V804M酵素FRET IC_{50}(nM)	RET M918T酵素FRET IC_{50}(nM)	RET G810R酵素FRET IC_{50}(nM)	RET G810S酵素FRET IC_{50}(nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞 IC_{50}(nM)	KIF5B-RET G810R細胞 IC50(nM)	KIF5B-RET G810S細胞 IC50(nM
51	0.4	1.3	0.3	2.9	1.8	29	421	ND
52	0.2	0.8	0.2	1.7	1.1	11	160	ND
53	0.5	0.8	0.5	5.4	1.8	47	526	ND
54	0.5	0.8	0.7	6.2	4	112	1460	ND
55	0.2	0.3	0.2	2.3	0.9	3	105	ND
56	0.3	0.7	0.2	2.3	1	4	150	ND
57	2.2	8.2	2	22.3	16.2	ND	ND	ND
58	0.1	0.7	0.1	1.1	0.5	39	702	ND
59	40.8	211.5	38	201.9	126	ND	ND	ND
60	3.1	18.7	3	17.6	9.9	232	1564	ND
61	7.8	79.9	7.4	48.9	21.8	ND	ND	ND
62	3.3	9.6	3	17	8.1	ND	ND	ND
63	4.8	24.2	3.3	31.7	14.4	ND	ND	ND
64	1.7	9.5	2	18.9	6.3	ND	ND	ND
65	0.3	0.7	0.3	2	1.2	10	322	ND
66	0.5	1.8	0.4	4.3	2.3	29	687	ND
67	0.3	0.4	0.2	3.5	1.1	3	167	ND
68	0.3	0.5	0.3	2.8	1.2	8	25	41
69	0.9	1.6	1	4.2	1.6	59	85	89
70	0.4	3.1	0.3	2.1	1.8	26	145	109
71	0.4	2.6	0.5	3	2.2	59	355	ND
72	3.3	8.5	3	6.7	11	576	5382	ND
73	3.1	9.3	4.4	18.9	9.1	ND	ND	ND
74	149.8	765.2	163.5	737.4	366.3	ND	ND	ND
75	1.5	2.5	1.8	14	4.6	76	1138	ND
76	10.4	21.3	13.1	53.8	42	ND	ND	ND
77	85.1	1000	100.6	535.2	183.6	ND	ND	ND
78	72.4	471.8	95	373.5	158.1	4288	6527	ND
79	4.1	59.9	5.1	11.9	268	792	ND	1.1

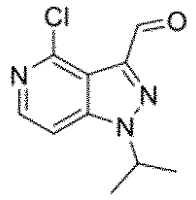
【０４９０】

合成実施例

合成中間体の調製

中間体Ｐ１

【化６５】



４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒド

方法Ａ：

ステップ１：４－クロロ－１－イソプロピル－３－ビニル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの調製。圧力容器内で、ジオキサン（１２ｍＬ）中４－クロロ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（７５３．５ｍｇ、２．３４３ｍｍｏｌ）の溶液を、２Ｍ　K_3PO_4水溶液（３．５ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）、および４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．５

３ｍＬ、２．９６８ｍｍｏｌ）で処理し、その後、アルゴンガスで２分間スパージした。脱気した混合物をＰｄ（ＰＰｈ３）４（２７０．８ｍｇ、０．２３４３ｍｍｏｌ）で処理し、結果として生じた混合物をアルゴンガスでさらに１０分間スパージした。その後、反応容器を密閉した。反応混合物を９０℃で６時間、その後、周囲温度で一晩撹拌した。結果として生じた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で３回洗浄した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（５６２．２ｍｇ、９６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２２．２（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドの調製。ＴＨＦ（１４０ｍＬ）および水（４７ｍＬ）中４－クロロ－１－イソプロピル－３－ビニル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（６．３ｇ、２８．４２ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＮＭＯ（６．８６ｇ、５７ｍｍｏｌ）および４重量％ＯｓＯ４水溶液（１８ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）で順次処理した。結果として生じた混合物を周囲温度で２．５時間撹拌し、インサイツで、中間体１，２－ジオール、１－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）エタン－１，２－ジオールを得た。混合物をＮａＩＯ４溶液（１２．２ｇ、５７ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１．５時間撹拌した。結果として生じた懸濁液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。濾液をＤＣＭ（１５０ｍＬ）と飽和Ｎａ２ＳＯ４水溶液（１５０ｍＬ）との間で分配し、水相をＤＣＭ（２×１５０ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃヘキサン中５～７５％）により精製して、表題化合物を得た（４．４ｇ、６９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２４．１（Ｍ＋Ｈ）。

方法Ｂ：

ステップ１：１－（２，４－ジクロロピリジン－３－イル）－２，２－ジメトキシエタン－１－オンの調製。ＴＨＦ（４９．８４ｍＬ）中２，４－ジクロロ－３－ヨードピリジン（２．７３ｇ、９．９６８ｍｍｏｌ）の冷（－７８℃）溶液をヘキサン中２．５Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ（４．７８５ｍＬ、１１．９６ｍｍｏｌ）で液滴処理した。－７８℃で２０分間撹拌した後、反応混合物を２，２－ジメトキシ酢酸メチル（１．７０８ｍＬ、１３．９５ｍｍｏｌ）で液滴処理した。結果として生じた混合物を－７８℃で１時間撹拌した後、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。クエンチした混合物を周囲温度に加温させた。その後、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１．９ｇ、７６％）。

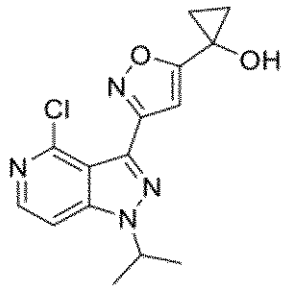
ステップ２：４－クロロ－３－（ジメトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの調製。ＥｔＯＨ（９．８３７ｍＬ）中１－（２，４－ジクロロピリジン－３－イル）－２，２－ジメトキシエタン－１－オン（１．２３ｇ、４．９１９ｍｍｏｌ）およびＮＨ２ＮＨ２・Ｈ２Ｏ（７１４．９μＬ、１４．７６ｍｍｏｌ）の混合物を周囲温度で８０時間、その後、５０℃で１時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（５５０ｍｇ、４９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２８．１（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ３：４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドの調製。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５０５μＬ、０．５１０ｍｍｏｌ）中４－クロロ－３－（ジメトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で１時間撹拌した。結果として生じた懸濁液をＮａＨＣＯ３溶液（４２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）でクエンチした。クエンチした混合物を水で希釈し、濾過した。収集した固体を真空内で乾燥させて、表題化合物を得た（１５ｍｇ、８２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝１８２．０（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ４：４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドの調製。ＤＭＦ（７１６μＬ）中４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒド（１３ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）の溶液をCs_2CO_3溶液（４７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および２－ヨードプロパン（１４μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）で順次処理した。結果として生じた混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。その後、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（６ｍｇ、３７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２４．１（Ｍ＋Ｈ）。

中間体Ｐ２

【化６６】



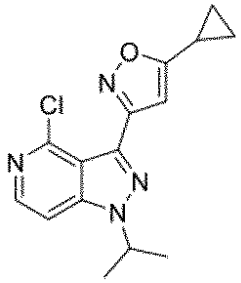
１－（３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オール

ステップ１：４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシムの調製。ＥｔＯＨ（８０ｍＬ）中４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒド（中間体Ｐ１、４．４ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液をNH_2OH（１．５ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）およびＮａＯＡｃ（１．９ｇ、５９ｍｍｏｌ）で処理した。結果として生じた混合物を周囲温度で７２時間撹拌した。その後、混合物を真空内で濃縮した。結果として生じた残渣をＤＣＭ中に懸濁し、懸濁液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。濾液を真空内で濃縮して、その後のステップで使用するのに十分な純度の表題化合物を得た（４．６９ｇ、１００％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２３９．１（Ｍ＋Ｈ）。

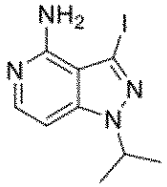
ステップ２：１－（３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オールの調製。ＤＭＦ（３．１４ｍＬ）中４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシム（１５０ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）、ＮＣＳ（１０９ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ）、$KHCO_3$溶液（１２６ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）および１－エチニルシクロプロパン－１－オール（１０３ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１４５ｍｇ、７２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１９．１（Ｍ＋Ｈ）。

中間体Ｐ３

【化６７】

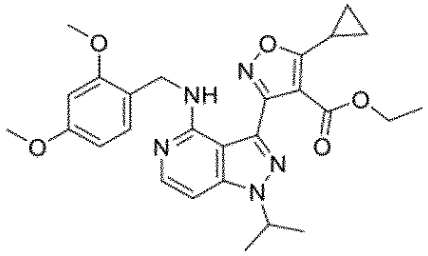


３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール
ＤＭＦ（６ｍＬ）中４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシム（中間体Ｐ２、ステップ１、１４０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ＮＣＳ（９５ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、$KHCO_3$溶液（１７６ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、およびシクロプロピルアセチレン（１５０μＬ、１．７６ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１時間１５分間撹拌した。その後、追加のＮＣＳ（４５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルアセチレン（１４９μＬ、１．７６ｍｍｏｌ）を導入した。反応混合物を５０℃でさらに４０分間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中５～６５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１２８ｍｇ、７２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３０３．１（Ｍ＋Ｈ）。
中間体Ｐ４
【化６８】

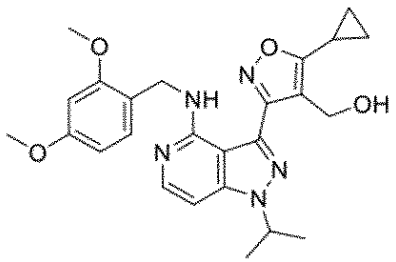


３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ステップ１：Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＳＯ（４．５０９ｍＬ）中４－クロロ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２９０ｍｇ、０．９０２ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（４０６．５μＬ、２．７０６ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブラインで順次抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（３４０ｍｇ、８３％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５３．１（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製ＴＦＡ（３．７６ｍＬ）中Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３４０ｍｇ、０．７５２ｍｍｏｌ）の溶液をEt_3SiH（１８０μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で４時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和Na_2CO_3水溶液およびブラインで順次抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を得た（２１２ｍｇ、９３％）。ＭＳ（ａｐｃ

ｉ）ｍ／ｚ＝３０３．０（Ｍ＋Ｈ）。
中間体Ｐ５
【化６９】

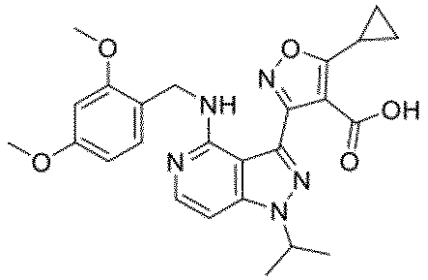


５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－カルボン酸エチル
ステップ１：３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－カルボン酸エチルの調製。ＤＭＦ（３１ｍＬ）中４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシム（中間体Ｐ２、ステップ１、０．８８ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮＣＳ（０．５８８ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）、$KHCO_3$（０．９４ｇ、９．４ｍｍｏｌ）、および３－シクロプロピルプロピオル酸エチル（中間体Ｒ２、０．９４５ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で２時間、その後、５０℃で４５分間撹拌した。これを水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。水相をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を得た（０．５４ｇ、４６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７５．１（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルの調製。１，４－ジオキサン（６７０μＬ）中３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－カルボン酸エチル（２５．１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（４４．８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴンでスパージした後、ジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスファン（ＸＰｈｏｓ）（１２．８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（６．１ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）を導入した。８０℃で一晩撹拌した後、追加の（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（２２．４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（１２．８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃での加熱を再開して一晩続けた。室温に冷却した後、反応混合物をDCMとH_2Oとの間で分配した。有機層を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、帯黄色の油として表題生成物を得た（２７．９ｍｇ、８２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０６．２（Ｍ＋Ｈ）。
中間体Ｐ６
【化７０】



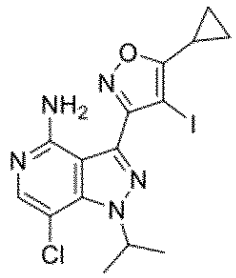
（５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－イル）メタノール
アルゴン雰囲気下で、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（２５％、トルエン）（５８．５μＬ、０．０８７０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（７９μＬ）中５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－カルボン酸エチル（中間体Ｐ５、２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃で滴加した。３０分間撹拌した後、反応物を飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮して、表題生成物を得た（１８ｍｇ、９３％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６４．２（Ｍ＋Ｈ）。

中間体Ｐ７
【化７１】



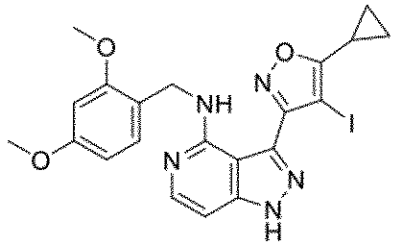
５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－カルボン酸
ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、６９２μＬ、１．４ｍｍｏｌ）中５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－カルボン酸エチル（中間体Ｐ５、７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を８５℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を４：１のＤＣＭ：ＩＰＡで抽出した。相分離した後、有機層を濃縮して、表題生成物を得た（４５ｍｇ、６８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７８．２（Ｍ＋Ｈ）。

中間体Ｐ８
【化７２】



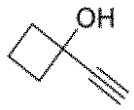
７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、１９０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＣＳ（３１０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．３６ｍＬ、４．６４ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間撹拌した後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）で処理して、表題生成物を得た（１５０ｍｇ、７３％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４４．０（Ｍ＋Ｈ）。

中間体Ｐ９
【化７３】

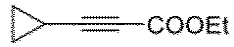


３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ステップ１：（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）（２，４－ジクロロピリジン－３－イル）メタノンの調製。火炎乾燥させたフラスコに、２，４－ジクロロ－３－ヨードピリジン（１．４ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１２ｍＬ）を装填した。混合物を－７８℃に冷却した後、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、ＴＨＦ）（２．４５ｍＬ、６．１３ｍｍｏｌ）を滴加した。この温度で１時間撹拌した後、ＴＨＦ（３ｍＬ）中５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－カルボン酸メチル（１．２ｇ、７．１６ｍｍｏｌ）の溶液を滴加し、撹拌を再開してさらに４５分間続け、その後、反応物を飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（５ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を得た（１．３７ｇ、７１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２８３．０（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：３－（４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾールの調製。ヒドラジン（１Ｍ、ＴＨＦ）（３７ｍＬ、３７ｍｍｏｌ）中（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）（２，４－ジクロロピリジン－３－イル）メタノン（１．３ｇ、４．６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題生成物を得た（０．２８ｇ、３０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２６１．０（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ３：３－（４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾールの調製。ＭｅＣＮ（６ｍＬ）中３－（４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール（２６０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＮＩＳ（３４０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（０．３８ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間撹拌した後、反応物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、表題生成物を得た（３８０ｍｇ、９９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８６．９（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ４：３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＳＯ（３．５ｍＬ）中３－（４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール（３９６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（０．４ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を添加し、一晩かけて９０℃に加熱した。室温に冷却した後、反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、その後、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題生成物を得た（２００ｍｇ、３８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．１（Ｍ＋Ｈ）。
中間体Ｒ１

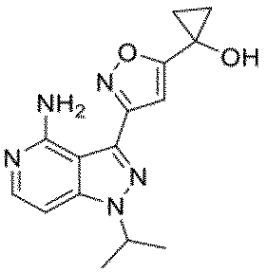
【化７４】



１－エチニルシクロブタン－１－オール
０℃の臭化エチニルマグネシウム（０．５Ｍ　ＴＨＦ、７．８ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、シクロブタノン（０．２２ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を１５分間かけて室温に加温し、その後、飽和ＮＨ４Ｃｌ（１０ｍＬ）でクエンチし、Ｅｔ２Ｏ（５ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮して、帯黄色の油として表題生成物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用し、定量的収率を想定した。
中間体Ｒ２
【化７５】



３－シクロプロピルプロピオル酸エチル
【０４９１】
ＴＨＦ（８ｍＬ）中エチニルシクロプロパン（０．７８ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴンでスパージし、－７８℃に冷却した後、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ　ＴＨＦ、５．２ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を－７８℃で３０分間および－１０℃で４５分間撹拌し、反応物を再度－７８℃に冷却した後、塩化炭酸エチル（１．２４ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）を滴加した。これを室温に加温させ、一晩撹拌した後、ＥｔＯＡｃと飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液との間で分配した。相分離した後、有機層を水で洗浄し、その後、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮して、表題生成物を得た（１．６ｇ、９８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝１３９．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０４９２】
合成実施例の調製
実施例１
【化７６】



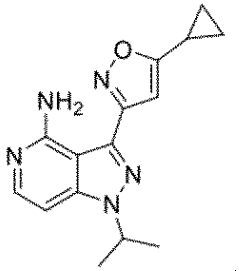
１－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オール
ステップ１：２，２，２－トリフルオロ酢酸１－（３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オールの調製。ＤＭＳＯ（７０６μＬ）中１－（３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オール（中間体Ｐ２、４５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（９４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１５時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中０～９５％ＡＣＮ）により精製して、表題化合物を得た（３４ｍｇ、５４％）。ＭＳ（ａ

ｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５０．１（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：１－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オールの調製。水（１４７μＬ）およびＴＦＡ（７３４μＬ、０．０７３ｍｍｏｌ）中２，２，２－トリフルオロ酢酸１－（３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オール（３３ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の懸濁液を周囲温度で３０分間撹拌した。反応混合物を真空内で濃縮して、ＴＦＡの大部分を除去した。残渣を逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中０～９５％ＡＣＮ）により精製して、表題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ中に溶解し、Ｐｌ－ＨＣＯ３樹脂に通して、遊離塩基化生成物を溶出した。有機溶出液を真空内で濃縮して、表題化合物を得た（６ｍｇ、２７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３００．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９３】

実施例２

【化７７】

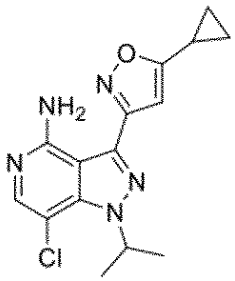


３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ステップ１：３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＦ（７００μＬ）中３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール（中間体Ｐ３、３２ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）の溶液を（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（５０μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１～９５％ＥｔＯＡｃ）により直接精製して、表題化合物を得た（２９ｍｇ、６３％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３４．２（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＣＭ（３００μＬ）中３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２７ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（３００μＬ）およびＥｔ３ＳｉＨ（５０μＬ、０．３１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１時間２０分撹拌し、その後、混合物を真空内で濃縮した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。残渣を、最初にシリカクロマトグラフィー（勾配溶出液としてＤＣＭ中１～２０％ＭｅＯＨを使用）により、その後、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～８５％ＡＣＮ）により精製して、ＴＦＡ塩として表題化合物を得た。ＴＦＡ塩を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物を得た（４．６ｍｇ、２６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２８４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９４】

実施例３

【化７８】

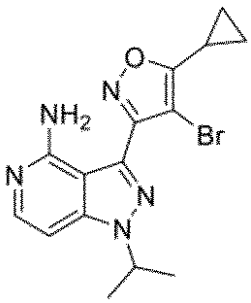


７－クロロ－３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＡＣＮ（５００μＬ）中３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例２、９．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液をＮＣＳ（４．４ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で３０分間、その後、４０℃で１時間４０分撹拌した。その後、反応混合物を０℃に冷却し、追加のＮＣＳ（２．２ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で５分間、その後、周囲温度で３．５時間撹拌し、その期間中に追加のＮＣＳ（４．４ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を２回（１時間後および２時間後に再度）導入した。その後、反応混合物を真空内で濃縮した。残渣を、最初に分取薄層クロマトグラフィー（ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ）により、その後、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＡＣＮ）により精製して、ＴＦＡ塩として表題化合物を得た。ＴＦＡ塩を含有する画分を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で処理し、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物を合わせ、濃縮して、表題化合物を得た（２．６ｍｇ、２５％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９５】

実施例４

【化７９】



３－（４－ブロモ－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ステップ１：４－ブロモ－３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾールの調製。ＡＣＮ（３ｍＬ）中３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール（中間体Ｐ３、９４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液をＮＢＳ（６１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で２５分間、その後、４０℃で１．５時間撹拌した。その後、反応混合物をＴＦＡ（３液滴）で処理し、混合物を４０℃でさらに５０分間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮して、その後のステップで使用するのに十分な純度の表題化合物を得た（１２０ｍｇ、定量的）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８１．０，３８３．０（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：３－（４－ブロモ－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ

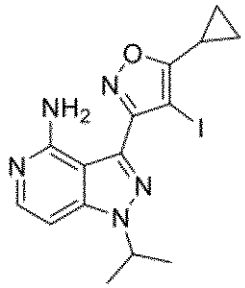
－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＦ（３ｍＬ）中４－ブロモ－３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール（１１８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液を（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（１４０μＬ、０．９２８ｍｍｏｌ）で処理し、その後、９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（水中５～９５％ＡＣＮ）により精製して、表題化合物を得た（８０ｍｇ、５１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．１，５１４．１（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ３：３－（４－ブロモ－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中３－（４－ブロモ－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１．５ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$ＳｉＨ（２５０μＬ、１．５６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、その後、混合物を真空内で濃縮した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を得た（１５．６ｍｇ、２８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６２．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９６】

実施例５

【化８０】



３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ステップ１：３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾールの調製。ＡＣＮ（１０ｍＬ）中３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール（中間体Ｐ３、５１２ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）およびＮＩＳ（４３８ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液をＴＦＡ（１４２μＬ、１．８６ｍｍｏｌ）で処理した。結果として生じた混合物を周囲温度で３０分間撹拌した。その後、反応温度を４０℃に上昇させ、混合物を追加のＴＦＡ（１４２μＬ、１．８６ｍｍｏｌ）で処理した。４０℃で２時間４０分撹拌した後、追加のＮＩＳ（４４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を導入した。４０℃での撹拌をさらに２．５時間続け、その期間中、反応混合物を追加のＮＩＳ（４４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）で、１時間間隔で２回処理した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物を得た（７００ｍｇ、９７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２９．０（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ

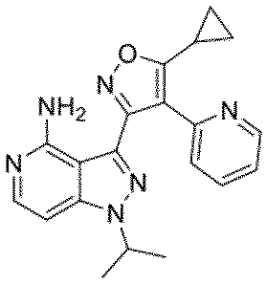
－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＦ（１５ｍＬ）中３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール（７００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の溶液を（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（７３８μＬ、４．９０ｍｍｏｌ）で処理した。結果として生じた混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、その後のステップで使用するのに十分な純度の表題化合物を得た（４６０ｍｇ、５０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６０．１（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ３：３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＣＭ（３．２９ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４６０ｍｇ、０．８２２ｍｍｏｌ）の溶液をEt_3SiH（１．３１ｍＬ、８．２２ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（３．２９ｍＬ）で処理した。反応混合物を周囲温度で４５分間撹拌し、その後、混合物を真空内で濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を得た（１３７ｍｇ、４１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１０．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９７】

実施例６

【化８１】



３－（５－シクロプロピル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

方法Ａ：圧力容器内で、トルエン（３００μＬ）中３－（４－ブロモ－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例４、９．３ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$［Ｐ（ｃｙ）$_3$］$_2$（２．８ｍｇ、０．００３８５ｍｍｏｌ）、およびＣｓＦ（８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（１４μＬ、０．０４５ｍｍｏｌ）で処理し、その後、アルゴンガスでスパージし、密閉し、１１０℃で２０時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中０～８０％ＡＣＮ）により精製して、表題化合物のＴＦＡ塩を得た。所望の画分を合わせ、真空内で濃縮して、表題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩を飽和$NaHCO_3$水溶液で処理し、ＤＣＭで抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物を得た（０．９ｍｇ、１０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６１．１（Ｍ＋Ｈ）。

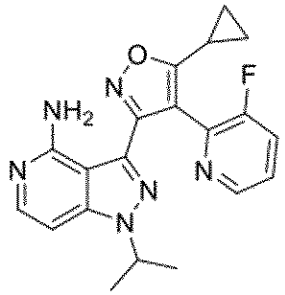
方法Ｂ：圧力容器内で、トルエン（７００μＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、５１ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（Ｐ

Ｐｈ３）２（９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の混合物を２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（１６１μＬ、０．４９９ｍｍｏｌ）で処理し、その後、アルゴンガスでスパージし、密閉し、１１０℃で２０時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、表題化合物を得た（２．４ｍｇ、６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９８】

実施例７

【化８２】



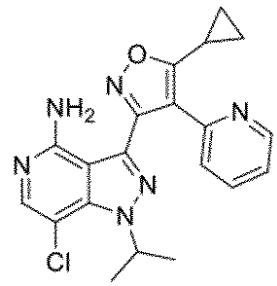
３－（５－シクロプロピル－４－（３－フルオロピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

圧力容器内で、トルエン（７００μＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、４３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ２（ＰＰｈ３）２（７ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）の混合物を３－フルオロ－２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（１６２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）で処理し、その後、アルゴンガスでスパージし、密閉し、１１０℃で２０時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィー（水中５～８５％ＡＣＮ）により精製して、表題化合物を得た（２．４ｍｇ、６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９９】

実施例８

【化８３】



７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

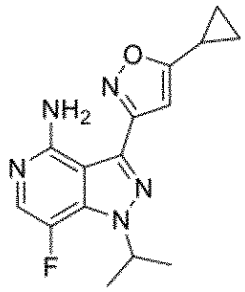
ＡＣＮ（８００μＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例６、２９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物をＮＣＳ（３２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１時間２０分撹拌した。その後、反応混合物を飽和Ｎａ２Ｓ２Ｏ３水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＡＣＮ）により精製して、ＴＦＡ塩として表題化合物を得た。ＴＦＡ塩を含有する画分を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）で処理

し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、表題化合物を得た（６．２ｍｇ、２０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９５．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５００】

実施例９

【化８４】



３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ステップ１：（４－クロロ－２，５－ジフルオロピリジン－３－イル）（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）メタノンの調製。ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中４－クロロ－２，５－ジフルオロピリジン（２４６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の冷（－７８℃）溶液をヘキサン中２．５Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ（７１８μＬ、１．７９ｍｍｏｌ）で処理した。－７８℃で２時間撹拌した後、反応混合物をＴＨＦ（２ｍＬ）中５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。結果として生じた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチした。その後、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（２０１ｍｇ、４７％）。

ステップ２：５－シクロプロピル－３－（４，７－ジフルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾールの調製。ＴＨＦ中NH_2NH_2（１０ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）の１．０Ｍ溶液を（４－クロロ－２，５－ジフルオロピリジン－３－イル）（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）メタノン（２０１ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）に添加し、結果として生じた溶液を周囲温度で１時間撹拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（５２ｍｇ、２８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２６３．０（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ３：３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＦ（１．９８３ｍＬ）中５－シクロプロピル－３－（４，７－ジフルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール（５２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（８９．３８μＬ、０．５９４９ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（８１．１ｍｇ、１００％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１０．２（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ４：３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＦ（９８９μＬ）中３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，

４－ジメトキシベンジル）－７－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（８１ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、２－ブロモプロパン（７４．３μＬ、０．７９１ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3溶液（１２９ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、粗物質３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンを得て、定量的収率を想定した。

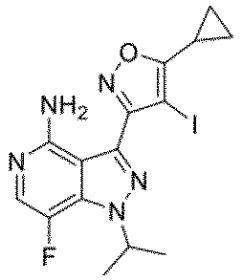
【０５０１】

この粗物質をＴＦＡ（２ｍＬ）中に溶解し、その後、Et_3SiH（４７．４μＬ、０．２９７ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物を真空内で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＡＣＮ）により精製して、３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンのＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＤＣＭで希釈し、その後、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインで順次抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、遊離塩基化表題化合物を得た（３．２ｍｇ、５％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３０２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５０２】

実施例１０

【化８５】



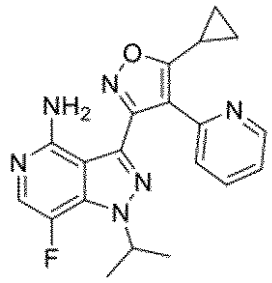
３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ＡＣＮ（２．８５ｍＬ）中３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例９、８６ｍｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（２２、０．２８５ｍｍｏｌ）およびＮＩＳ（７０．６ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）で順次処理した。結果として生じた混合物を４０℃で８時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を得た（１００ｍｇ、８２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２８．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０５０３】

実施例１１

【化８６】

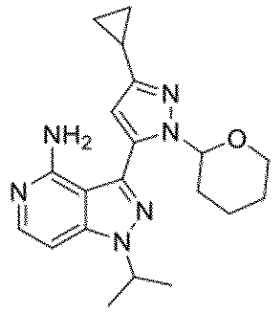


３－（５－シクロプロピル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
圧力容器内で、トルエン（６２４．２μＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例１０、４０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（４５．４７μＬ、０．１４０４）およびＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$（６．５７２ｍｇ、０．００９３６３ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、密閉し、９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、表題化合物を得た（５．７ｍｇ、１６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５０４】

実施例１２

【化８７】

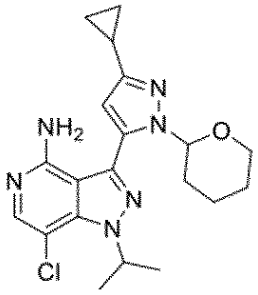


３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
圧力容器内で、ジオキサン（４９６μＬ）中３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（中間体Ｐ４、３０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９４．８ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）、２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１４９μＬ、０．２９８ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１．５ｍｇ、０．００９９３ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、密閉し、９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、表題化合物を得た（１８．４ｍｇ、５１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５０５】

実施例１３

【化８８】



７－クロロ－３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

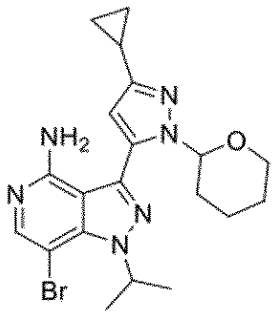
ステップ１：７－クロロ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＡＣＮ（１．３８ｍＬ）中３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（中間体Ｐ４、４１．８ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）の溶液をＮＣＳ（１９．４ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）で処理し、その後、７０℃で一晩撹拌した、周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を得た（２４ｍｇ、５２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３７（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：７－クロロ－３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。圧力容器内で、ジオキサン（３５７μＬ）中７－クロロ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２４ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６８．１ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）、２Ｍ　Na_2CO_3水溶液（１０７μＬ、０．２１４ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（PPh_3）４（８．２４ｍｇ、０．００７１３ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、密閉し、９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、表題化合物を得た（１８．８ｍｇ、６６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５０６】

実施例１４

【化８９】



７－ブロモ－３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

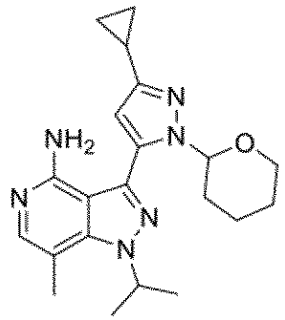
ステップ１：７－ブロモ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＡＣＮ（２．３ｍＬ）中３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（中間体Ｐ４、７０ｍｇ、０．２

３ｍｍｏｌ）の溶液をＮＢＳ（４５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）で処理し、その後、７０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を得た（５１ｍｇ、５８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８０．９，３８２．９（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：７－ブロモ－３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。圧力容器内で、ジオキサン（６７０μＬ）中７－ブロモ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（８５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、２ＭNa_2CO_3水溶液（２００μＬ、０．４００ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（１５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、密閉し、９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、表題化合物を得た（２４ｍｇ、４０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．１（Ｍ＋１），４４７．１（Ｍ＋２）。

【０５０７】

実施例１５

【化９０】



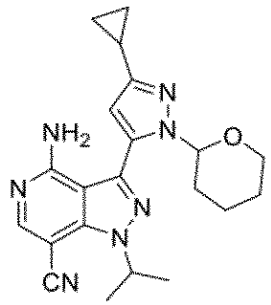
３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－７－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

圧力容器内で、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中７－ブロモ－３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例１４、２０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$（２．３ｍｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）、およびCH_3ZnCl（２Ｍ　ＴＨＦ、９０μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、密閉し、７０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水およびブラインで順次洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣を分取薄層クロマトグラフィー（９０：９：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH）により精製して、表題化合物を得た（７．７ｍｇ、４５％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５０８】

実施例１６

【化９１】



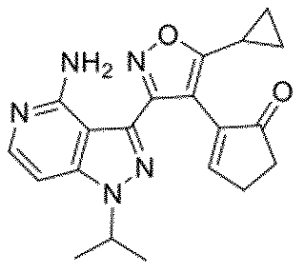
４－アミノ－３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル

圧力容器内で、ＤＭＡ（８３１μＬ）中７－ブロモ－３－（３－シクロプロピル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例１４、３７ｍｇ、０．０８３１ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（１０．７ｍｇ、０．０９１４ｍｍｏｌ）、およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（６．７８ｍｇ、０．００８３１ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、密閉し、９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで順次抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１０．４ｍｇ、３２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５０９】

実施例１７

【化９２】



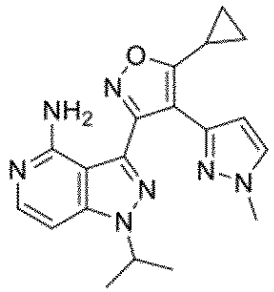
２－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）シクロペント－２－エン－１－オン

ジメトキシメタン（９７７μＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、４０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、（５－オキソシクロペント－１－エン－１－イル）ボロン酸（１８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１ｍｇ、０．００９８ｍｍｏｌ）、およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２Ｎ水溶液、２４４μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、密閉管内で窒素下、８０℃で１５時間加熱し、その後、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中０～９５％ＭｅＣＮ）に供した。生成物を含有する合わせた画分を濃縮し、ＭｅＯＨ中に溶解し、ＰＬ－ＨＣＯ$_3$　ＭＰプラグに通した。その後、濾液を濃縮して、白色の固体として表題生成物を得た（５ｍｇ、１４％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１０】

実施例１８

【化９３】

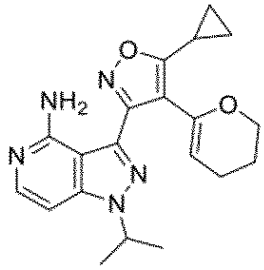


３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ジオキサン（０．４ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、２１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、および１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、K_3PO_4（２Ｍ水溶液、０．０８ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を導入した。反応物を圧力容器内に密閉し、９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（５ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。粗物質を、最初にシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により、その後、逆相クロマトグラフィー（水中５～８０％ＭｅＣＮ）により精製して、表題生成物を得た（９．２ｍｇ、４９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１１】

実施例１９

【化９４】

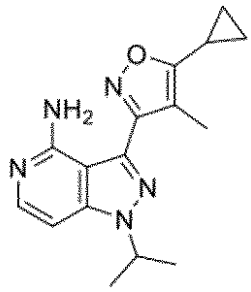


３－（５－シクロプロピル－４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
表題生成物を、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを２－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランに置き換える実施例１８と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１２】

実施例２０．

【化９５】



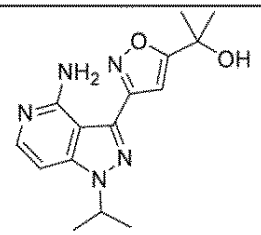
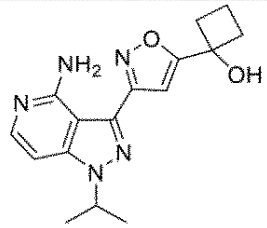
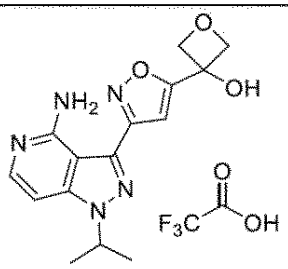
３－（５－シクロプロピル－４－メチルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ジオキサン（０．３５ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、２１ｍｇ、０．０５２０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（６ｍｇ、０．００５２ｍｍｏｌ）、およびＭｅＺｎＣｌ（２Ｍ　ＴＨＦ、０．１０ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物を１時間かけて９０℃に加熱し、その後、分取ＨＰＬＣ（１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＡＣＮ）により直接精製した。生成物を含有する合わせた画分を濃縮し、ＤＣＭ中に溶解し、ＰＬ－ＨＣＯ３　ＭＰプラグに通した。その後、濾液を濃縮して、表題生成物を得た（２．９ｍｇ、１９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２９８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１３】

表Ａの化合物を、中間体Ｐ２のステップ２の１－エチニルシクロプロパン－１－オールを適切なアルキニルアルコールに置き換える１－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロパン－１－オール（実施例１）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表７】

表Ａ

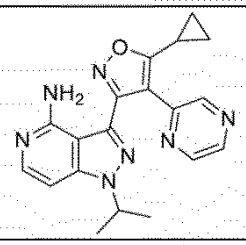
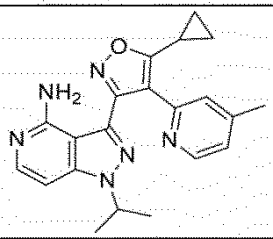
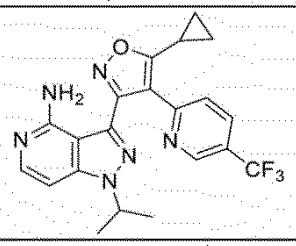
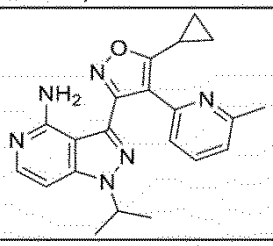
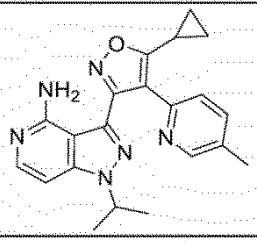
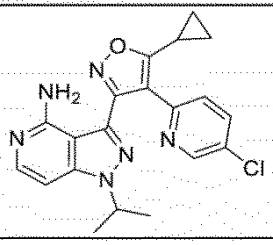
実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
21		2-(3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-ｃ]ピリジン-3-イル)イソオキサゾール-5-イル）プロパン-2-オール	302.2(M+H)
22		1-(3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-ｃ]ピリジン-3-イル)イソオキサゾール-5-イル）シクロブタン-1-オール	314.2(M+H)
23		2，2，2-トリフルオロ酢酸3-(3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-ｃ]ピリジン-3-イル）イソオキサゾール-5-イル）オキセタン-3-オール	335.1(M+H)

【０５１４】

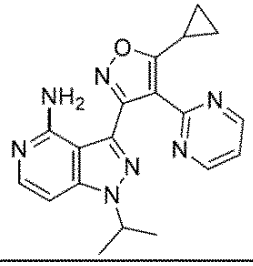
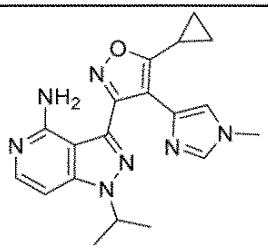
表Ｂの化合物を、２－（トリブチルスタンニル）ピリジンを適切な２－（トリブチルスタンニル）ヘテロアリール試薬に置き換える３－（５－シクロプロピル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例６、方法Ｂ）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表８－１】

表B

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
24		3-(5-シクロプロピル-4-(ピラジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	362.1(M+H)
25		3-(5-シクロプロピル-4-(4-メチルピリジン-2-イル）イソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	375.0(M+H)
26		3-(5-シクロプロピル-4-(5-(トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）イソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	429.1(M+H)
27		3-(5-シクロプロピル-4-(6-メチルピリジン-2-イル）イソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	375.1(M+H)
28		3-(5-シクロプロピル-4-(5-メチルピリジン-2-イル）イソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	375.2(M+H)
29		3-(4-(5-クロロピリジン-2-イル）-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	395.1(M+H)

【表８－２】

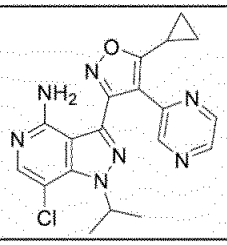
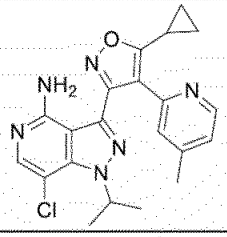
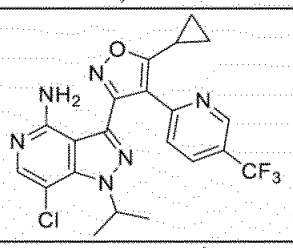
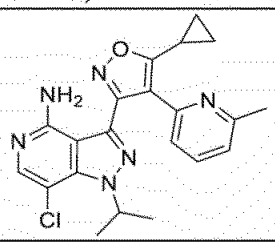
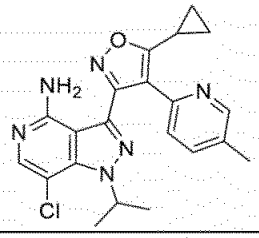
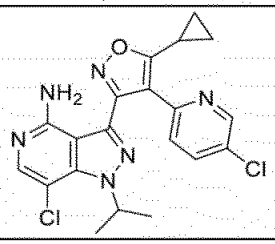
実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
30		3-(5-シクロプロピル-4-(ピリミジン-2-イル）イソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	362.2(M+H)
31		3-(5-シクロプロピル-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）イソオキサゾール-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ［4,3-c]ピリジン-4-アミン	364.2(M+H)

【０５１５】

表Ｃの化合物を、３－（５－シクロプロピル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンを適切な原出発材料に置き換える７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例８）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表９】

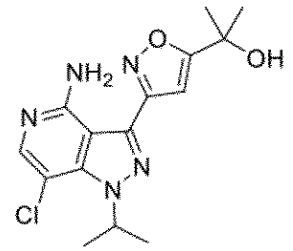
表C

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
32		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(ピラジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	396.1(M+H)
33		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(4-メチルピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-4-アミン	409.2(M+H)
34		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-4-アミン	463.0(M+H)
35		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(6-メチルピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-4-アミン	409.1(M+H)
36		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(5-メチルピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-4-アミン	409.1(M+H)
37		7-クロロ-3-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-4-アミン	429.0(M+H)

【０５１６】

実施例３８

【化９６】



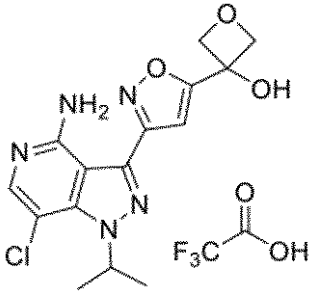
２－（３－（４－アミノ－７－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール

アセトニトリル（２６５μＬ）中２－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール（実施例２１、４ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の溶液に、１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（８．９ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で３時間および室温で１５時間撹拌し、その後、逆相クロマトグラフィー（水中０～９５％ＡＣＮ）により直接精製して、白色の固体として表題生成物を得た（１．８ｍｇ、４０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１７】

実施例３９

【化９７】



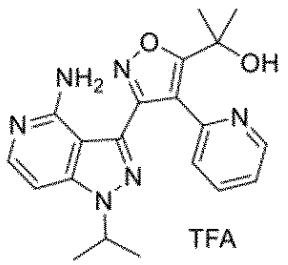
２，２，２－トリフルオロ酢酸３－（３－（４－アミノ－７－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）オキセタン－３－オール

２－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オールを３－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）オキセタン－３－オール（実施例２３）に置き換え、０．１％ＴＦＡを有する水中０～９５％ＡＣＮをクロマトグラフィー溶出液として使用することにより、表題生成物（２．５ｍｇ、３８％）を実施例３８に記載の様式と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１８】

実施例４０

【化９８】



２，２，２－トリフルオロ酢酸２－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール

ステップ１：２－（３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オールの調製。４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシム（中間体Ｐ２、ステップ１、３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（２２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、２－メチルブタ－３－イン－２－オール（３２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、炭酸水素カリウム（２５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（１．２ｍＬ）の混合物を５０℃で１時間撹拌し、その後、水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。相分離した後、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、白色の固体として表題生成物を得た（１５ｍｇ、３７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２１．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１９】

ステップ２：２－（３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－ヨードイソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オールの調製。ＴＦＡ（４ｍＬ）中２－（３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール（４８０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）およびＮＩＳ（１．０１ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１時間加熱した後、これを濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に取り込み、Na_2SO_3（１０％水溶液）、Na_2CO_3（２Ｍ水溶液）、および水で洗浄した。その後、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、帯茶色の泡状固体として表題化合物を得て（０．３２ｇ、４８％）、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４７．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２０】

ステップ３：２－（３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－ヨードイソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オールの調製。ＤＭＳＯ（３．６ｍＬ）中２－（３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－ヨードイソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール（０．３２ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（０．４８ｇ、２．９ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で１５時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、その後、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、帯黄色の油として表題化合物を得た（０．３１ｇ、７５％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２１】

ステップ４：２－（３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オールの調製。トルエン（１．０ｍＬ）中２－（３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－ヨードイソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール（５８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（７．０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、および２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（９７．５７μＬ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、密閉管内で窒素下、１１０℃で３時間撹拌した。追加の$PdCl_2(PPh_3)_2$（７．０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した後、加熱を再開してさらに１５時間続けた。室温に冷却した後、反応物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化

合物を得た（２１ｍｇ、４０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２９．３（Ｍ＋Ｈ）。

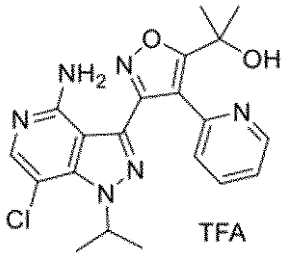
【０５２２】

ステップ５：２，２，２－トリフルオロ酢酸２－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オールの調製。ＴＦＡ（０．７６ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）中２－（３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール（２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１５分間撹拌した後、これを濃縮し、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中０～９５％ＭｅＣＮ）により精製して、白色の固体として表題生成物を得た（６ｍｇ、４２％収率）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２３】

実施例４１

【化９９】



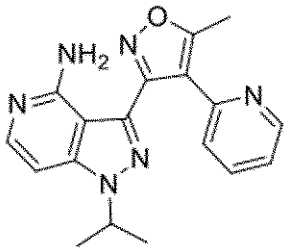
２，２，２－トリフルオロ酢酸２－（３－（４－アミノ－７－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール

アセトニトリル（３４４μＬ）中２－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オール（１３ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の溶液に、１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（１４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、その後、ＴＦＡ（２６μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で８時間撹拌し、その後、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中０～９５％ＭｅＣＮ）に供して、表題生成物を得た（１．５ｍｇ、１１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２４】

実施例４２

【化１００】



１－イソプロピル－３－（５－メチル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ステップ１：３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－ヨード－５－メチルイソオキサゾールの調製。ＤＭＦ（３．８ｍＬ）中４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－カ

ルバルデヒドオキシム（中間体Ｐ２、ステップ１、１８０ｍｇ、０．７５４ｍｍｏｌ）、ＮＣＳ（１２１ｍｇ、０．９０５ｍｍｏｌ）、１－ヨードプロプ－１－イン（４１７ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）、およびＫＨＣＯ３（２０１ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１時間撹拌し、その後、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中０～９５％ＭｅＣＮ）により精製して、帯黄色の油として表題化合物を得た（１１３ｍｇ、３７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．０（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－（４－ヨード－５－メチルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＳＯ（２．７ｍＬ）中３－（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－ヨード－５－メチルイソオキサゾール（１１０ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（２２８ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の混合物を７０～８０℃で一晩撹拌した。これを水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、無色の油として表題生成物を得た（１１７ｍｇ、８０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３４．０（Ｍ＋Ｈ）。

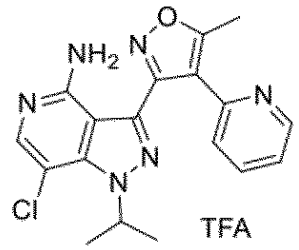
ステップ３：Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－３－（５－メチル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。トルエン（６５６μＬ）中Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－（４－ヨード－５－メチルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ＰＰｈ３）２（４．６ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ）、および２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（８５μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、密閉管内で窒素下、１１０℃で１５時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（水中０～９５％ＭｅＣＮ）により精製して、帯茶色の油として表題化合物を得た（２５ｍｇ、７８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８５．３（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ４：１－イソプロピル－３－（５－メチル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＴＦＡ（１．０ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）中Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－３－（５－メチル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１時間撹拌し、その後、濃縮し、逆相クロマトグラフィー（水中０～９５％ＭｅＣＮ）により精製して、ベージュ色の固体として表題生成物を得た（９ｍｇ、５２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２５】

実施例４３

【化１０１】



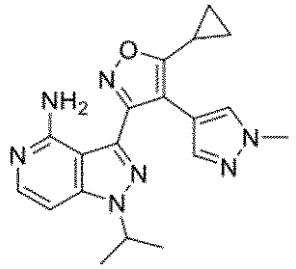
２，２，２－トリフルオロ酢酸７－クロロ－１－イソプロピル－３－（５－メチル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

２－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）プロパン－２－オールを１－イソプロピル－３－（５－メチル－４－（ピリジン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例４２）に置き換え、反応を室温の高温で（５０℃、５時間）行うことにより、表題生成物（４ｍｇ、１５％）を実施例４１に記載の様式と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２６】

実施例４４

【化１０２】



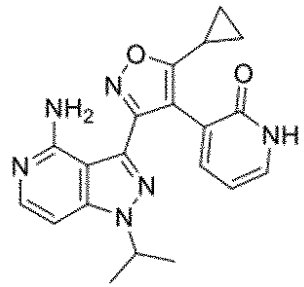
３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

表題生成物（１０ｍｇ、３６％）を、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールに置き換える実施例１８と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２７】

実施例４５

【化１０３】



３－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン

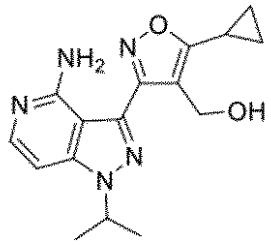
ステップ１：３－（４－（２－（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ジオキサン（０．６１ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、０．０５０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、２－（ベンジルオキシ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（０．０５７ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（０．１３ｍＬ、２Ｍ水溶液、０．２６ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（０．０１４ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の混合物を一晩かけて９０℃に加熱した。反応混合物をシリカクロ

マトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、表題化合物を得た（３５．４ｍｇ、６２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６７．２（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：３－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンの調製。ＭｅＯＨ（０．７６ｍＬ）中３－（４－（２－（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３５．４ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１６ｍｇ、１０％、０．０１５ｍｍｏｌ）の混合物を、水素バルーン下で、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＡＣＮ）で精製した。生成物を含有する合わせた画分をＤＣＭと飽和Na_2CO_3水溶液との間で分配した。相分離した後、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、表題生成物を得た（１１．３ｍｇ、４０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２８】

実施例４６

【化１０４】

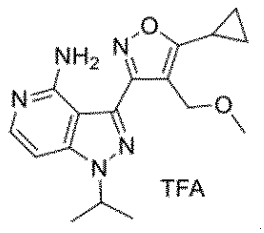


（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）メタノール
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中（５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－イル）メタノール（中間体Ｐ６、１８ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（０．１５ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間撹拌し、その後、濃縮した。残渣をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、相分離フリットに通した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを有する水中２５～７５％ＡＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和$NaHCO_3$水溶液とＤＣＭとの間で分配した。有機層を分離し、濃縮して、表題生成物を得た（１．７ｍｇ、１４％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５２９】

実施例４７

【化１０５】



２，２，２－トリフルオロ酢酸３－（５－シクロプロピル－４－（メトキシメチル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ステップ１：３－（５－シクロプロピル－４－（メトキシメチル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＴＨＦ（１．６ｍＬ）中（５－シクロプロピ

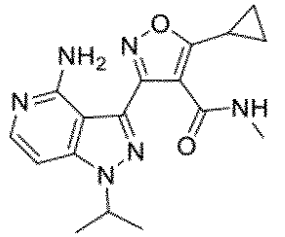
ル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－イル）メタノール（中間体Ｐ５、７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６０％、９．７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。５分間撹拌した後、ＭｅＩ（２０μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。追加のＮａＨ（６０％、６．５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（１０μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を０℃で導入し、室温で１時間撹拌した後、反応が完了した。反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を濃縮して、表題生成物を得た（５３ｍｇ、６９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７８．２（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：２，２，２－トリフルオロ酢酸３－（５－シクロプロピル－４－（メトキシメチル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＣＭ（４４４μＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－（メトキシメチル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（２５７μＬ、３．３ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間撹拌し、その後、濃縮して、表題生成物を得た（５７ｍｇ、９９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３０】

実施例４８

【化１０６】

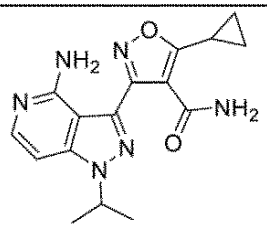
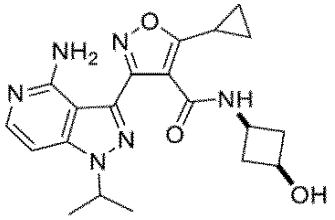


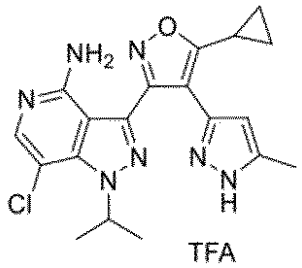
３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピル－Ｎ－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド

ステップ１：５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミドの調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－カルボン酸（中間体Ｐ１、４５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）およびメタンアミン塩酸塩（１０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液をＤＩＥＡ（０．１６ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で処理した。室温で１時間撹拌した後、反応物をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、白色の固体として表題生成物を得た（４８ｍｇ、８３％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピル－Ｎ－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミドの調製。ＤＣＭ（７８３μＬ）中５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド（４８ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（６０μＬ、０．７８ｍｍｏｌ）で処理し、室温で３０分間撹拌した。その後、これを濃縮し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＡＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を濃縮し、その後、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂プラグに通して遊離塩基化して、表題生成物を得た（１ｍｇ、３．０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３１】
表Ｄの化合物を、ステップ１のメタンアミン塩酸塩を適切なアミン出発材料に置き換える３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピル－Ｎ－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド（実施例４８）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。
【表１０】
表D

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
49		3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	327.1(M+H)
50		3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-N-(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド	397.3(M+H)

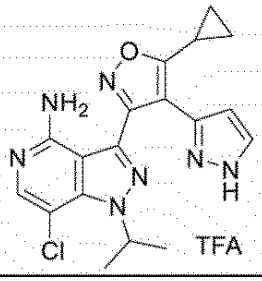
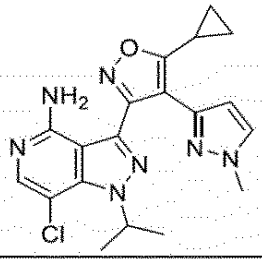
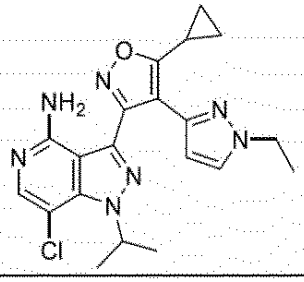
【０５３２】
実施例５１
【化１０７】


２，２，２－トリフルオロ酢酸７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ジオキサン（０．２３ｍＬ）中７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（中間体Ｐ８、０．０２０ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、５－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．０１４ｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、Ｎａ２ＣＯ３（２Ｎ水溶液）（０．０４７ｍＬ、０．０９５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（０．００５２ｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で一晩加熱し、その後、濃縮し分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＡＣＮ）で処理して、表題生成物を得た（５．５ｍｇ、２５％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９８．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０５３３】
表Ｅの化合物を、５－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを適切なボロン酸塩出発材料に置き換える２，２，２－トリフルオロ酢酸７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－

１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５１）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表１１】

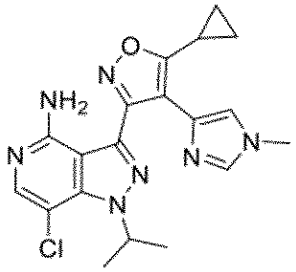
表E

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
52		2,2,2-トリフルオロ酢酸7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(1H-ピラゾール-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	384.1(M+H)
53		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	398.1(M+H)
54		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	412.1(M+H)

【０５３４】

実施例５５

【化１０８】



７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

トルエン（０．５ｍＬ）中７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（中間体Ｐ８、３５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－イミダゾール（５９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンでスパージし、密閉圧力容器内で、９０℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～８５％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和ＮａＨＣＯ３（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、表題生成物を得た（４．４ｍｇ、１４％）。ＭＳ（ａ

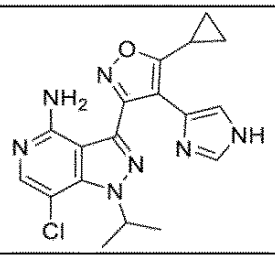
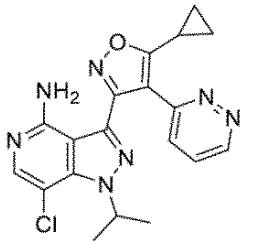
ｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３５】

表Ｆの化合物を、１－メチル－４－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－イミダゾールを適切なスタンニル出発材料に置き換える７－クロロ－３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５５）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表１２】

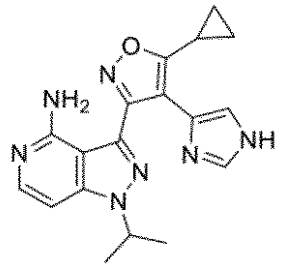
表F

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
56		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(1H-イミダゾール-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	384.1(M+H)
57		7-クロロ-3-(5-シクロプロピル-4-(ピリダジン-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	396.1(M+H)

【０５３６】

実施例５８

【化１０９】



３－（５－シクロプロピル－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ステップ１：３－（５－シクロプロピル－４－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。トルエン（０．４ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、ステップ２、２６ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（６ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）、および４－（トリブチルスタンニル）－１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール（８４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンでスパージし、密閉圧力容器内で、９０℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応物を濃縮し、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝７４２．３（Ｍ＋Ｈ）。

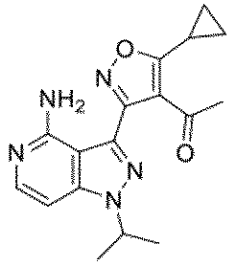
ステップ２：３－（５－シクロプロピル－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－

４－アミンの調製。ＤＣＭ（０．３ｍＬ）中前ステップ由来の粗物質３－（５－シクロプロピル－４－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3SiH（０．０５ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．１ｍＬ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～８０％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、表題生成物を得た（３．７ｍｇ、３１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５０．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３７】

実施例５９

【化１１０】



１－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）エタン－１－オン

ステップ１：３－（５－シクロプロピル－４－（（トリメチルシリル）エチニル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、ステップ２、４５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、Et_3N（３３μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）、およびエチニルトリメチルシラン（０．１１ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンでスパージし、室温で一晩、その後、９０℃で１日撹拌した。室温に冷却した後、反応物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３０．２（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：３－（５－シクロプロピル－４－エチニルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中粗物質３－（５－シクロプロピル－４－（（トリメチルシリル）エチニル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４０ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３．５時間撹拌した後、反応物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題生成物を得た（３０ｍｇ、７８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５８．２（Ｍ＋Ｈ）。

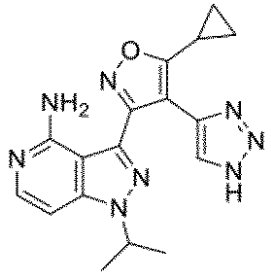
ステップ３：１－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）エタン－１－オンの調製。ＤＣＭ（０．１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．１ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－エチニルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５ｍｇ

、０．０１１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｅｔ３ＳｉＨ（３５μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～８５％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和ＮａＨＣＯ３（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、表題生成物を得た（１ｍｇ、２８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３８】

実施例６０

【化１１１】



３－（５－シクロプロピル－４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

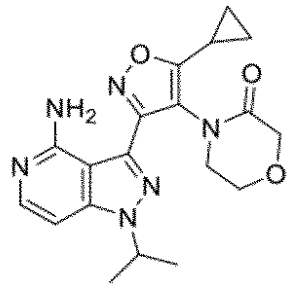
ステップ１：３－（５－シクロプロピル－４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ｔ－ＢｕＯＨ（１．３ｍＬ）および水（２ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－エチニルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５９、ステップ２、３０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＮ３（４３ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、その後、ＣｕＩ（１．２ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンでスパージし、その後、８０℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用した（２０ｍｇ、６１％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０１．２（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ２：３－（５－シクロプロピル－４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＣＭ（０．２ｍＬ）、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）、およびＥｔ３ＳｉＨ（０．１３ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）中３－（５－シクロプロピル－４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３時間撹拌し、その後、濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ３（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～８０％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和ＮａＨＣＯ３（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、表題生成物を得た（１．４ｍｇ、１０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５１．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３９】

実施例６１

【化１１２】



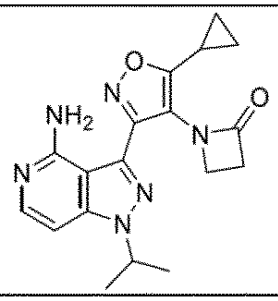
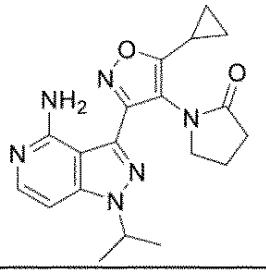
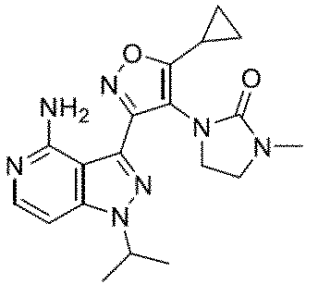
４－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）モルホリン－３－オン
ステップ１：４－（５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－イル）モルホリン－３－オンの調製。ジオキサン（０．４ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、ステップ２、３７ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１３ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（７μＬ、０．０６６ｍｍｏｌ）、およびモルホリン－３－オン（３３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンでスパージし、密閉圧力反応容器内で、９０℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３３．３（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：４－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）モルホリン－３－オンの調製。ＤＣＭ（０．２ｍＬ）およびＴＦＡ（０．１ｍＬ）中４－（５－シクロプロピル－３－（４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）イソオキサゾール－４－イル）モルホリン－３－オン（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に、Et_3SiH（０．１３ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）中に取り込み、その後、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～８０％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、表題生成物を得た（１．４ｍｇ、１０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５４０】

表Ｇの化合物を、ステップ１のモルホリン－３－オンを適切なアミド出発材料に置き換える４－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）モルホリン－３－オン（実施例６１）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表１３】

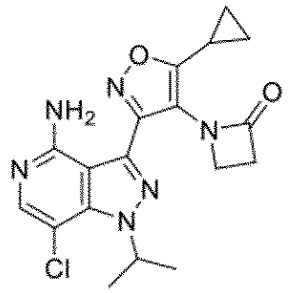
表G

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
62		1-(3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)アゼチジン-2-オン	353.1(M+H)
63		1-(3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)ピロリジン-2-オン	367.1(M+H)
64		1-(3-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン	382.2(M+H)

【０５４１】

実施例６５

【化１１３】



１－（３－（４－アミノ－７－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）アゼチジン－２－オン

ＭｅＣＮ（０．３ｍＬ）およびＴＦＡ（０．０５ｍＬ）中１－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）アゼチジン－２－オン（実施例６２、１１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＮＣＳ（２１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で７時間撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ３（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～８５％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和ＮａＨＣＯ３（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を

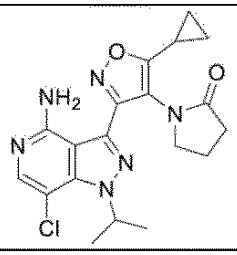
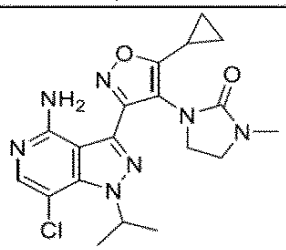
濃縮して、表題生成物を得た（２．１ｍｇ、１７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８７．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５４２】

表Ｈの化合物を、１－（３－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）アゼチジン－２－オンを適切な出発材料に置き換える１－（３－（４－アミノ－７－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）アゼチジン－２－オン（実施例６５）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表１４】

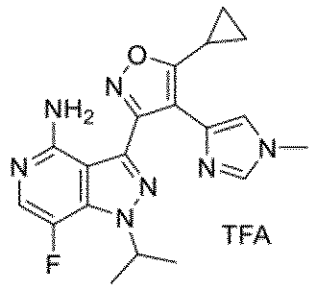
表H

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
66		1-(3-(4-アミノ-7-クロロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)ピロリジン-2-オン	401.2(M+H)
67		1-(3-(4-アミノ-7-クロロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン	416.2(M+H)

【０５４３】

実施例６８

【化１１４】



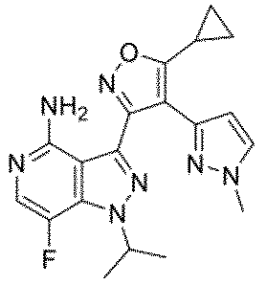
２，２，２－トリフルオロ酢酸３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）イソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

表題生成物（３．３ｍｇ、２０％）を、２－（トリブチルスタンニル）ピリジンを１－メチル－４－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－イミダゾールに置き換える実施例１１と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５４４】

実施例６９

【化１１５】



３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

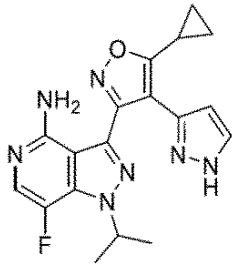
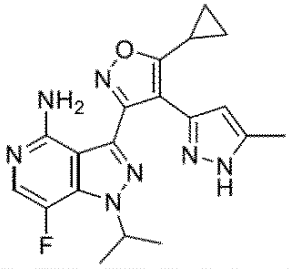
ジオキサン（０．５６ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例１０、０．０４８ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．０３５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２Ｎ水溶液）（０．１２ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（０．０１３ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）の混合物を一晩かけて９０℃に加熱した。混合物をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨ）により直接精製して、表題生成物を得た（７．９ｍｇ、１８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５４５】

表Ｉの化合物を、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを適切なボロン酸塩またはボロン酸出発材料に置き換える３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例６９）の合成に記載の方法と同様の方法を使用して調製した。

【表１５】

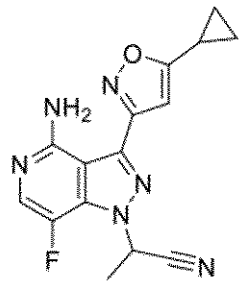
表Ｉ

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
70		3-(5-シクロプロピル-4-(1H-ピラゾール-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)-7-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	368.1(M+H)
71		3-(5-シクロプロピル-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)-7-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン	382.2(M+H)

【０５４６】

実施例７２

【化１１６】

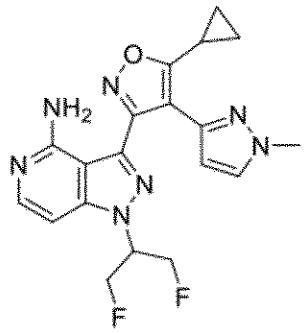


２－（４－アミノ－３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）プロパンニトリル
ステップ１：２－（３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－７－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）プロパンニトリルの調製。ＤＭＦ（３０５μＬ）中３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例９、ステップ３、２５ｍｇ、０．０６１１ｍｍｏｌ）、２－ブロモプロパンニトリル（１６．４ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（３９．８ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１８時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物をH_2OとＥｔＯＡｃ（各１ｍＬ）との間で分配した。水相をＥｔＯＡｃ（２×１ｍＬ）で抽出し、プールした有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（水中５～７０％ＡＣＮ）により精製して、白色の固体として表題生成物を得た（２１ｍｇ、７６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６３．２（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：２－（４－アミノ－３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）プロパンニトリルの調製。１：１のＴＦＡ：ＤＣＭ（５５４μＬ）中２－（３－（５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－７－フルオロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）プロパンニトリル（２１ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（１０．９μＬ、０．０６８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１８時間撹拌した後、反応物を濃縮し、ＥｔＯＡｃと飽和$NaHCO_3$との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、白色の固体として表題生成物を得た（１０ｍｇ、７２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５４７】

実施例７３

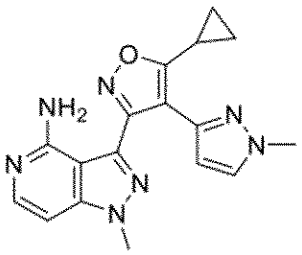
【化１１７】



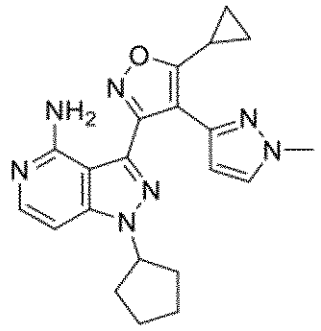
３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾ

ロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ステップ１：トリフルオロメタンスルホン酸１，３－ジフルオロプロパン－２－イルの調製。ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中１，３－ジフルオロプロパン－２－オール（２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびルチジン（２６．６μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下で、Tf_2O（３６．９μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を－４０℃で添加した。３０分間撹拌した後、反応混合物を次のステップで直接使用し、定量的変換を想定した。
ステップ２：３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＭＡ（０．８ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（中間体Ｐ９、４０ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（７６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸１，３－ジフルオロプロパン－２－イル（前ステップ由来のＭｅＣＮ中溶液）（４６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、追加のトリフルオロメタンスルホン酸１，３－ジフルオロプロパン－２－イル（９２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）（前ステップに記載のものと同様に調製したＭｅＣＮ中溶液）およびCs_2CO_3（７６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を導入し、反応物を５０℃で一晩加熱した。反応混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を得た（６．２ｍｇ、１３％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９６．０（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ３：３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ジオキサン（０．２ｍＬ）および水（０．０４ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（６．２ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）および１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３．３ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）の溶液を装填した圧力反応容器に、Cs_2CO_3（６．８ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で５分間スパージした後、$Pd(PPh_3)_4$（１．２ｍｇ、０．００１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を窒素でさらに５分間スパージした後、９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を濃縮して、表題生成物を得た（５．１ｍｇ、８９％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５０．３（Ｍ＋Ｈ）。
ステップ４：３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５．１ｍｇ、０．００９３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（７．３９μＬ、０．０４６４ｍｍｏｌ）、その後、ＴＦＡ（６４３μＬ、８．３５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを有する水中５～９５％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮して、白色の固体として表題生成物を得た（１ｍｇ、２７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４００．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０５４８】

実施例７４
【化１１８】

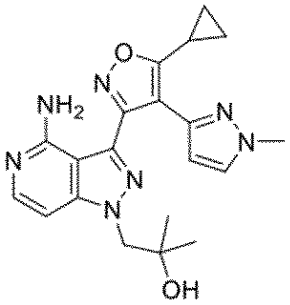


３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
表題生成物（２．２ｍｇ、１７％）を、ステップ２のトリフルオロメタンスルホン酸１，３－ジフルオロプロパン－２－イルをＭｅＩに置き換える３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例７３）の合成のステップ２～４に記載の様式と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３６．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０５４９】
実施例７５
【化１１９】



１－シクロペンチル－３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
表題生成物（１．７ｍｇ、３１％）を、ステップ２のトリフルオロメタンスルホン酸１，３－ジフルオロプロパン－２－イルをブロモシクロペンタンに置き換える３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例７３）の合成のステップ２～４に記載の様式と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９０．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０５５０】
実施例７６

【化１２０】

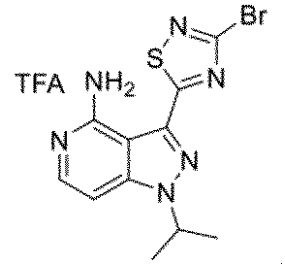


１－（４－アミノ－３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール
表題生成物（２．３ｍｇ、２８％）を、ステップ２のトリフルオロメタンスルホン酸１，３－ジフルオロプロパン－２－イルを２，２－ジメチルオキシランに置き換える３－（５－シクロプロピル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例７３）の合成のステップ２～４に記載の様式と同様の様式で調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５５１】

実施例７７

【化１２１】



２，２，２－トリフルオロ酢酸３－（３－ブロモ－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ステップ１：Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。圧力容器内で、ジオキサン（７８６μＬ）中３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（中間体Ｐ４、ステップ１、５３．３ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１８０ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２３．１ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（９．６２ｍｇ、０．０１１８ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンガスでスパージし、その後、密閉し、９０℃で４日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで順次抽出した。有機抽出物を無水Na_2SO_4溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を得た（１５ｍｇ、２８％収率）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７１．２（ボロン酸Ｍ＋Ｈ）。
ステップ２：３－（３－ブロモ－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。圧力容器内で、ジオキサン（２．１ｍＬ）中Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２

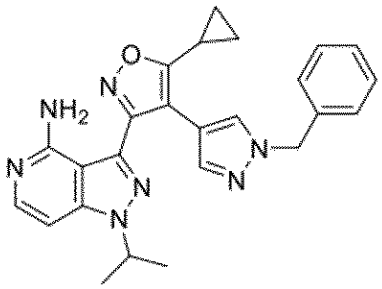
－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２８５ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－クロロ－１，２，４－チアジアゾール（１５７ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物をＰｄ（ＰＰｈ３）４（３６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）で処理した。アルゴンガスでスパージした後、結果として生じた混合物を２Ｍ　Ｋ３ＰＯ４水溶液（５００μＬ、０．９５ｍｍｏｌ）で処理した。その後、容器を密閉し、混合物を９０℃で約３時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４溶液で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を得た（１５０ｍｇ、９７％収率）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１（Ｍ＋Ｈ）。

ステップ３：２，２，２－トリフルオロ酢酸３－（３－ブロモ－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中３－（３－ブロモ－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液をＥｔ３ＳｉＨ（２５０μＬ、１．５ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を真空内で濃縮した。その後、残渣を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空内で濃縮し、粗残渣を逆相クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡを有する水中５～７５％ＡＣＮ）により精製して、モノＴＦＡ塩として表題化合物を得た（０．７ｍｇ、０．５％収率）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３９．０（Ｍ＋１），３４１．０（Ｍ＋２）。

【０５５２】

実施例７８

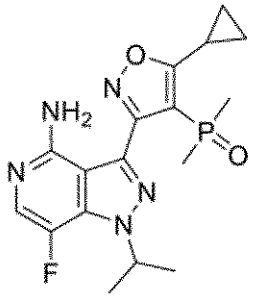
【化１２２】



３－（４－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ジオキサン（０．４ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例５、３１ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（９ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）および１－ベンジル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎａ２ＣＯ３（２Ｍ水溶液）（０．１ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでスパージし、その後、密閉し、一晩かけて９０℃に加熱した。室温に冷却した後、反応物を水とＤＣＭ（各５ｍＬ）との間で分配した。相分離した後、水溶液をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）、続いて、逆相クロマトグラフィー（水中５～８５％ＭｅＣＮ）により精製した。合わせた生成物画分をＤＣＭと飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（各５ｍＬ）との間で分配した。水溶液をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮して、表題生成物を得た（３．４ｍｇ、１０％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５５３】
実施例７９
【化１２３】



（３－（４－アミノ－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－５－シクロプロピルイソオキサゾール－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド
ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中３－（５－シクロプロピル－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル）－７－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例１０、１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルホスフィンオキシド（２０．１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５４．７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（１３．５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）、および酢酸パラジウム（ＩＩ）（５．３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで５分間スパージし、その後、密閉し、１２０℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％アセトン）により精製して、帯黄色の固体として表題生成物を得た（３０．６ｍｇ、３４．６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【表１６－１】

略語：

18-Crown-6	1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
Ac_2O	無水酢酸
(±)-BINAP	2,2′-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1′-ビナフタレン
ビス(ピナコラート)ジボロン	4,4,4’,4’,5,5,5’,5’-オクタメチル-2,2’-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)
Boc-anhydride	二炭酸ジ-tert-ブチル
BTI	(ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード)ベンゼン
$BF_3 \cdot Et_2O$	三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート
n-BuLi	n-ブチルリチウムまたは 1-ブチルリチウム
s-BuOH	Sec-ブタノールまたは 2-ブタノール
t-BuOH	tert-ブタノールまたは 2-メチルプロパン-2-オール
Celite(登録商標)	珪藻土、SiO_2
CuI	ヨウ化銅(I)
d	日
DBU	1,8-ジアザビシクロ［5．4．0］ウンデカ-7-エン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMP	デス・マーチンペルヨージナン、1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン
DMSO	ジメチルスルホキシド
ジオキサン	1,4-ジオキサン
EDC-HCl	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
eq	当量
Et_2O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
GF／F 紙	GF／F ガラスマイクロファイバー濾紙
h	時間
HATU	1-［ビス(ジメチルアミノ)メチレン］-1H-1,2,3-トリアゾロ［4,5-b］ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HBTU	3-［ビス(ジメチルアミノ)メチリウミル］-3H-ベンゾトリアゾール-1-オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
isobutyl chloroformate	塩化炭酸イソブチル
isovaleryl chloride	塩化 3-メチルブタノイル
iPrOH	イソプロパノール
KOAc	酢酸カリウム
KOtBu	カリウム tert-ブトキシド
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析

【表１６－２】

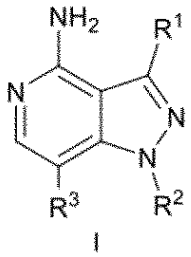
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド、またはリチウムビス(トリメチルシリル)アミド
$Me_4N(AcO)_3BH$	トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム
$NaBH(AcO)_3$	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
$NaBH_3CN$	シアノ水素化ホウ素ナトリウム
MeOH	メタノール
MeMgBr	臭化メチルマグネシウム
min	分
MSH	o-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン
MsCl	塩化メタンスルホニル
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
NaOAc	酢酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
$NH_2NH_2・H_2O$	ヒドラジン水和物
$NH_2OH・HCl$	ヒドロキシルアミン塩酸塩
NMO	4-メチルモルホリン-4-オキシド
P1-HCO_3 樹脂	ストラトスフィア MP-HCO3
10%Pd／C	パラジウム 10 重量%(乾燥基準)、活性炭、湿潤、Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
$Pd_2(dba)_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
$Pd_2(dba)_3・CHCl_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム錯体
$PdCl_2(dppf)・CH_2Cl_2$	1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体
$PdCl_2(PPh_3)_2$	パラジウム(II)ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロリド
$PdCl_2［P(cy)_3］_2$	ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド
$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$	ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)
PPTS	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム
PS フリット	Biotage(登録商標)「Isolute 相分離器」
PS 紙	Whatman(登録商標)シリコーン処理相分離器濾紙
PVDF(0．45μm)ディスク	0．45 ミクロンの細孔径を有する二フッ化ポリビニリデン膜
RT	室温
$SOCl_2$	塩化チオニル
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
Tf-O-Tf	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
TMSCN	シアン化トリメチルシリル
TsCl	塩化 4-トルエンスルホニル
Triphosgene	炭酸(ビス(トリクロロメチル)
X-phos	ジシクロヘキシル(2’,4’,6’-トリイソプロピル-［1,1’-ビフェニル］-2-イル)ホスフィン

本発明は以下の態様を含む。

（項１）

式Ｉの化合物であって、

【化１】



I

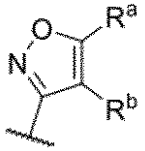
式中、
R^1が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される２～３個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリール環であり、R^1が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＡｒ^1、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣｙｃ^{2}である）から独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
Ｃｙｃ^{1}が、ヒドロキシ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、およびオキソから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された３～６員飽和または部分不飽和シクロアルキル環であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシ、およびオキソから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された４～６員飽和または部分不飽和複素環であり、
Ａｒ^{1}が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、およびヒドロキシから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換されたフェニルであり、
Ｃｙｃ^{2}が、ヒドロキシで任意に置換されたＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
ｈｅｔＡｒ^{1}が、１～３個の環窒素原子を有し、かつＣ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、およびベンジルから独立して選択される１個以上の置換基で任意に置換された５～６員ヘテロアリール環であり、
R^2が、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、シアノＣ１－Ｃ６アルキル－、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、または（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、
R^3が、水素、ハロゲン、シアノ、またはメチルである、化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、および薬学的に許容される塩および溶媒和物。

（項２）
R^1が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＡｒ^1、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣ$_3$である）から独立して選択される１～２個の置換基で置換されたイソオキサゾリル環である、項１に記載の化合物。

（項３）
R^1が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^1、ｈｅｔＡｒ^1、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣｙｃ^{2}である）から独立して選択される１～２個の置換基で任意に置換されたイソオキサゾリル環である、項２に記載の化合物。

（項４）

R^1が、以下であり、
【化２】



式中、
R^aが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、および$hetCyc^1$から選択され、
R^bが、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Cyc^1、$hetCyc^1$、$hetAr^1$、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）から選択される、項３に記載の化合物。
（項５）
R^aがＣ１－Ｃ６アルキルである、項４に記載の化合物。
（項６）
R^aがヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－である、項４に記載の化合物。
（項７）
R^aがCyc^1である、項４に記載の化合物。
（項８）
R^aが$hetCyc^1$である、項４に記載の化合物。
（項９）
R^bが水素である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１０）
R^bがハロゲンである、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１１）
R^bがＣ１－Ｃ６アルキルである、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１２）
R^bがヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１３）
R^bが（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１４）
R^bがCyc^1である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１５）
R^bが$hetCyc^1$である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１６）
R^bが$hetAr^1$である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１７）
R^bが（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１８）
R^bが（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$－Ｐ（＝Ｏ）－である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項１９）
R^bがＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはCyc^2である）である、項４～８のいずれか一項に記載の化合物。
（項２０）

Ｒ１が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、フルオロＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃｙｃ１、ｈｅｔＣｙｃ１、Ａｒ１、ｈｅｔＡｒ１、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－Ｐ（＝Ｏ）－、およびＲ’Ｒ’’ＮＣ（＝Ｏ）－（式中、Ｒ’が水素であり、Ｒ’’が、水素、Ｃ１－Ｃアルキル、またはＣ３である）から独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されたピラゾリル環である、項１に記載の化合物。

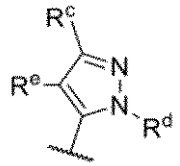
（項２１）

Ｒ１が、およびｈｅｔＣｙｃ１から独立して選択される１～２個の基で任意に置換されたピラゾリル環である、項２０に記載の化合物。

（項２２）

Ｒ１が、以下であり、

【化３】



式中、

Ｒｃ　Ｃｙｃ１、

Ｒｄが、ｈｅｔＣｙｃ１であり、

Ｒｅが、水素である、項２１に記載の化合物。

（項２３）

Ｒ１がハロゲンで置換されたチアジアゾリル環である、項１に記載の化合物。

（項２４）

Ｒ２がＣ１－Ｃ６アルキルである、項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

（項２５）

Ｒ２がフルオロＣ１－Ｃ６アルキルである、項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

（項２６）

Ｒ２がヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキルである、項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

（項２７）

Ｒ２がシアノＣ１－Ｃ６アルキル－である、項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

（項２８）

Ｒ２がＣ３－Ｃ６シクロアルキルである、項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

（項２９）

Ｒ３が水素である、項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

（項３０）

Ｒ３がハロゲンである、項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

（項３１）

Ｒ３がメチルである、項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

（項３２）

Ｒ３がシアノである、項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

（項３３）

実施例１～７９から選択される、項１に記載の化合物。

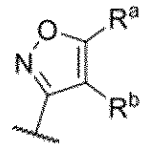
（項３４）

項１～３３のいずれか一項に記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して含む、薬学的組成物。

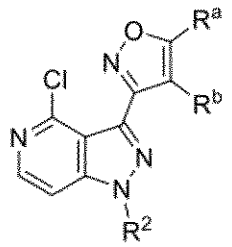
（項３５）

項１に記載の式Ｉの化合物を調製するためのプロセスであって、

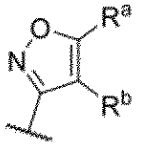
（ａ）Ｒ３が水素であり、Ｒ２が項１に定義されるとおりであり、Ｒ１が、
【化４】



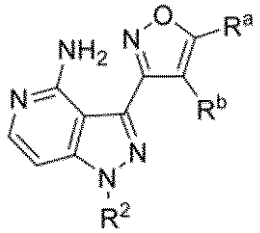
（式中、Ｒｂが水素であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１である）である項１に記載の化合物の場合、以下の式、
【化５】



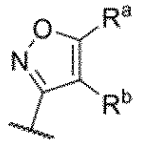
（式中、Ｒｂが水素であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒ２が項１に定義されるとおりである）を有する化合物を、式Ｐ１－ＮＨ２（式中、Ｐ１がアミノ保護基である）を有する化合物と反応させ、その後、前記Ｐ１保護基を除去すること、または
（ｂ）Ｒ３がクロロであり、Ｒ２が項１に定義されるとおりであり、Ｒ１が、
【化６】



（式中、Ｒｂが水素であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１である）である項１に記載の化合物の場合、以下の式の化合物を、
【化７】



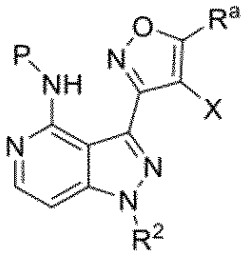
Ｎ－クロロスクシンイミドと反応させること、または
（ｃ）Ｒ３が水素であり、Ｒ２が項１に定義されるとおりであり、Ｒ１が、
【化８】



（式中、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、ま

たはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が項１に定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）である項１に記載の化合物の場合、以下の式、

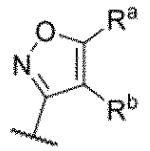
【化９】



（式中、Ｘがハロゲンであり、Ｒ２が項１に定義されるとおりであり、Ｐが水素またはアミン保護基であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１である）を有する化合物を、パラジウム触媒および任意にリガンドの存在下で、かつ無機塩基の存在下で、式Ｒｂ－Ｂ（ＯＲ’）$_2$（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が項１に定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とし、各Ｒ’が独立して、Ｈまたは（１－６Ｃ）アルキルであるか、または各Ｒ’が、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）を有する化合物と反応させ、Ｐがアミン保護基である場合、前記保護基を除去すること、または

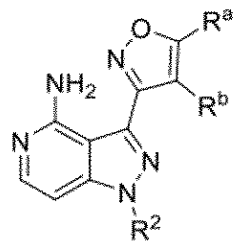
（ｄ）Ｒ３が水素であり、Ｒ２が項１に定義されるとおりであり、Ｒ１が、

【化１０】



（式中、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が項１に定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）である項１に記載の化合物の場合、以下の式、

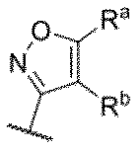
【化１１】



（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が項１に定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を有する化合物を、アルケン水素化条件に供すること、または

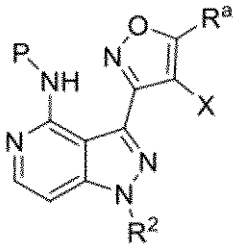
（ｅ）Ｒ３が水素であり、Ｒ２が項１に定義されるとおりであり、Ｒ１が、

【化１２】



（式中、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１であり、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が項１に定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）である項１に記載の化合物の場合、以下の式、

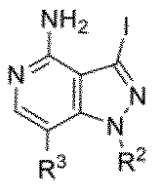
【化１３】



（式中、Ｘがハロゲンであり、Ｒ２が項１に定義されるとおりであり、Ｐが水素またはアミン保護基であり、Ｒａが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃｙｃ１、またはｈｅｔＣｙｃ１である）を有する化合物を、パラジウム触媒およびリガンドの存在下で、かつ任意にフッ化セシウムの存在下で、式Ｒｂ－Ｓｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）３（式中、Ｒｂが、ｈｅｔＡｒ１、Ａｒ１、ｈｅｔＣｙｃ１、またはＣｙｃ１であり、ｈｅｔＡｒ１およびＡｒ１が項１に定義されるとおりであり、ｈｅｔＣｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、ｈｅｔＣｙｃ１が部分不飽和複素環であることを条件とし、Ｃｙｃ１が項１に定義されるとおりであるが、但し、Ｃｙｃ１が部分不飽和Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル環であることを条件とする）を有する化合物と反応させること、または

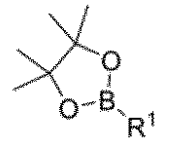
（ｆ）Ｒ３が水素またはハロゲンであり、Ｒ１およびＲ２が項１に定義されるとおりである項１に記載の化合物の場合、以下の式、

【化１４】



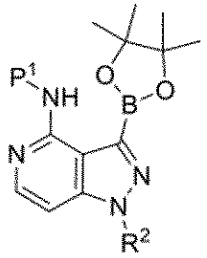
（式中、Ｒ３が水素またはハロゲンであり、Ｒ２が項１に定義されるとおりである）を有する化合物を、パラジウム触媒およびリガンドの存在下で、以下の式、

【化１５】



（式中、Ｒ１が項１に定義されるとおりである）を有するジオキサボロラン試薬と反応させること、または
（ｇ）Ｒ３が水素であり、Ｒ１およびＲ２が項１に定義されるとおりである項１に記載の化合物の場合、以下の式、

【化１６】



（式中、Ｐ１がアミン保護基であり、Ｒ２が項１に定義されるとおりである）を有する化合物を、式Ｒ１－Ｘ（式中、Ｘがハロゲンであり、Ｒ１が項１に定義されるとおりである）を有する試薬と反応させ、その後、前記アミン保護基を除去することと、
存在する場合、いずれの追加の保護基も除去し、任意にその薬学的に許容される塩を調製することと、を含む、プロセス。
（項３６）
がんの治療を必要とする患者におけるがんを治療するための方法であって、前記患者に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の有効量を投与することを含む、方法。
（項３７）
がんの治療を必要とする患者におけるがんを治療するための方法であって、（ａ）前記がんが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するかを決定することと、（ｂ）前記がんが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連すると決定された場合、前記患者に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与することと、を含む、方法。
（項３８）
患者におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。
（項３９）
患者におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、
前記患者における前記がんがＲＥＴ関連がんであるかを決定することと、
ＲＥＴ関連がんを有すると決定された患者に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与することと、を含む、方法。
（項４０）
患者を治療する方法であって、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する患者

に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。
（項４１）
患者のための治療を選択する方法であって、ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者のための、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量の投与を含む治療を選択することを含む、方法。
（項４２）
がんを有する患者のための治療を選択する方法であって、
前記患者における前記がんがＲＥＴ関連がんであるかを決定することと、
ＲＥＴ関連がんを有すると決定された患者のための、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量の投与を含む治療を選択することと、を含む、方法。
（項４３）
患者を、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量の投与を含む治療に選択する方法であって、
ＲＥＴ関連がんを有する患者を特定することと、
前記患者を、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量の投与を含む治療に選択することと、を含む、方法。
（項４４）
がんを有する患者を、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量の投与を含む治療に選択する方法であって、
前記患者における前記がんがＲＥＴ関連がんであるかを決定することと、
ＲＥＴ関連がんを有すると決定された患者を、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量の投与を含む治療に選択することと、を含む、方法。
（項４５）
前記患者における前記がんがＲＥＴ関連がんであるかを決定する前記ステップが、前記患者由来の試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を検出するためのアッセイを行うことを含む、項３９、４２、および４４のいずれか一項に記載の方法。
（項４６）
前記患者から試料を得ることをさらに含む、項４５に記載の方法。
（項４７）
前記試料が生検試料である、項４６に記載の方法。
（項４８）
前記アッセイが、シーケンシング、免疫組織化学、酵素結合免疫吸着アッセイ、および蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）からなる群から選択される、項４５～４７のいずれか一項に記載の方法。
（項４９）
前記ＦＩＳＨがブレークアパートＦＩＳＨ分析である、項４８に記載の方法。
（項５０）
前記シーケンシングがパイロシーケンシングまたは次世代シーケンシングである、項４８に記載の方法。
（項５１）
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、前記ＲＥＴ遺伝子の１つ以上の点突然変異である、項

４５～５０のいずれか一項に記載の方法。
（項５２）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１３６、１４５、１７７、１８０、２００、２７０、２７８、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３７３、３９３、４２３、４２８、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４４、６４８、６４９、６５０、６６１、６６４、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８６６、８６７、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６２、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項５１に記載の方法。
（項５３）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１４５、１７７、２７０、２７８、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３９３、４２３、４２８、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４８、６４９、６５０、６６４、６６１、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項５２に記載の方法。
（項５４）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸置換、Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ａ４５Ａ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ７７Ｃ、Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｒ１７７Ｌ、Ｐ２７０Ｌ、Ｔ２７８Ｎ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｓ３６５Ｌ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｅ４２８Ｋ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｌ５３４Ｌ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３Ｅ、Ｅ

５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６０９Ｖ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６２０Ｆ、Ｃ６２０Ａ、Ｐ６２２Ｌ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｐ６２８Ｎ、Ｌ６２９Ｐ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｅ６３２Ｖ、Ｌ６３３Ｒ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ｖ６３７Ｒ、Ａ６３９Ｇ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ａ６４１Ｒ、Ｔ６４４Ｍ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ｖ６５０Ｍ、Ｈ６６１Ｈ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ、Ｐ６７９Ｐ、Ａ６８０Ｔ、Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｄ７１４Ｙ、Ｇ７２７Ｅ、Ｅ７３２Ｋ、Ｅ７３４Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｖ７３８Ｖ、Ｔ７４２Ｍ、Ｇ７４８Ｃ、Ｒ７４９Ｔ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５０Ｇ、Ｅ７６２Ｇ、Ｓ７６５Ｐ、Ｓ７６５Ｆ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｅ７６８Ｎ、Ｅ７６８Ｇ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｉ７８８Ｎ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ｖ、Ｇ８１０Ｄ、Ｒ８１７Ｃ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｒ８２０Ｌ、Ｇ８２３Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｇ８２８Ｒ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ａ８４５Ａ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｓ８５３Ｔ、Ｌ８６５Ｖ、Ａ８６６Ｗ、Ｅ８６７Ｋ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ｒ８７３Ｑ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ａ８８３Ｙ、Ａ８８３Ｖ、Ｅ８８４Ｋ、Ｅ８８４Ｖ、Ｒ８８６Ｗ、Ｒ８８６Ｌ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｓ８９１Ｌ、Ｆ８９３Ｌ、Ｇ８９４Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｒ８９７Ｐ、Ｄ８９８Ｖ、Ｄ８９８Ｙ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｔ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｇ９１１Ｇ、Ｇ９１１Ｅ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ａ９１９Ｐ、Ｅ９２１Ｋ、Ｅ９２１Ｄ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｆ９２４Ｓ、Ｆ９２４Ｌ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｒ９７３Ｔ、Ｓ９７７Ｒ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｓ１００２Ｎ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１７Ｎ、Ｓ１０２４Ｆ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｐ１０４７Ｓ、Ａ１０５１Ｔ、Ｍ１０６４Ｔ、Ｙ１０９６Ｆ、Ａ１１０５Ｖ、およびＭ１１０９Ｔのうちの１つ以上を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項５３に記載の方法。

（項５５）

ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上で生じる、項５１に記載の方法。

（項５６）

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、ＲＥＴ遺伝子融合である、項４５～５０のいずれか一項に記載の方法。

（項５７）

前記ＲＥＴ遺伝子融合が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＭＢＤ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＡＲ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２４－ＲＥＴ、ＧＯＬＧＡ５－ＲＥＴ、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＲＦＧ９－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣ

ＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１－ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８－ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、ＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、ＡＮＫ３－ＲＥＴ、ＰＩＣＡＬＭ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ｃ－ＲＥＴ、ＥＰＨＡ５－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ２－ＲＥＴ、ＫＩＦ１３Ａ－ＲＥＴ、ＴＮＩＰ１－ＲＥＴ、ＳＮＲＮＰ７０－ＲＥＴ、ＭＲＬＮ－ＲＥＴ、ＬＭＮＡ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ３－ＲＥＴ、ＴＦＧ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ａ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＲＥＴ、ＪＭＪＤ１Ｃ－ＲＥＴ、ＲＢＰＭＳ－ＲＥＴ、ＤＯＣＫ１－ＲＥＴ、ＴＡＦ３－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ１－ＲＥＴ、ＺＮＦ４８５－ＲＥＴ、ＶＣＬ－ＲＥＴ、ＴＳＳＫ４－ＲＥＴ、ＳＯＲＢＳ１－ＲＥＴ、ＳＩＲＴ１－ＲＥＴ、ＰＴＰＲＫ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＡＳ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＧ１－ＲＥＴ、ＩＬ２ＲＡ－ＲＥＴ、ＣＣＮＹＬ２－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ１８６－ＲＥＴ、およびＡＮＫＳ１Ｂ－ＲＥＴからなる群から選択される、項５６に記載の方法。

（項５８）

前記ＲＥＴ関連がんが、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腺腫２Ａ型または２Ｂ型（それぞれ、ＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節神経腫症、および子宮頸癌からなる群から選択される、項３８、３９、および４２～５７のいずれか一項に記載の方法。

（項５９）

前記肺癌がＲＥＴ融合肺癌であるか、または前記がんが甲状腺髄様癌である、項５８に記載の方法。

（項６０）

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、項５８に記載の方法。

（項６１）

式Ｉの前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が経口投与される、項３６～６０のいずれか一項に記載の方法。

（項６２）

前記患者に追加の療法または治療剤を投与することをさらに含む、項３６～６１のいずれか一項に記載の方法。

（項６３）

前記追加の療法または治療剤が、放射線療法、細胞傷害性化学療法薬、キナーゼ標的治療薬、アポトーシスモジュレーター、シグナル伝達阻害剤、免疫標的療法、および血管新生標的療法から選択される、項６２に記載の方法。

（項６４）

前記追加の治療剤が、１つ以上のキナーゼ標的治療薬から選択される、項６３に記載の方法。

（項６５）

項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物、および前記追加の治療剤が、別個の投薬量として同時に投与される、項６２～６４のいずれか一項に記載の方法。

（項６６）

項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物、および前記追加の治療剤が、別個の投薬量と

して任意の順序で順次投与される、項６２～６４のいずれか一項に記載の方法。
（項６７）
患者におけるＲＥＴ関連がんの治療用の薬剤を製造するための、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。
（項６８）
前記ＲＥＴ関連がんが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんである、項６７に記載の使用。
（項６９）
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、前記ＲＥＴ遺伝子の１つ以上の点突然変異である、項６８に記載の使用。
（項７０）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１３６、１４５、１７７、１８０、２００、２７０、２７８、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３７３、３９３、４２３、４２８、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４４、６４８、６４９、６５０、６６１、６６４、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８６６、８６７、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６２、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項６９に記載の使用。
（項７１）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１４５、１７７、２７０、２７８、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３９３、４２３、４２８、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４８、６４９、６５０、６６４、６６１、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９

２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項７０に記載の使用。

（項７２）

ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸置換、

Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ａ４５Ａ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ７７Ｃ、Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｒ１７７Ｌ、Ｐ２７０Ｌ、Ｔ２７８Ｎ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｓ３６５Ｌ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｅ４２８Ｋ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｌ５３４Ｌ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３Ｅ、Ｅ５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６０９Ｖ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６２０Ｆ、Ｃ６２０Ａ、Ｐ６２２Ｌ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｐ６２８Ｎ、Ｌ６２９Ｐ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｅ６３２Ｖ、Ｌ６３３Ｒ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ｖ６３７Ｒ、Ａ６３９Ｇ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ａ６４１Ｒ、Ｔ６４４Ｍ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ｖ６５０Ｍ、Ｈ６６１Ｈ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ、Ｐ６７９Ｐ、Ａ６８０Ｔ、Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｄ７１４Ｙ、Ｇ７２７Ｅ、Ｅ７３２Ｋ、Ｅ７３４Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｖ７３８Ｖ、Ｔ７４２Ｍ、Ｇ７４８Ｃ、Ｒ７４９Ｔ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５０Ｇ、Ｅ７６２Ｇ、Ｓ７６５Ｐ、Ｓ７６５Ｆ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｅ７６８Ｎ、Ｅ７６８Ｇ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｉ７８８Ｎ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ｖ、Ｇ８１０Ｄ、Ｒ８１７Ｃ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｒ８２０Ｌ、Ｇ８２３Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｇ８２８Ｒ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ａ８４５Ａ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｓ８５３Ｔ、Ｌ８６５Ｖ、Ａ８６６Ｗ、Ｅ８６７Ｋ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ｒ８７３Ｑ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ａ８８３Ｙ、Ａ８８３Ｖ、Ｅ８８４Ｋ、Ｅ８８４Ｖ、Ｒ８８６Ｗ、Ｒ８８６Ｌ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｓ８９１Ｌ、Ｆ８９３Ｌ、Ｇ８９４Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｒ８９７Ｐ、Ｄ８９８Ｖ、Ｄ８９８Ｙ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｔ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｇ９１１Ｇ、Ｇ９１１Ｅ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ａ９１９Ｐ、Ｅ９２１Ｋ、Ｅ９２１Ｄ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｆ９２４Ｓ、Ｆ９２４Ｌ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｒ９７３Ｔ、Ｓ９７７Ｒ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｓ１００２Ｎ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１７Ｎ、Ｓ１０２４Ｆ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｐ１０４７Ｓ、Ａ１０５１Ｔ、Ｍ１０６４Ｔ、Ｙ１０９６Ｆ、Ａ１１０５Ｖ、およびＭ１１０９Ｔのうちの１つ以上を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項７１に記載の使用。

（項７３）

ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上で生じる、項６９に記載の使用。
（項７４）
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、ＲＥＴ遺伝子融合である、項６８に記載の使用。
（項７５）
前記ＲＥＴ遺伝子融合が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＭＢＤ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＡＲ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２４－ＲＥＴ、ＧＯＬＧＡ５－ＲＥＴ、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＲＦＧ９－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１－ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８－ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、ＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、ＡＮＫ３－ＲＥＴ、ＰＩＣＡＬＭ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ｃ－ＲＥＴ、ＥＰＨＡ５－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ２－ＲＥＴ、ＫＩＦ１３Ａ－ＲＥＴ、ＴＮＩＰ１－ＲＥＴ、ＳＮＲＮＰ７０－ＲＥＴ、ＭＲＬＮ－ＲＥＴ、ＬＭＮＡ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ３－ＲＥＴ、ＴＦＧ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ａ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＲＥＴ、ＪＭＪＤ１Ｃ－ＲＥＴ、ＲＢＰＭＳ－ＲＥＴ、ＤＯＣＫ１－ＲＥＴ、ＴＡＦ３－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ１－ＲＥＴ、ＺＮＦ４８５－ＲＥＴ、ＶＣＬ－ＲＥＴ、ＴＳＳＫ４－ＲＥＴ、ＳＯＲＢＳ１－ＲＥＴ、ＳＩＲＴ１－ＲＥＴ、ＰＴＰＲＫ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＡＳ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＧ１－ＲＥＴ、ＩＬ２ＲＡ－ＲＥＴ、ＣＣＮＹＬ２－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ１８６－ＲＥＴ、およびＡＮＫＳ１Ｂ－ＲＥＴからなる群から選択される、項７４に記載の使用。
（項７６）
前記ＲＥＴ関連がんが、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腺腫２Ａ型または２Ｂ型（それぞれ、ＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節神経腫症、および子宮頸癌からなる群から選択される、項６７～７５のいずれか一項に記載の使用。
（項７７）
前記肺癌がＲＥＴ融合肺癌であるか、または前記がんが甲状腺髄様癌である、項７６に記載の使用。
（項７８）
前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、項７６に記載の使用。
（項７９）
前記薬剤が経口投与用に製剤化される、項６７～７８のいずれか一項に記載の使用。
（項８０）
ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された患者の治療に使用するための、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物。
（項８１）
前記ＲＥＴ関連がんが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するがんである、項８０に記載の

化合物。
（項８２）
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、前記ＲＥＴ遺伝子の１つ以上の点突然変異である、項８１に記載の化合物。
（項８３）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１３６、１４５、１７７、１８０、２００、２７０、２７８、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３７３、３９３、４２３、４２８、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４４、６４８、６４９、６５０、６６１、６６４、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８６６、８６７、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６２、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項８２に記載の化合物。
（項８４）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１４５、１７７、２７０、２７８、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３９３、４２３、４２８、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４８、６４９、６５０、６６４、６６１、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項８３に記載の化合物。
（項８５）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸置換、
Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ａ４５Ａ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ７７Ｃ、

Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｒ１７７Ｌ、Ｐ２７０Ｌ、Ｔ２７８Ｎ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｓ３６５Ｌ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｅ４２８Ｋ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｌ５３４Ｌ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３Ｅ、Ｅ５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６０９Ｖ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６２０Ｆ、Ｃ６２０Ａ、Ｐ６２２Ｌ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｐ６２８Ｎ、Ｌ６２９Ｐ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｅ６３２Ｖ、Ｌ６３３Ｒ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ｖ６３７Ｒ、Ａ６３９Ｇ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ａ６４１Ｒ、Ｔ６４４Ｍ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ｖ６５０Ｍ、Ｈ６６１Ｈ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ、Ｐ６７９Ｐ、Ａ６８０Ｔ、Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｄ７１４Ｙ、Ｇ７２７Ｅ、Ｅ７３２Ｋ、Ｅ７３４Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｖ７３８Ｖ、Ｔ７４２Ｍ、Ｇ７４８Ｃ、Ｒ７４９Ｔ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５０Ｇ、Ｅ７６２Ｇ、Ｓ７６５Ｐ、Ｓ７６５Ｆ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｅ７６８Ｎ、Ｅ７６８Ｇ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｉ７８８Ｎ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ｖ、Ｇ８１０Ｄ、Ｒ８１７Ｃ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｒ８２０Ｌ、Ｇ８２３Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｇ８２８Ｒ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ａ８４５Ａ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｓ８５３Ｔ、Ｌ８６５Ｖ、Ａ８６６Ｗ、Ｅ８６７Ｋ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ｒ８７３Ｑ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ａ８８３Ｙ、Ａ８８３Ｖ、Ｅ８８４Ｋ、Ｅ８８４Ｖ、Ｒ８８６Ｗ、Ｒ８８６Ｌ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｓ８９１Ｌ、Ｆ８９３Ｌ、Ｇ８９４Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｒ８９７Ｐ、Ｄ８９８Ｖ、Ｄ８９８Ｙ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｔ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｇ９１１Ｇ、Ｇ９１１Ｅ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ａ９１９Ｐ、Ｅ９２１Ｋ、Ｅ９２１Ｄ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｆ９２４Ｓ、Ｆ９２４Ｌ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｒ９７３Ｔ、Ｓ９７７Ｒ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｓ１００２Ｎ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１７Ｎ、Ｓ１０２４Ｆ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｐ１０４７Ｓ、Ａ１０５１Ｔ、Ｍ１０６４Ｔ、Ｙ１０９６Ｆ、Ａ１１０５Ｖ、およびＭ１１０９Ｔのうちの１つ以上を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項８４に記載の化合物。

（項８６）

ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上で生じる、項８２に記載の化合物。

（項８７）

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、ＲＥＴ遺伝子融合である、項８１に記載の化合物。

（項８８）

前記ＲＥＴ遺伝子融合が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、

ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＭＢＤ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＡＲ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２４－ＲＥＴ、ＧＯＬＧＡ５－ＲＥＴ、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＲＦＧ９－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１－ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８－ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、ＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、ＡＮＫ３－ＲＥＴ、ＰＩＣＡＬＭ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ｃ－ＲＥＴ、ＥＰＨＡ５－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ２－ＲＥＴ、ＫＩＦ１３Ａ－ＲＥＴ、ＴＮＩＰ１－ＲＥＴ、ＳＮＲＮＰ７０－ＲＥＴ、ＭＲＬＮ－ＲＥＴ、ＬＭＮＡ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ３－ＲＥＴ、ＴＦＧ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ａ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＲＥＴ、ＪＭＪＤ１Ｃ－ＲＥＴ、ＲＢＰＭＳ－ＲＥＴ、ＤＯＣＫ１－ＲＥＴ、ＴＡＦ３－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ１－ＲＥＴ、ＺＮＦ４８５－ＲＥＴ、ＶＣＬ－ＲＥＴ、ＴＳＳＫ４－ＲＥＴ、ＳＯＲＢＳ１－ＲＥＴ、ＳＩＲＴ１－ＲＥＴ、ＰＴＰＲＫ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＡＳ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＧ１－ＲＥＴ、ＩＬ２ＲＡ－ＲＥＴ、ＣＣＮＹＬ２－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ１８６－ＲＥＴ、およびＡＮＫＳ１Ｂ－ＲＥＴからなる群から選択される、項８７に記載の化合物。

（項８９）

前記ＲＥＴ関連がんが、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腺腫２Ａ型または２Ｂ型（それぞれ、ＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節神経腫症、および子宮頸癌からなる群から選択される、項８０～８８のいずれか一項に記載の化合物。

（項９０）

前記肺癌がＲＥＴ融合肺癌であるか、または前記がんが甲状腺髄様癌である、項８９に記載の化合物。

（項９１）

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、項８９に記載の化合物。

（項９２）

哺乳類細胞におけるＲＥＴキナーゼ活性を阻害するための方法であって、前記哺乳類細胞を、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と接触させることを含む、方法。

（項９３）

前記接触がインビボで生じる、項９２に記載の方法。

（項９４）

前記接触がインビトロで生じる、項９２に記載の方法。

（項９５）

前記哺乳類細胞が哺乳類がん細胞である、項９２～９４のいずれか一項に記載の方法。

（項９６）

前記哺乳類がん細胞が哺乳類ＲＥＴ関連がん細胞である、項９５に記載の方法。

（項９７）

前記細胞が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する、項９２～９６のいずれか一項に記載の方法。

（項９８）
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、前記ＲＥＴ遺伝子の１つ以上の点突然変異である、項９７に記載の方法。
（項９９）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１３６、１４５、１７７、１８０、２００、２７０、２７８、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３７３、３９３、４２３、４２８、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４４、６４８、６４９、６５０、６６１、６６４、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８６６、８６７、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６２、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項９８に記載の方法。
（項１００）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置、３２、３４、４０、４５、５６、６４、６７、７７、１１４、１４５、１７７、２７０、２７８、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３６５、３９３、４２３、４２８、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５３４、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２２、６２３、６２４、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６３７、６３９、６４０、６４１、６４８、６４９、６５０、６６４、６６１、６６５、６６６、６７５、６７９、６８０、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７１４、７２７、７３２、７３４、７３６、７３８、７４２、７４８、７４９、７５０、７６２、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１７、８１８、８１９、８２０、８２３、８２６、８２８、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８５３、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９３、８９４、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９３０、９６１、９７２、９７３、９７７、９８１、９８２、１００２、１００９、１０１５、１０１７、１０２４、１０４１、１０４７、１０５１、１０６４、１０９６、１１０５、および１１０９のうちの１つ以上に１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項９９に記載の方法。
（項１０１）
ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸置換、
Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ａ４５Ａ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ７７Ｃ、Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｒ１７７Ｌ、Ｐ２７０Ｌ、Ｔ２７８Ｎ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１

Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｓ３６５Ｌ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｅ４２８Ｋ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｌ５３４Ｌ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３Ｅ、Ｅ５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６０９Ｖ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６２０Ｆ、Ｃ６２０Ａ、Ｐ６２２Ｌ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｐ６２８Ｎ、Ｌ６２９Ｐ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｅ６３２Ｖ、Ｌ６３３Ｒ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ｖ６３７Ｒ、Ａ６３９Ｇ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ａ６４１Ｒ、Ｔ６４４Ｍ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ｖ６５０Ｍ、Ｈ６６１Ｈ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ、Ｐ６７９Ｐ、Ａ６８０Ｔ、Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｄ７１４Ｙ、Ｇ７２７Ｅ、Ｅ７３２Ｋ、Ｅ７３４Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｖ７３８Ｖ、Ｔ７４２Ｍ、Ｇ７４８Ｃ、Ｒ７４９Ｔ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５０Ｇ、Ｅ７６２Ｇ、Ｓ７６５Ｐ、Ｓ７６５Ｆ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｅ７６８Ｎ、Ｅ７６８Ｇ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｉ７８８Ｎ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｇ８１０Ｃ、Ｇ８１０Ｖ、Ｇ８１０Ｄ、Ｒ８１７Ｃ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｒ８２０Ｌ、Ｇ８２３Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｇ８２８Ｒ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ａ８４５Ａ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｓ８５３Ｔ、Ｌ８６５Ｖ、Ａ８６６Ｗ、Ｅ８６７Ｋ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ｒ８７３Ｑ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ａ８８３Ｙ、Ａ８８３Ｖ、Ｅ８８４Ｋ、Ｅ８８４Ｖ、Ｒ８８６Ｗ、Ｒ８８６Ｌ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｓ８９１Ｌ、Ｆ８９３Ｌ、Ｇ８９４Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｒ８９７Ｐ、Ｄ８９８Ｖ、Ｄ８９８Ｙ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｔ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｇ９１１Ｇ、Ｇ９１１Ｅ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ａ９１９Ｐ、Ｅ９２１Ｋ、Ｅ９２１Ｄ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｆ９２４Ｓ、Ｆ９２４Ｌ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｒ９７３Ｔ、Ｓ９７７Ｒ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｓ１００２Ｎ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１７Ｎ、Ｓ１０２４Ｆ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｐ１０４７Ｓ、Ａ１０５１Ｔ、Ｍ１０６４Ｔ、Ｙ１０９６Ｆ、Ａ１１０５Ｖ、およびＭ１１０９Ｔのうちの１つ以上を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、項１００に記載の方法。

（項１０２）

ＲＥＴ遺伝子の前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上で生じる、項９８に記載の方法。

（項１０３）

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの前記調節不全が、ＲＥＴ遺伝子融合である、項９７に記載の方法。

（項１０４）

前記ＲＥＴ遺伝子融合が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、

ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＭＢＤ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＡＲ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２４－ＲＥＴ、ＧＯＬＧＡ５－ＲＥＴ、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＲＦＧ９－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１－ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８－ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、ＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、ＡＮＫ３－ＲＥＴ、ＰＩＣＡＬＭ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ｃ－ＲＥＴ、ＥＰＨＡ５－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ２－ＲＥＴ、ＫＩＦ１３Ａ－ＲＥＴ、ＴＮＩＰ１－ＲＥＴ、ＳＮＲＮＰ７０－ＲＥＴ、ＭＲＬＮ－ＲＥＴ、ＬＭＮＡ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ３－ＲＥＴ、ＴＦＧ－ＲＥＴ、ＭＹＯ５Ａ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＲＥＴ、ＪＭＪＤ１Ｃ－ＲＥＴ、ＲＢＰＭＳ－ＲＥＴ、ＤＯＣＫ１－ＲＥＴ、ＴＡＦ３－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ１－ＲＥＴ、ＺＮＦ４８５－ＲＥＴ、ＶＣＬ－ＲＥＴ、ＴＳＳＫ４－ＲＥＴ、ＳＯＲＢＳ１－ＲＥＴ、ＳＩＲＴ１－ＲＥＴ、ＰＴＰＲＫ－ＲＥＴ、ＡＤＤ３－ＡＳ１－ＲＥＴ、ＰＲＫＧ１－ＲＥＴ、ＩＬ２ＲＡ－ＲＥＴ、ＣＣＮＹＬ２－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ１８６－ＲＥＴ、およびＡＮＫＳ１Ｂ－ＲＥＴからなる群から選択される、項１０３に記載の方法。

（項１０５）

患者における過敏性腸症候群を治療する方法であって、過敏性腸症候群を有すると特定または診断された患者に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

（項１０６）

過敏性腸症候群に関連する疼痛の軽減を必要とする患者における過敏性腸症候群に関連する疼痛を軽減するための方法であって、過敏性腸症候群を有すると特定または診断された患者に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

（項１０７）

がんの転移の阻害を必要とする患者におけるがんの転移を阻害するための方法であって、前記患者に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または項３４に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

（項１０８）

項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、別の化学療法剤と組み合わせて使用される、項１０７に記載の方法。

（項１０９）

がんを有する対象を治療する方法であって、

（ａ）第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を前記対象にある期間にわたって投与することと、

（ｂ）（ａ）の後、前記対象から得られた試料中のがん細胞が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、

（ｃ）前記対象が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に

許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて前記対象に投与すること、または
（ｄ）前記対象が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を前記対象に投与することと、を含む、方法。
（項１１０）
ステップ（ｃ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１０９に記載の方法。
（項１１１）
ステップ（ｃ）の前記抗がん剤が、ステップ（ａ）で投与される前記第１のＲＥＴ阻害剤である、項１０９に記載の方法。
（項１１２）
前記対象が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与され、前記方法が、（ｅ）別の抗がん剤を前記対象に投与することをさらに含む、項１０９に記載の方法。
（項１１３）
ステップ（ｅ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１１２に記載の方法。
（項１１４）
ステップ（ｅ）の前記抗がん剤が、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１１２に記載の方法。
（項１１５）
がんを有する対象を治療する方法であって、
（ａ）第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を前記対象にある期間にわたって投与することと、
（ｂ）（ａ）の後、前記対象から得られた試料中のがん細胞が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、
（ｃ）前記対象が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて前記対象に投与すること、または
（ｄ）前記対象が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を前記対象に投与することと、を含み、前記突然変異が、アミノ酸８０４位での置換、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅである、方法。
（項１１６）
ステップ（ｃ）の前記抗がん剤が、ステップ（ａ）で投与される前記第１のＲＥＴ阻害剤である、項１１５に記載の方法。
（項１１７）
前記対象が、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与され、前記方法が、（ｅ）別の抗がん剤を投与することをさらに含む、項１１５に記載の方法。
（項１１８）
ステップ（ｅ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１１７に記載の方法。
（項１１９）
ステップ（ｅ）の前記抗がん剤が、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１１７に記載の方法。
（項１２０）

がんを有する対象を治療する方法であって、
（ａ）がんを有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、
（ｂ）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて前記対象に投与すること、または
（ｃ）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を前記対象に投与することと、
を含む、方法。
（項１２１）
ステップ（ｂ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１２０に記載の方法。
（項１２２）
ステップ（ｂ）の前記抗がん剤が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤である、項１２０に記載の方法。
（項１２３）
前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与され、前記方法が、（ｄ）別の抗がん剤を前記対象に投与することをさらに含む、項１２２に記載の方法。
（項１２４）
ステップ（ｄ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１２３に記載の方法。
（項１２５）
ステップ（ｄ）の前記抗がん剤が、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１２３に記載の方法。
（項１２６）
がんを有する対象を治療する方法であって、
（ａ）がんを有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、
（ｂ）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合、前記対象に第２のＲＥＴ阻害剤を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて前記対象に投与すること、または
（ｃ）前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する場合、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与することと、を含む、方法。
（項１２７）
ステップ（ｂ）の前記抗がん剤が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤である、項１２６に記載の方法。
（項１２８）
前記対象が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤の追加用量を投与され、前記方法が、（ｄ）別の抗がん剤を前記対象に投与することをさらに含む、項１２６に

記載の方法。
（項１２９）
ステップ（ｄ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１２８に記載の方法。
（項１３０）
ステップ（ｄ）の前記抗がん剤が、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１２８に記載の方法。
（項１３１）
がんを有する対象を治療する方法であって、
（ａ）項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量をある期間にわたって投与することと、
（ｂ）（ａ）の後、前記対象から得られた試料中のがん細胞が、ステップ（ａ）の項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、
（ｃ）ステップ（ａ）の項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有すると決定された対象に、第２のＲＥＴ阻害剤または項１～３３のいずれか一項に記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、
または
（ｄ）ステップ（ａ）の項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する対象に、ステップ（ａ）の項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することと、を含む、方法。
（項１３２）
前記第２のＲＥＴ阻害剤がステップ（ｃ）で投与される、項１３１に記載の方法。
（項１３３）
項１～３３のいずれか一項に記載の前記第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物がステップ（ｃ）で投与される、項１３１に記載の方法。
（項１３４）
ステップ（ｃ）の前記抗がん剤が、第１のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１３１に記載の方法。
（項１３５）
ステップ（ｃ）の前記抗がん剤が、ステップ（ａ）で投与されるものとは異なる項１～３３のいずれか一項に記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１３１に記載の方法。
（項１３６）
ステップ（ｃ）の前記抗がん剤が、ステップ（ａ）で投与される項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１３１に記載の方法。
（項１３７）
前記対象が、ステップ（ａ）の項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与され、前記方法が、（ｅ）別の抗がん剤を前記対象に投与することをさらに含む、項１３１に記載の方法。
（項１３８）
ステップ（ｅ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１３７に記載の方法。
（項１３９）

ステップ（ｅ）の前記抗がん剤が、ステップ（ａ）の前記化合物とは異なる項１～３３のいずれか一項に記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１３７に記載の方法。

（項１４０）

がんを有する対象を治療する方法であって、

（ａ）がんを有し、かつ項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を以前に投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、前記対象に以前に投与された項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するかを決定することと、

（ｂ）前記対象に以前に投与された項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有すると決定された対象に、第２のＲＥＴ阻害剤または項１～３３のいずれか一項に記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて投与すること、または

（ｃ）前記対象に以前に投与された項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対する増加した耐性をがん細胞または腫瘍に付与するＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しないがん細胞を有する前記対象に以前に投与された項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与することと、を含む、方法。

（項１４１）

前記第２のＲＥＴ阻害剤がステップ（ｂ）で投与される、項１４０に記載の方法。

（項１４２）

項１～３３のいずれか一項に記載の前記第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物がステップ（ｂ）で投与される、項１４０に記載の方法。

（項１４３）

ステップ（ｂ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１４０に記載の方法。

（項１４４）

ステップ（ｂ）の前記抗がん剤が、項１～３３のいずれか一項に記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１４０に記載の方法。

（項１４５）

ステップ（ｂ）の前記抗がん剤が、前記対象に以前に投与された項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１４０に記載の方法。

（項１４６）

前記対象が、前記対象に以前に投与された項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の追加用量を投与され、前記方法が、

（ｄ）別の抗がん剤を前記対象に投与することをさらに含む、項１４０に記載の方法。

（項１４７）

ステップ（ｄ）の前記抗がん剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、項１４６に記載の方法。

（項１４８）

ステップ（ｄ）の前記抗がん剤が、項１～３３のいずれか一項に記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、項１４６に記載の方法。

（項１４９）

対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、

（ａ）ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象に、第１のＲＥＴキナーゼ阻

害剤の１回以上の用量を投与することと、
（ｂ）ステップ（ａ）の後、前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、
（ｃ）基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することと、を含む、方法。
（項１５０）
前記基準循環腫瘍ＤＮＡレベルが、ステップ（ａ）の前に前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである、項１４９に記載の方法。
（項１５１）
前記第１のＲＥＴ阻害剤が、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、項１４９または１５０に記載の方法。
（項１５２）
対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、
（ｉ）ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断され、（ｉｉ）第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与され、かつ（ｉｉ）前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の前記１回以上の用量の事前投与後に、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、方法。
（項１５３）
前記基準循環腫瘍ＤＮＡレベルが、前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の前記１回以上の用量の前記投与前に前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである、項１５２に記載の方法。
（項１５４）
前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤が、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、項１５２または１５３に記載の方法。
（項１５５）
対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、
（ａ）ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を単剤療法として投与することと、
（ｂ）ステップ（ａ）の後、前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、
（ｃ）基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量および追加の治療剤または治療を投与することと、を含む、方法。
（項１５６）
前記追加の治療剤が第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤である、項１５５に記載の方法。
（項１５７）
前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤が、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、項１５６に記載の方法。
（項１５８）
前記追加の治療剤または治療が、放射線療法、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、外

科手術、および１つ以上の第２のキナーゼ阻害剤のうちの１つ以上を含む、項１５５に記載の方法。
（項１５９）
前記基準循環腫瘍ＤＮＡレベルが、ステップ（ａ）の前に前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである、項１５５に記載の方法。
（項１６０）
対象におけるＲＥＴ関連がんを治療する方法であって、
（ｉ）ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断され、（ｉｉ）項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を単剤療法として以前に投与され、かつ（ｉｉ）項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の前記１回以上の用量の単剤療法としての投与後に、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象に、項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量および追加の治療剤または治療を投与することを含む、方法。
（項１６１）
前記基準循環腫瘍ＤＮＡレベルが、項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の前記１回以上の用量の単剤療法としての投与前に前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである、項１６０に記載の方法。
（項１６２）
前記追加の治療剤が第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤である、項１６０に記載の方法。
（項１６３）
前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤が、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、項１６２に記載の方法。
（項１６４）
前記追加の治療剤または治療が、放射線療法、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、外科手術、および１つ以上の第２のキナーゼ阻害剤のうちの１つ以上を含む、項１６０に記載の方法。
（項１６５）
対象のための治療を選択する方法であって、
（ｉ）ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断され、（ｉｉ）第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の１回以上の用量を以前に投与され、かつ（ｉｉ）前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の前記１回以上の用量の投与後に、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象のための、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を選択することを含む、方法。
（項１６６）
前記基準循環腫瘍ＤＮＡレベルが、前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤の前記１回以上の用量の投与前に前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである、項１６５に記載の方法。
（項１６７）
前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤が、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、項１６５または１６６に記載の方法。
（項１６８）
対象のための治療を選択する方法であって、

（ｉ）ＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断され、（ｉｉ）項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を単剤療法として以前に投与され、かつ（ｉｉ）項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の前記１回以上の用量の投与後に、基準循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると特定された対象のための、項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および追加の治療的処置の治療有効量を選択することを含む、方法。

（項１６９）

前記基準循環腫瘍ＤＮＡレベルが、項１～３３のいずれか一項に記載の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の前記１回以上の用量の単剤療法としての投与前に前記対象から得られた生体試料中の循環腫瘍ＤＮＡレベルである、項１６８に記載の方法。

（項１７０）

前記追加の治療的処置が第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤である、項１６８に記載の方法。

（項１７１）

前記第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤が、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、アパチニブ、シトラバチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＬＯＸＯ－２９２、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、項１７０に記載の方法。

（項１７２）

前記追加の治療的処置が、放射線療法、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、および１つ以上の第２のキナーゼ阻害剤のうちの１つ以上を含む、項１６８に記載の方法。

（項１７３）

対象における治療の有効性を決定する方法であって、

（ａ）第１の時点でＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料中の第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、

（ｂ）前記第１の時点の後および第２の時点の前に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を含む治療を前記対象に投与することと、

（ｃ）前記第２の時点で前記対象から得られた生体試料中の第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、

（ｄ）前記治療が、前記第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較して低下した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると決定された対象において有効であると特定すること、または
前記治療が、前記第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを有すると決定された対象において有効ではないと特定することと、を含む、方法。

（項１７４）

前記第１の時点と前記第２の時点が約１週間～約１年間離れている、項１７３に記載の方法。

（項１７５）

対象が治療に対する耐性を発症したかを決定する方法であって、

（ａ）第１の時点でＲＥＴ関連がんを有すると特定または診断された対象から得られた生体試料中の第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、

（ｂ）前記第１の時点の後および第２の時点の前に、項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１回以上の用量を含む治療を前記対象に投与することと、

（ｃ）前記第２の時点で前記対象から得られた生体試料中の第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを決定することと、

（ｄ）前記第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較して低下した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベル

を有する対象が、前記治療に対する耐性を発症していないと決定すること、または
前記第１の循環腫瘍ＤＮＡレベルと比較してほぼ同一のまたは上昇した第２の循環腫瘍ＤＮＡレベルを有する対象が、前記治療に対する耐性を発症したと決定することと、を含む、方法。
（項１７６）
前記第１の時点と前記第２の時点が約１週間～約１年間離れている、項１７５に記載の方法。
【配列表】
0006997876000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ	*31/66 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/66	
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ｃ０７Ｆ	*9/6561(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6561	Ｚ ＣＳＰ
Ｃ１２Ｎ	*15/54 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/54	
Ｃ０７Ｂ	*61/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｂ	61/00	３００

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/676,478
(32)優先日 平成30年5月25日(2018.5.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 リィ・レン
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ジネル・エイ・ラマン
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 デイビッド・エイ・モレノ
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 アンドリュー・ティ・メトカルフ
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、スターリング・サークル３１２２番
(72)発明者 エリザベス・エイ・マクファデン
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、スターリング・サークル３１２２番
(72)発明者 ガブリエル・アール・コラコフスキー
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、スターリング・サークル３１２２番
(72)発明者 ジェイムズ・エフ・ブレイク
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ドンホア・ダイ
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ジュリア・ハース
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ユートン・ジャン
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ディーン・カーン
アメリカ合衆国８０３０１コロラド州ボールダー、ウォルナット・ストリート３２００番、アレイ・バイオファーマ・インコーポレイテッド内

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献 国際公開第２０１７／１７８４５（WO，Ａ１）

特表２０１１－５２７６９２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／０２６７１８（WO，Ａ１）
特表２０１３－５１０１３３（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５０８７８２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５２４７３１（ＪＰ，Ａ）
Journal of Medicinal Chemisty，2016年，vol.59, no.1，pp.358-373

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ ４７１／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）