

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和6年3月27日(2024.3.27)

【国際公開番号】WO2021/188417  
 【公表番号】特表2023-518035(P2023-518035A)  
 【公表日】令和5年4月27日(2023.4.27)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-079  
 【出願番号】特願2022-555625(P2022-555625)  
 【国際特許分類】

10

- C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 D 5 1 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 1 9 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 4 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 6 7 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 3 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 4 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 4 5 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 3 5 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 1 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 9 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 7 3 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 1 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 1 9 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 3 8 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 2 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 5 3 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 6 3 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 7 4 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 1 9 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 8 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 8 / 0 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

20

30

40

【 F I 】

- C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 0
- C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 C S P
- C 0 7 D 5 1 9 / 0 0 3 1 1
- C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 4
- C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 3
- A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

50

|                     |    |
|---------------------|----|
| A 6 1 K 31/541      |    |
| A 6 1 K 31/675      |    |
| A 6 1 K 31/5377     |    |
| A 6 1 K 31/53       |    |
| A 6 1 K 31/4985     |    |
| A 6 1 K 45/00       |    |
| A 6 1 K 45/06       |    |
| A 6 1 P 43/00 1 0 5 |    |
| A 6 1 P 43/00 1 1 1 |    |
| A 6 1 P 43/00 1 2 1 | 10 |
| A 6 1 P 35/02       |    |
| A 6 1 K 31/11       |    |
| A 6 1 K 31/404      |    |
| A 6 1 K 31/495      |    |
| A 6 1 K 31/496      |    |
| A 6 1 K 31/573      |    |
| A 6 1 K 31/18       |    |
| A 6 1 K 31/198      |    |
| A 6 1 K 31/381      |    |
| A 6 1 K 31/551      | 20 |
| A 6 1 K 31/416      |    |
| A 6 1 K 31/4196     |    |
| A 6 1 K 31/426      |    |
| A 6 1 K 31/553      |    |
| A 6 1 K 31/635      |    |
| A 6 1 K 31/4745     |    |
| A 6 1 K 31/4439     |    |
| A 6 1 K 31/4155     |    |
| A 6 1 K 31/19       |    |
| A 6 1 K 31/4709     | 30 |
| A 6 1 K 38/06       |    |
| A 6 1 K 38/05       |    |

**【手続補正書】**

**【提出日】** 令和6年3月14日(2024.3.14)

**【手続補正1】**

**【補正対象書類名】** 特許請求の範囲

**【補正対象項目名】** 全文

**【補正方法】** 変更

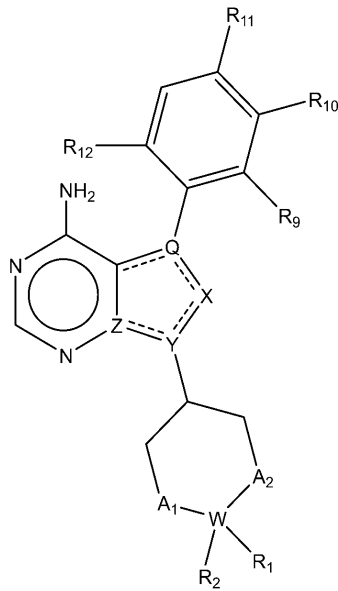
**【補正の内容】**

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】**

式(I)：

## 【化 1】



(I)

10

20

の化合物 [ 式中、

各 Q、Y、及び Z は、N 及び C から独立して選択され、X は、N または C - R<sup>a</sup> であり（但し、Q、X、Y、及び Z のうちの少なくとも 1 つが N であり、破線の結合はそれぞれ、それらが形成する 2 つの環（bicyclic）がヘテロアリールであるように、独立して単結合または二重結合であるものとする）；

R<sub>1</sub> は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラキルから選択され；

a) W は N であり、R<sub>2</sub> は存在せず、A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> はそれぞれ CH<sub>2</sub> であるか；

b) W は C であり、R<sub>2</sub> は H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、及びアミノから選択され、A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> は CH<sub>2</sub> 及び O から各々独立して選択されるか；または

c) W は C であり、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒になって =CH<sub>2</sub> - アミド、シクロアルキル、及びヘテロシクリルを形成し、A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> は CH<sub>2</sub> 及び O から各々独立して選択されるか、

のいずれかであり；

R<sup>a</sup> は、H、ハロ、CN、及びアルキルから選択され；

R<sub>9</sub> は、H、ハロ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、及びアミノから選択され；

R<sub>10</sub> は、H またはアルコキシであり；

R<sub>11</sub> は、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、アルコキシカルボニル、ウレイド、または -C(O)-アリールであり；

R<sub>12</sub> は、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、及びアシルオキシから選択される

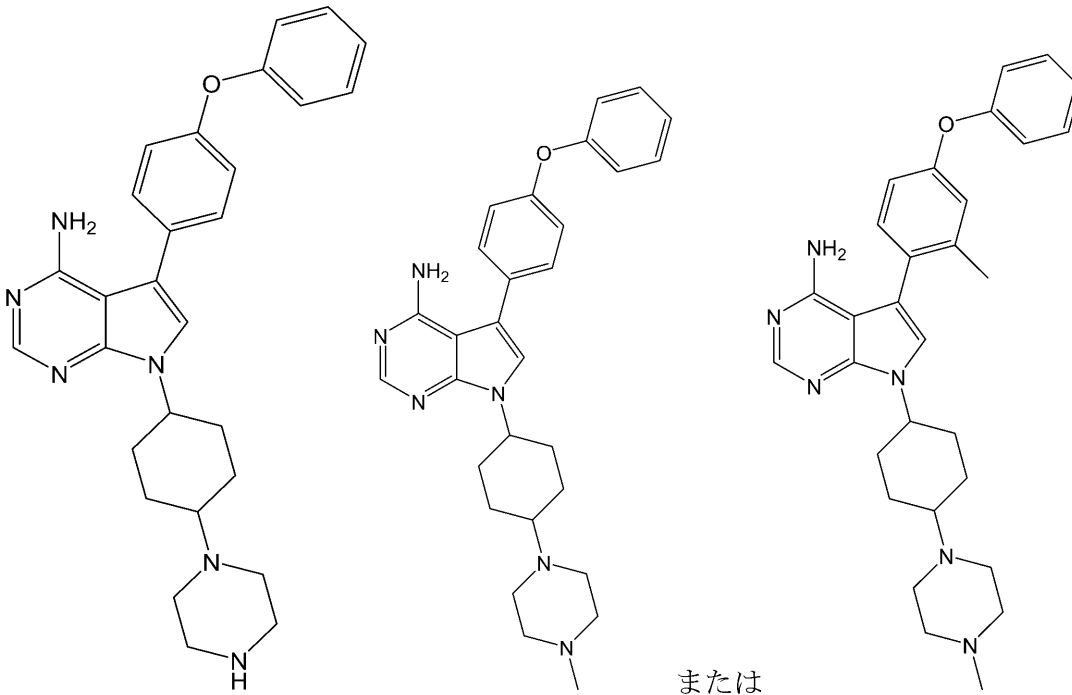
（但し、式 (I) の化合物は

30

40

50

【化2】



10

20

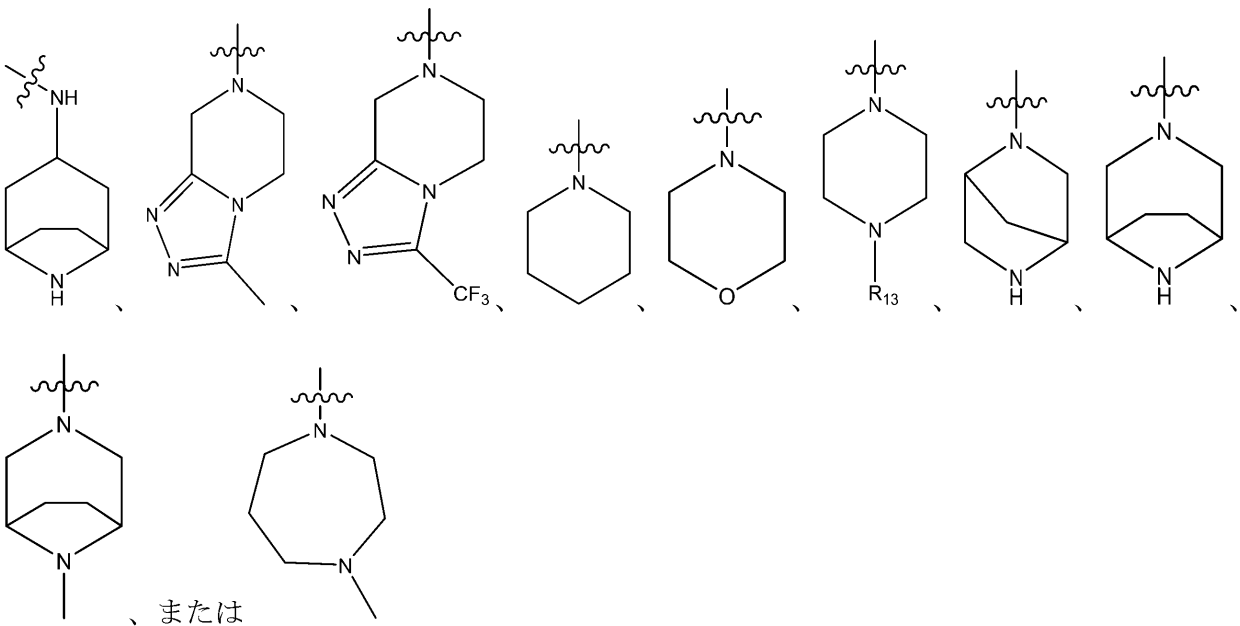
ではないものとし；

WがCであり、R<sub>2</sub>、R<sub>9</sub>、及びR<sub>12</sub>がそれぞれ水素であり、R<sub>11</sub>が非置換フェニルオキシである場合、

R<sub>1</sub>は、-NHCH<sub>2</sub>OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>-ピリジニル、-NHCO-ピリジル、-C(O)OEt、-NH-テトラヒドロピラン、-NHCH<sub>2</sub>ピロリジニル、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>イミダゾリル、-NHピロリジノニル、

【化3】

30



40

ではなく

(式中、R<sub>13</sub>は、H、エチル、イソプロピル、t-ブチル、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH

50

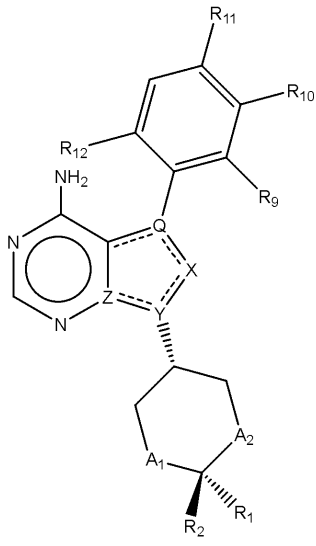
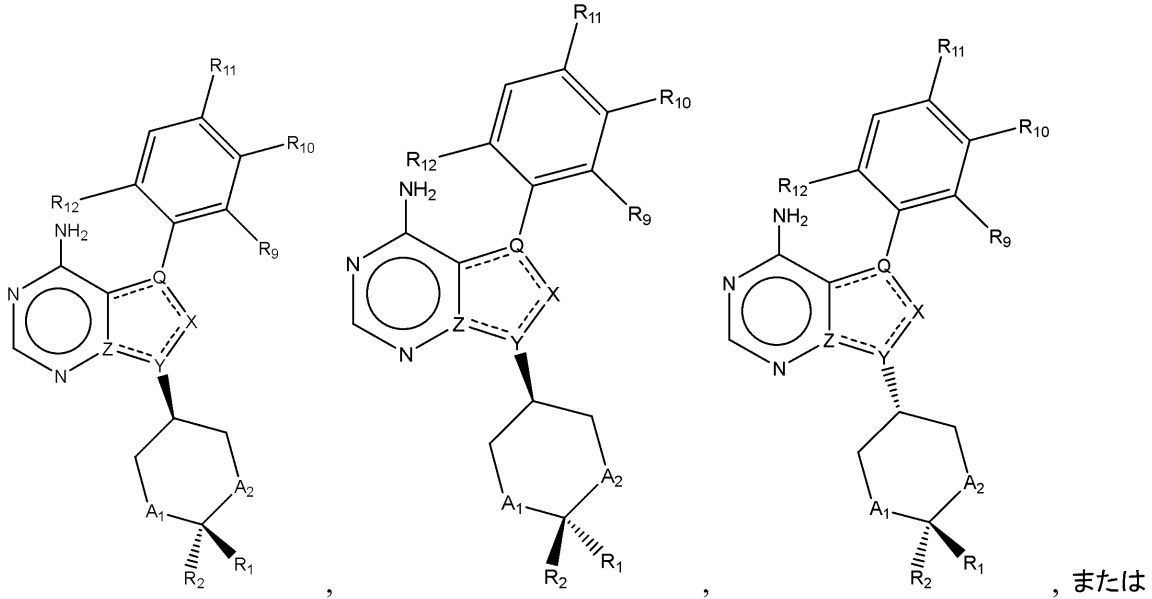
2 CH<sub>2</sub>OH、及び -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> から選択される) ;

WがNであり、R<sub>9</sub>及びR<sub>12</sub>がそれぞれ水素であり、R<sub>11</sub>が非置換フェニルオキシである場合、R<sub>1</sub>はピペリジニルではない) ]。

【請求項2】

構造：

【化4】



を有し、式中、R<sub>2</sub>がHである、請求項1の化合物。

【請求項3】

R<sub>1</sub>が、

10

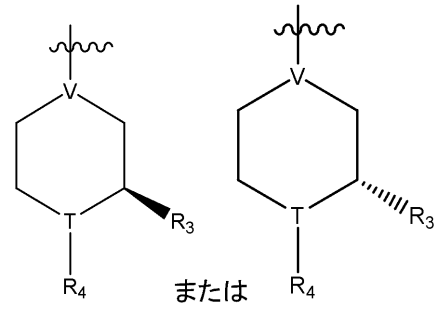
20

30

40

50

## 【化 5】



10

であり、

- V が、N または CH であり；
  - T が、N または CH であり；
  - R<sub>3</sub> が、アルキルであり；
  - R<sub>4</sub> が、H またはアルキルである、
- 請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が N であり、Z が C であるか；

20

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> がハロゲンであり、Y が N であり、Z が C であるか；

Q が C であり、X が N であり、Y が C であり、Z が N であるか；

Q が C であり、X が N であり、Y が N であり、Z が C であるか；

Q が N であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が C であり、Z が C であるか；

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が C であり、Z が N であるか；または

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が N であり、Z が C である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

## 【請求項 5】

A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> が、両方とも CH<sub>2</sub> である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> が、両方とも O である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

W が N であり、R<sub>2</sub> が存在しない、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

W が C である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

R<sub>2</sub> が、H、ヒドロキシ、及びアミノから選択される、請求項 8 に記載の化合物。

40

## 【請求項 10】

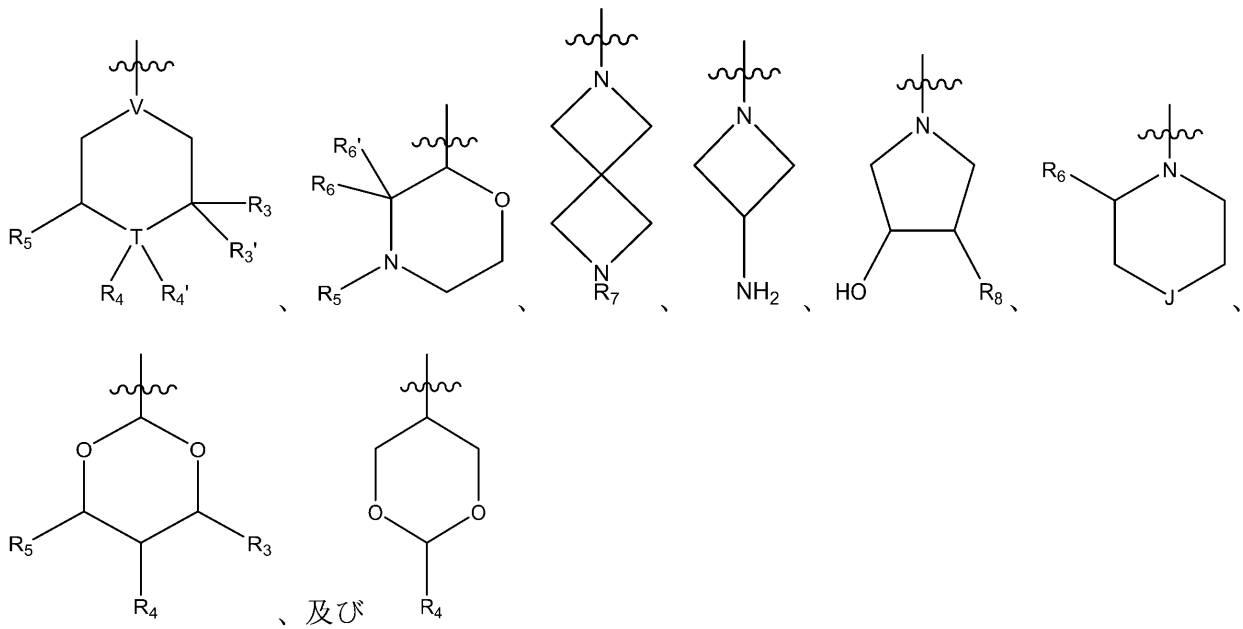
R<sub>1</sub> が、アルキル、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、及びヘテロアリールから選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sub>1</sub> が、

50

## 【化 6】



10

20

から選択され；

V が、N または CH であり；

T が N であり、R<sub>4</sub>' が存在しないか、または T が C であるかのいずれかであり；

J が、スルホニル、C(H)スルホンアミド、及び >P(=O)-アルキルから選択され；

R<sub>3</sub> が、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択され；

R<sub>3</sub>' が、H またはアルキルであるか、または

R<sub>3</sub> 及び R<sub>3</sub>' が、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成し；

R<sub>4</sub> が、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、及びアミドから選択され；

R<sub>4</sub>' が、H またはアルキルであり；

R<sub>5</sub> が、H またはアルキルであり；

R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' が、それぞれ H であり；

R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' が、それらが結合している炭素原子と一緒にオキソを形成し；

R<sub>7</sub> が、H またはアルキルであり；

R<sub>8</sub> が、H、ヒドロキシ、アシルオキシ、またはアミノである、

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

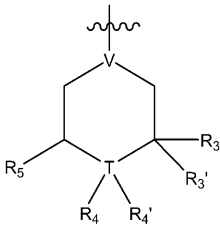
40

## 【請求項 12】

R<sub>1</sub> が、

50

## 【化 7】



である、請求項 1.1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 1.3】

V が N であり、且つ T が N である、請求項 1.2 に記載の化合物。

## 【請求項 1.4】

W が C であり、

R<sub>2</sub> が H であり、

V が CH であり、

T が N である、または

W が C であり、

R<sub>2</sub> が H であり、

V が N であり、

T が C である、または

W が C であり、

R<sub>2</sub> が H であり、

V が N であり、

T が N である、または

W が N であり、

R<sub>2</sub> が存在せず、

V が CH であり、

T が N である、

20

請求項 1.1 または 1.2 に記載の化合物。

30

## 【請求項 1.5】

R<sub>3</sub> が、H またはアルキルである、請求項 1.1 ~ 1.4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1.6】

R<sub>4</sub> が、H またはアルキルである、請求項 1.1 ~ 1.5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1.7】

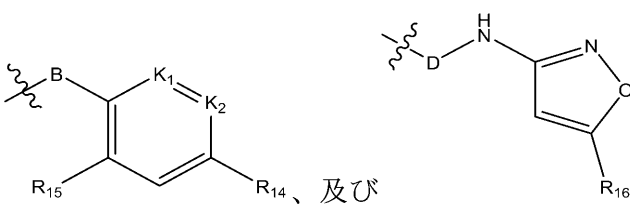
R<sub>9</sub> が、H または F である、請求項 1.1 ~ 1.6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1.8】

R<sub>11</sub> が、アミド、

## 【化 8】

40



から選択され；

B が、-O-、CH<sub>2</sub>、CHOH、NH、N(C<sub>1</sub>~6アルキル)、及びカルボニルから選択され；

50

$K_1$  及び  $K_2$  が、 $N$  及び  $C R_{13}$  から独立して選択され；

$D$  が、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $N(C_{1-6} \text{アルキル})-C(O)$ 、及び  $-CH_2S(O)_2$  から選択され；

$R_{13}$  が、 $H$ 、ハロ、 $CN$ 、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アミド、及びアルコキシカルボニルから選択され；

$R_{14}$  が、 $H$ 、ハロ、 $CN$ 、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アミド、及びアルコキシカルボニルから選択され；

$R_{15}$  が、 $H$ 、ハロ、 $CN$ 、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アミド、及びアルコキシカルボニルから選択され；

$R_{16}$  が、 $H$ 、ハロ、 $CN$ 、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、及びアルコキシカルボニルから選択される、

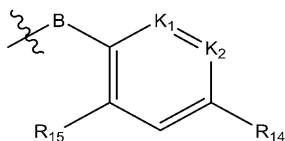
10

請求項 11 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

$R_{11}$  が、

【化 9】



20

であり；

$B$  が  $O$  であり；

$K_1$  及び  $K_2$  が、それぞれ  $CH$  であり；

$R_{14}$  が、 $H$  であり；

$R_{15}$  が、 $H$  である、または

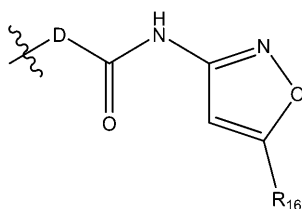
$K_1$  及び  $K_2$  が、それぞれ  $N$  であり；

$R_{14}$  及び  $R_{15}$  が、それぞれ  $H$  である、または

$R_{11}$  が、

【化 10】

30



であり；

$D$  が、 $NH$  であり；

40

$R_{16}$  が、アルキルである、

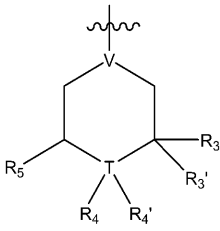
請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

$R_1$  が、

50

## 【化 1 1】



であり；

V が、N または CH であり；

T が N であり、R<sub>4</sub>' が存在しないか、または T が C であるかのいずれかであり；

R<sub>3</sub> が、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択され；

R<sub>3</sub>' が、H またはアルキルであるか、または

R<sub>3</sub> 及び R<sub>3</sub>' が、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成し；

R<sub>4</sub> が、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、及びアミドから選択され；

R<sub>4</sub>' が、H またはアルキルであり；

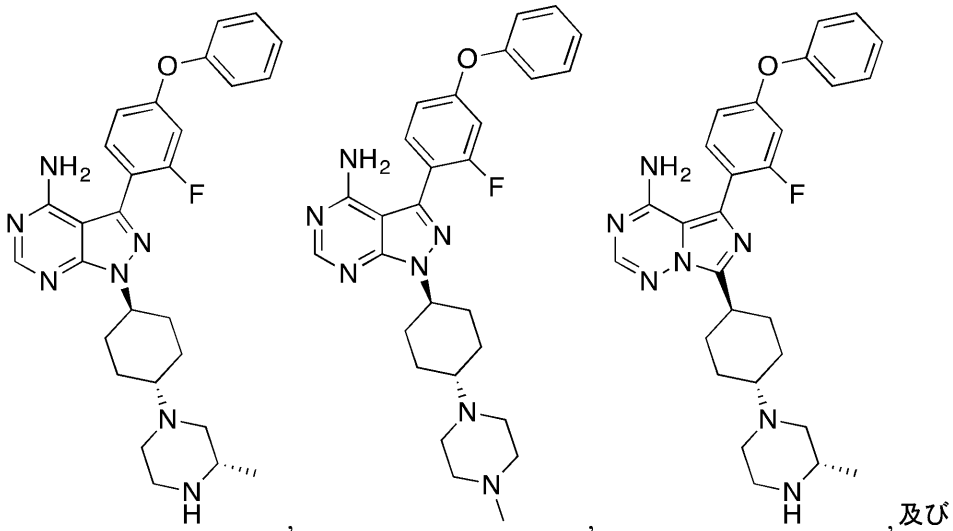
R<sub>5</sub> が、H またはアルキルであり；

但し、R<sub>3</sub> が、アルキルであるか、または R<sub>9</sub> がハロであるかのいずれかである、請求項 1 に記載の化合物。

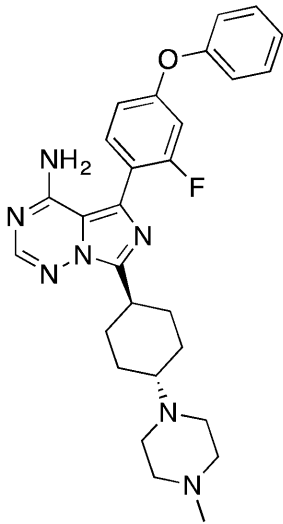
【請求項 2 1】

以下；

## 【化 1 2】



, , , 及び



10

または薬学的に許容されるそれらの塩から選択される化合物。

【請求項 2 2】

細胞中の H C K 及び B C L - 2 を同時阻害するまたは F L T 3 - I T D 変異を有する細胞を死滅させる *in vitro* の方法であって、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物及び B C L - 2 阻害剤に前記細胞を接触させることを含む、前記方法

20

【請求項 2 3】

B C L - 2 阻害剤を併用して急性骨髄性白血病を処置するための医薬の製造における請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物の使用。

【請求項 2 4】

前記急性骨髄性白血病が、F L T 3 - I T D + 急性骨髄性白血病である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記医薬が、F L T 3 - I T D 阻害剤を併用投与するためのものである、請求項 2 4 に記載の使用。

30

【請求項 2 6】

前記 F L T 3 - I T D 阻害剤が、A C 2 2 0、ソラフェニブ、P K C 4 1 2、C E P - 7 0 1、U N C 2 0 2 5、M L N 5 1 8、K W - 2 4 4 9、及び A M G - 9 2 5、スニチニブ、S U 5 6 1 4、A C 2 2 0 6、クレノラニブ、及び P L X 3 3 9 7 から選択される、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記 B C L - 2 阻害剤が、A T - 1 0 1、T W - 3 7、T M - 1 2 0 6、ゴシポール、ゴシポール酸 ( g o s s y p o l i c a c i d )、ゴシポロン酸 ( g o s s y p o l o n i c a c i d )、アボゴシポール、アボゴシポロン、A 3 8 5 3 5 8、A B T - 7 3 7、A B T - 2 6 3、A B T - 1 9 9、W E H I - 5 3 9、B X I - 6 1、B X I - 7 2、オバトクラックス、J Y - 1 - 1 0 6、及び S A H B ペプチドから選択される、請求項 2 3 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

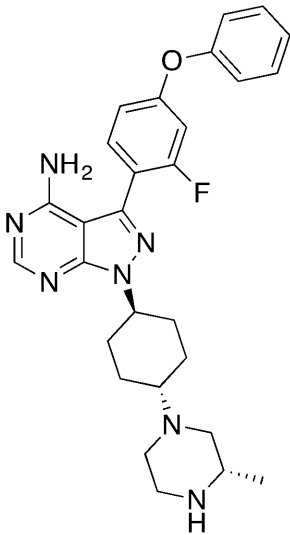
40

【請求項 2 8】

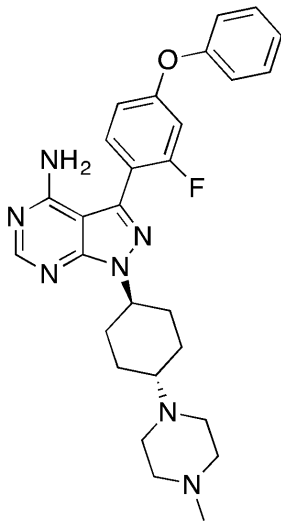
前記 H C K 阻害剤が

50

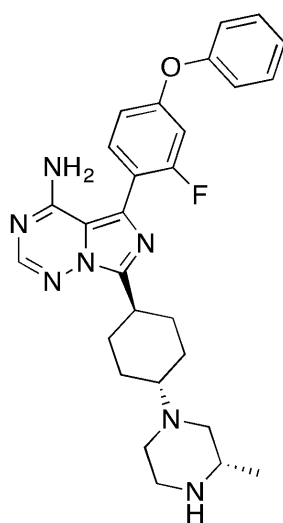
【化 1 3】



10

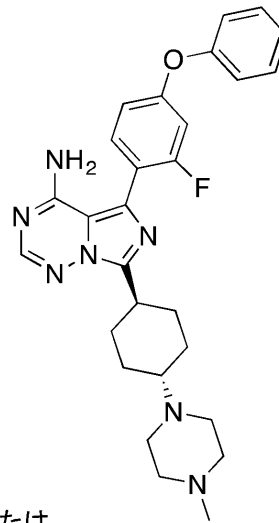


20



30

, または



であり、前記 B C L - 2 阻害剤が A B T - 1 9 9 である、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記医薬が、デキサメタゾン、抗アポトーシス剤、M c l - 1 阻害剤、I A P アンタゴニスト、または細胞周期阻害剤と併用投与されるためのものである、請求項 2 3 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

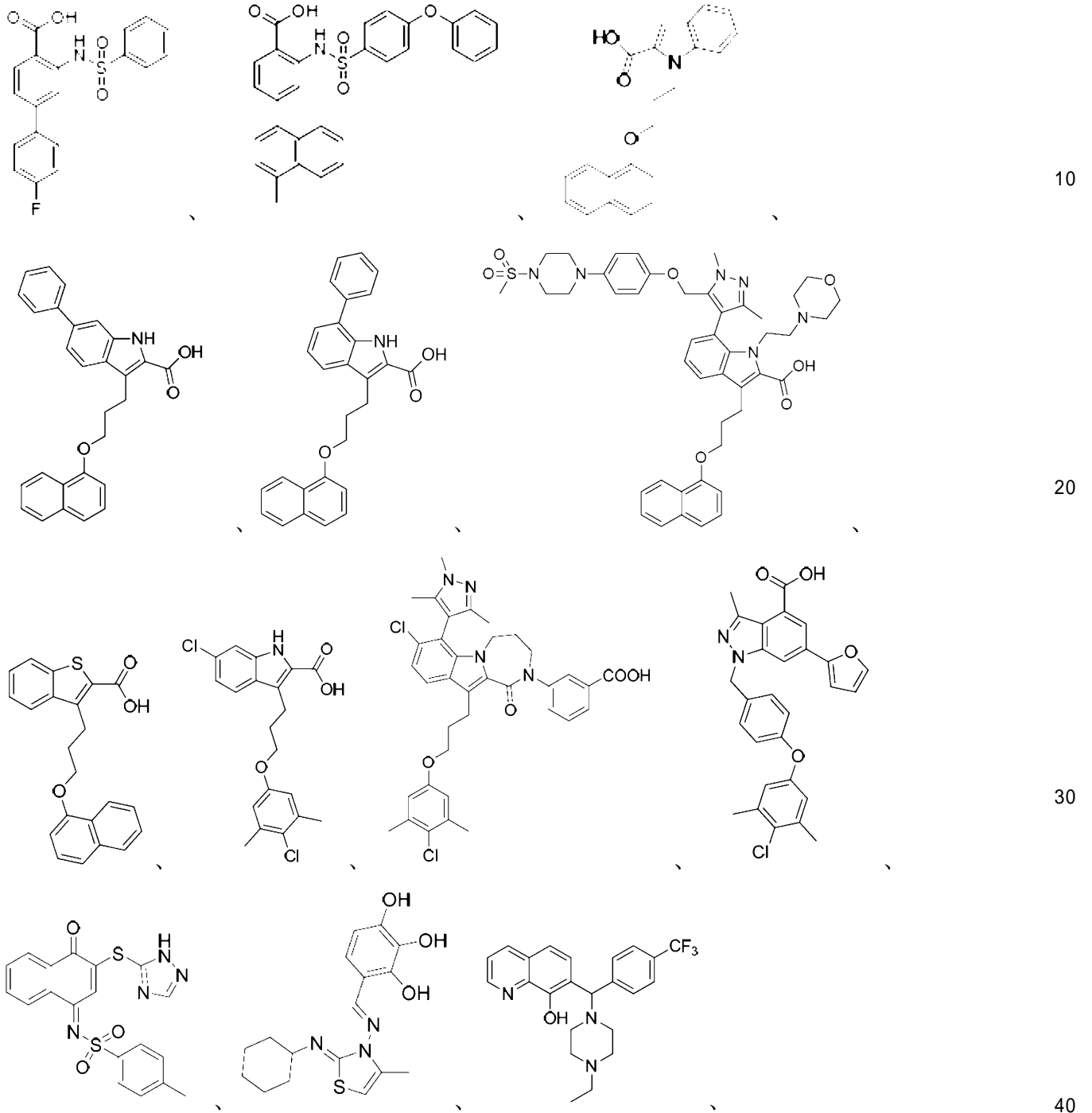
40

【請求項 3 0】

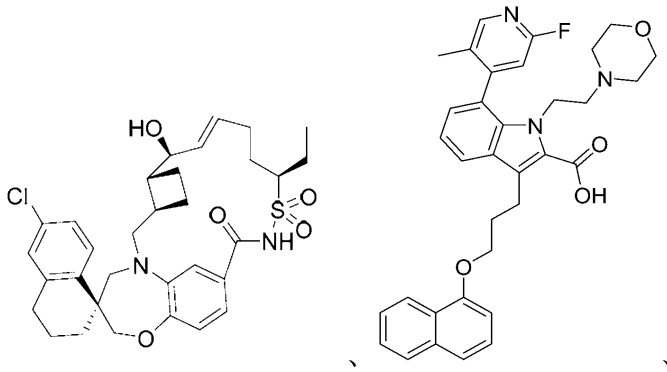
前記抗アポトーシス剤が、トレチノイン、G G T I 2 9 8 T F A 塩、B T S A 1、A T 4 0 6、S M - 4 0 6、エレスクロモル、S T A - 4 7 8 3、ガネテスピブ、S T A - 9 0 9 0、N Q D I - 1、またはゾレドロン酸である、及び/または前記 M c l - 1 阻害剤が、

50

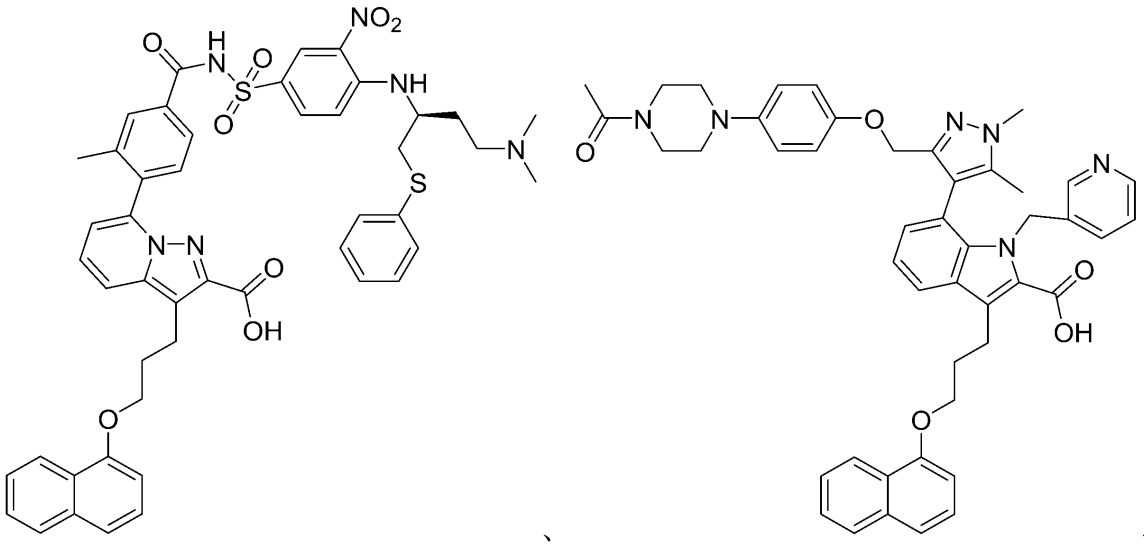
【化 1 4 - 1】



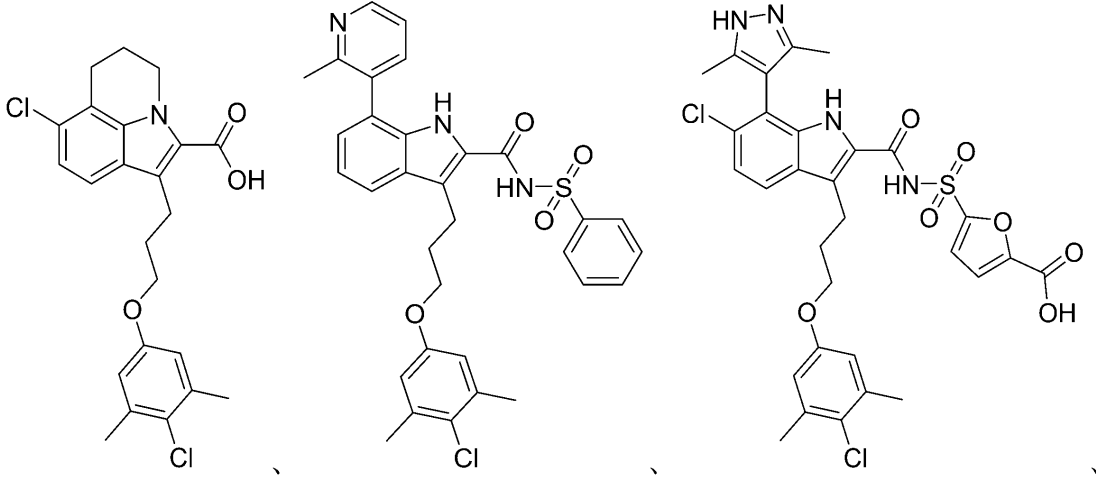
【化 1 4 - 2】



10



20

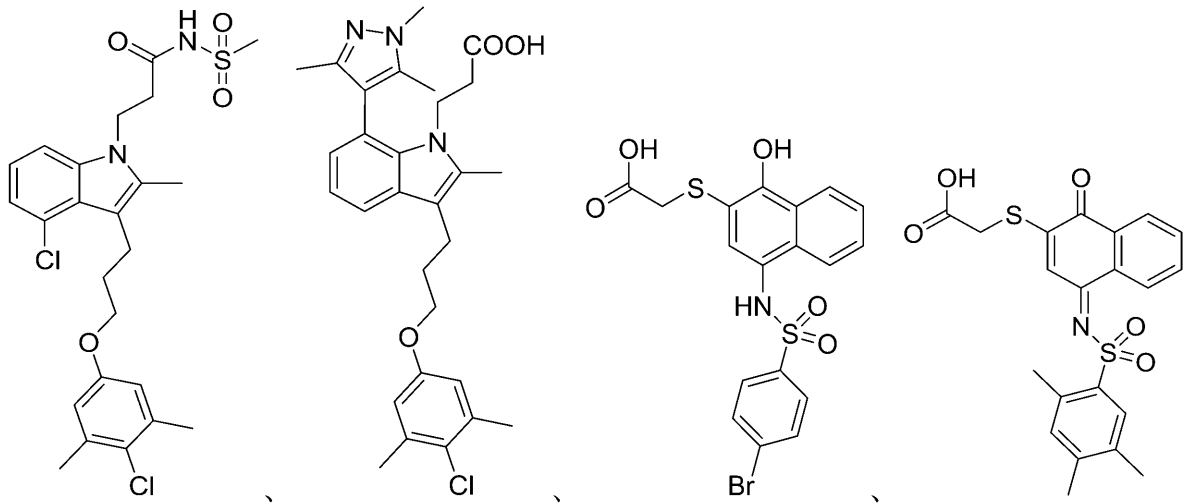


30

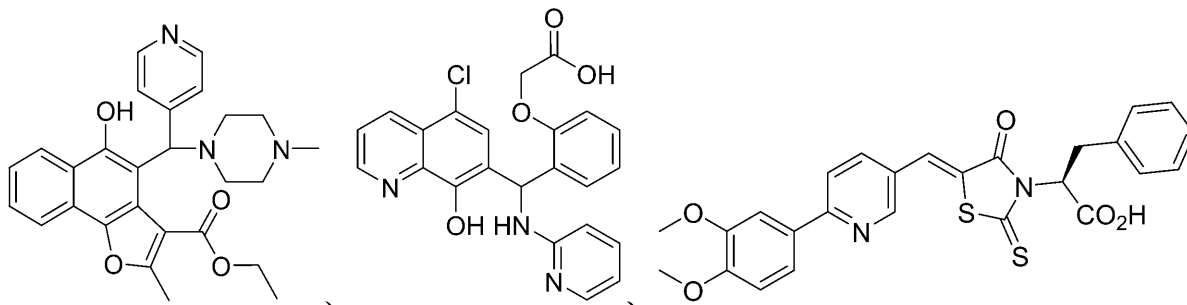
40

50

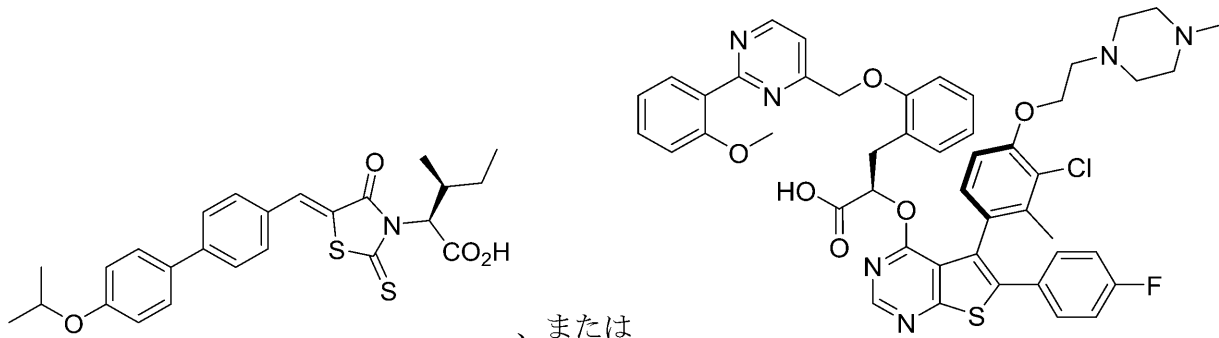
【化 1 4 - 3】



10



20



30

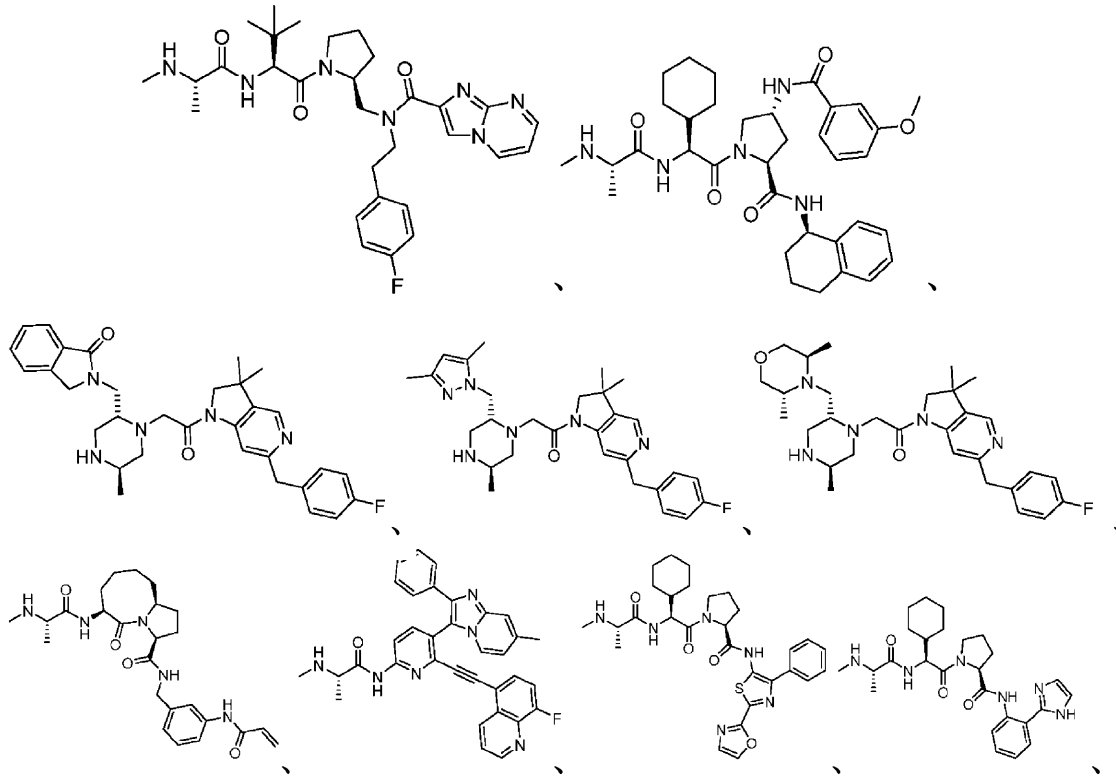
、または

である、及び/または  
前記 I A P アンタゴニストが、

40

50

【化 1 5 - 1】



10

20

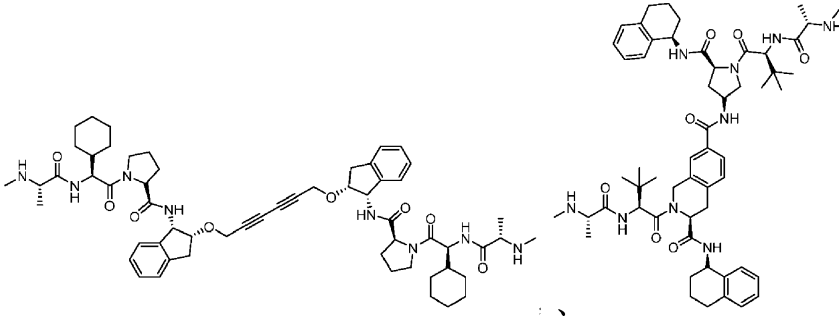
30

40

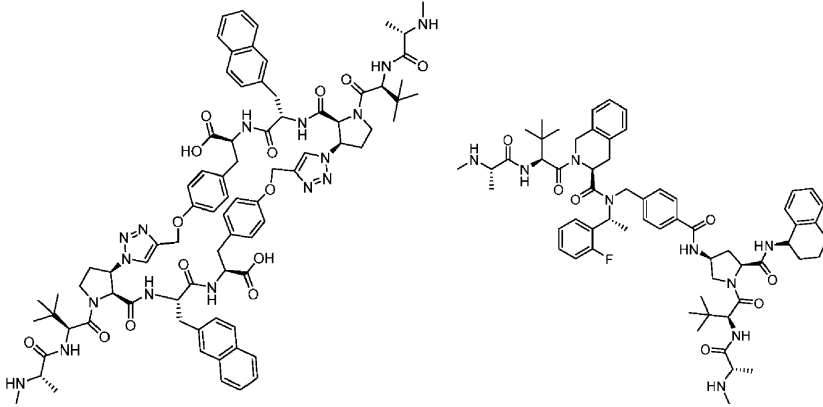
50



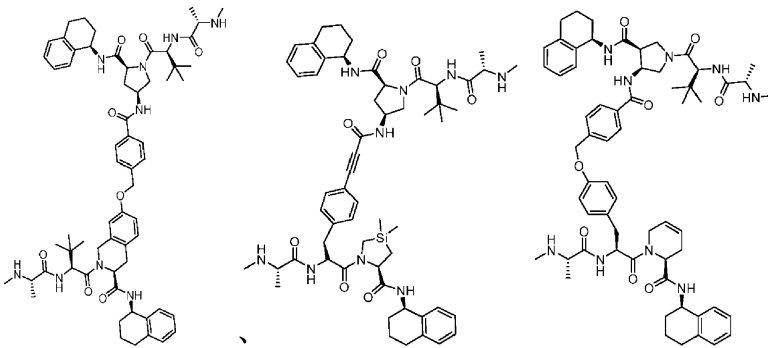
【化 15 - 3】



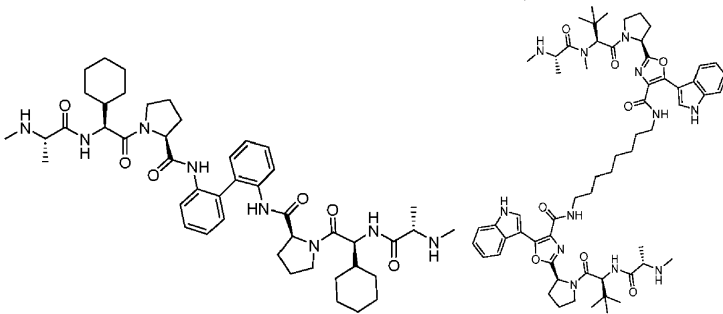
10



20



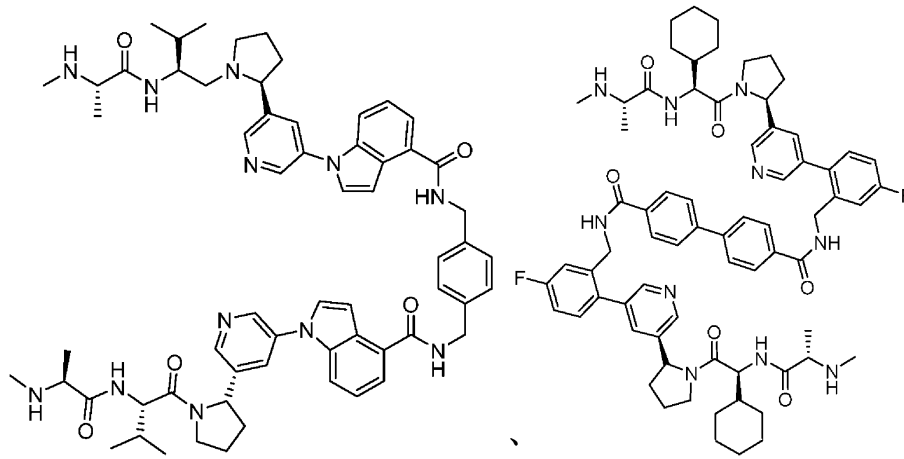
30



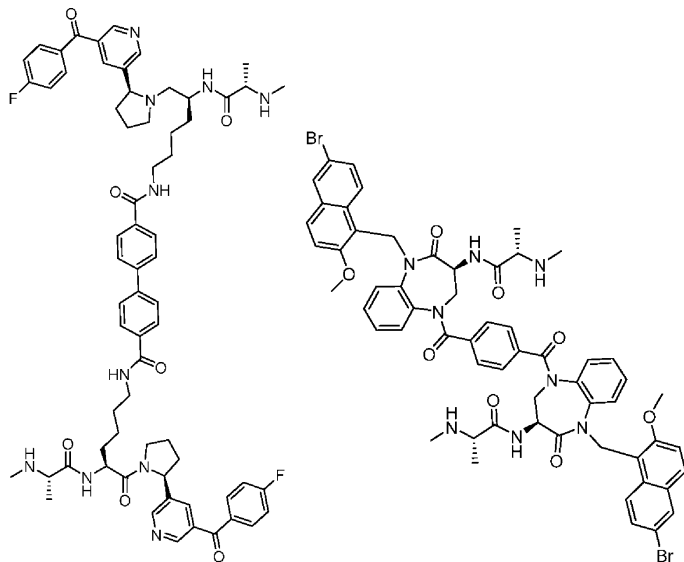
40

50

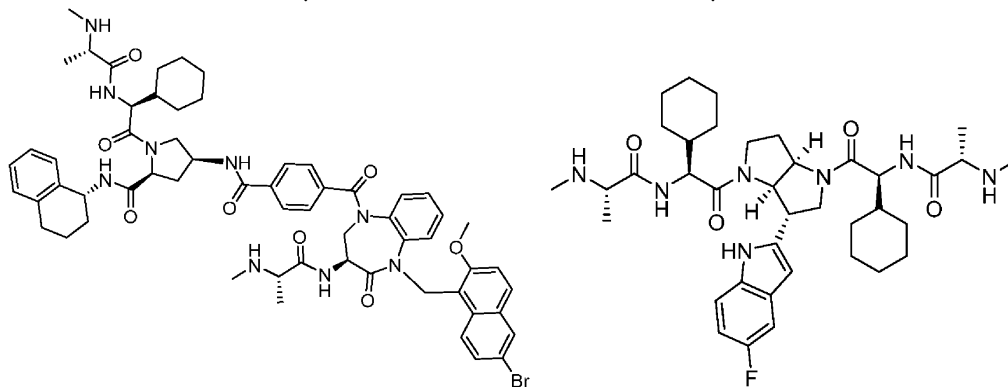
【化 1 5 - 4】



10



20

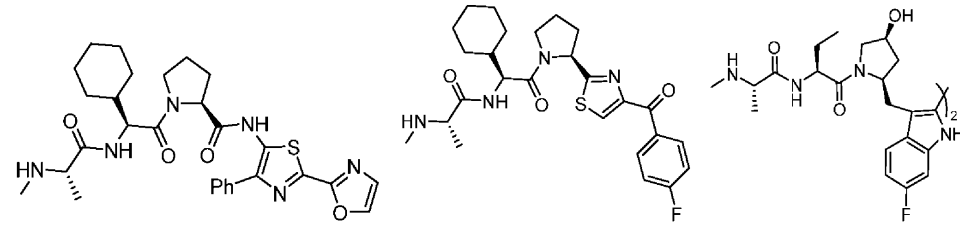
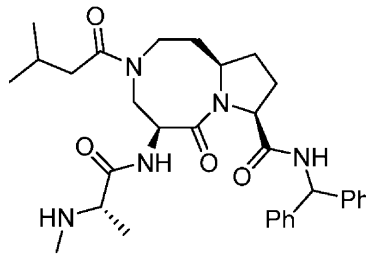
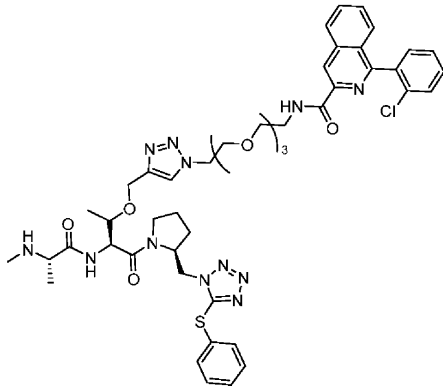
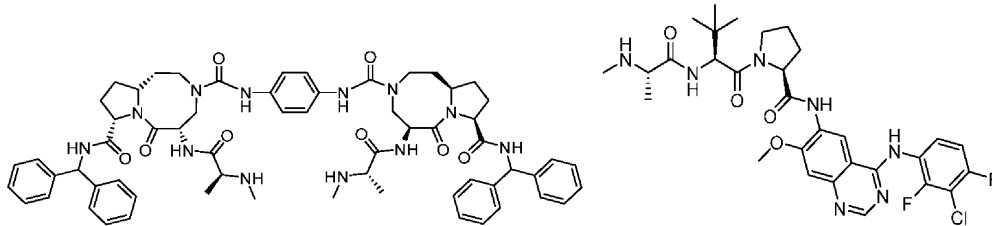
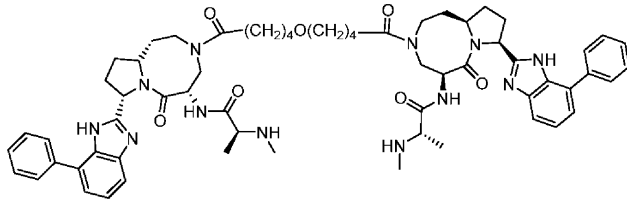
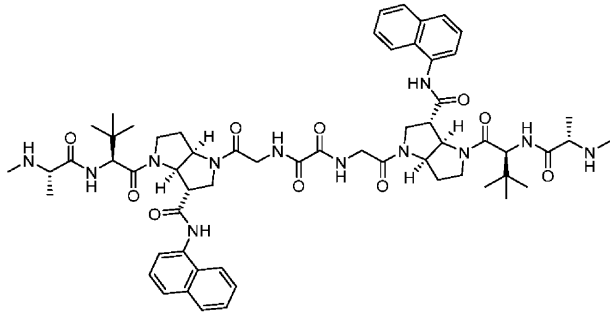


30

40

50

【化 1 5 - 5】



10

20

30

40

AT - 406 / Debio 1143、GDC - 0917 / CUDC - 427、LCL161、及び TL - 32711である、及び/または前記細胞周期阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、フラボピリドール、AT9283、アリセルチブ、またはMK - 1775である、請求項 29 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0351

【補正方法】変更

50

## 【補正の内容】

## 【0351】

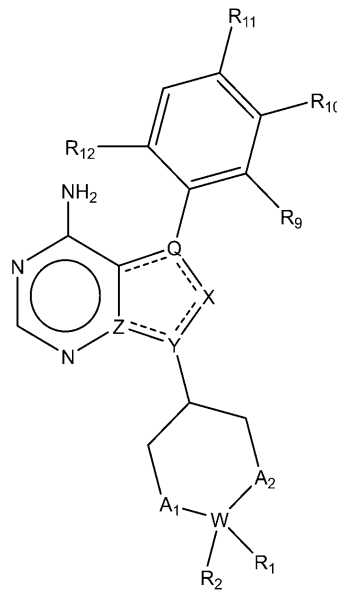
更に、試験化合物はまた、効力に対する置換の驚くべき効果を示した。例えば、実施例127及び21の化合物は、フッ素基のみが異なるが、実施例127の化合物は、驚くべきことに、1桁近く高い効力を示す。別の例として、実施例127及び17の化合物は、メチル基の立体化学のみが異なるが、実施例127の化合物は、3倍近く高い効力を示す。

本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態1)

式(I)：

【化98】



(I)

の化合物〔式中、

各Q、Y、及びZは、N及びCから独立して選択され、Xは、NまたはC-R<sup>a</sup>であり（但し、Q、X、Y、及びZのうちの少なくとも1つがNであり、

破線の結合はそれぞれ、それらが形成する2つの環（bicyclic）がヘテロアリールであるように、独立して単結合または二重結合であるものとする）；

R<sub>1</sub>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラキルから選択され；

a) WはNであり、R<sub>2</sub>は存在せず、A<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>はそれぞれCH<sub>2</sub>であるか；

b) WはCであり、R<sub>2</sub>はH、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、及びアミノから選択され、A<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>はCH<sub>2</sub>及びOから各々独立して選択されるか；または

c) WはCであり、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒になって=CH<sub>2</sub>-アミド、シクロアルキル、及びヘテロシクリルを形成し、A<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>はCH<sub>2</sub>及びOから各々独立して選択されるか

のいずれかであり；

R<sup>a</sup>は、H、ハロ、CN、及びアルキルから選択され；

R<sub>9</sub>は、H、ハロ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、及びアミノから選択され；

R<sub>10</sub>は、Hまたはアルコキシであり；

10

20

30

40

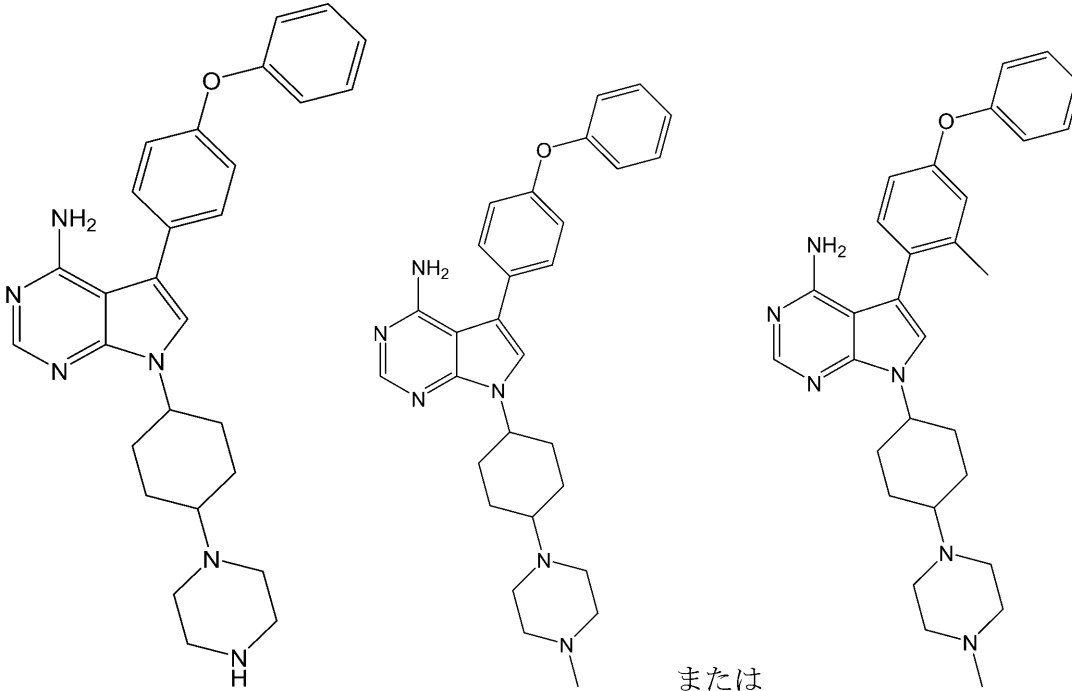
50

R<sub>11</sub>は、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、アルコキシカルボニル、ウレイド、または - C ( O ) - アリールであり；

R<sub>12</sub>は、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、及びアシルオキシから選択される

(但し、式(I)の化合物は

**【化99】**



ではないものとし；

WがCであり、R<sub>2</sub>、R<sub>9</sub>、及びR<sub>12</sub>がそれぞれ水素であり、R<sub>11</sub>が非置換フェニルオキシである場合、

R<sub>1</sub>は、- NHCH<sub>2</sub>OH、- NHCH<sub>2</sub>COOH、- NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、- NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、- NHCH<sub>2</sub>-ピリジニル、- NHCO-ピリジニル、- C(O)OEt、- NH-テトラヒドロピラン、- NHCH<sub>2</sub>ピロリジニル、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>イミダゾリル、- NHピロリジノニル、

10

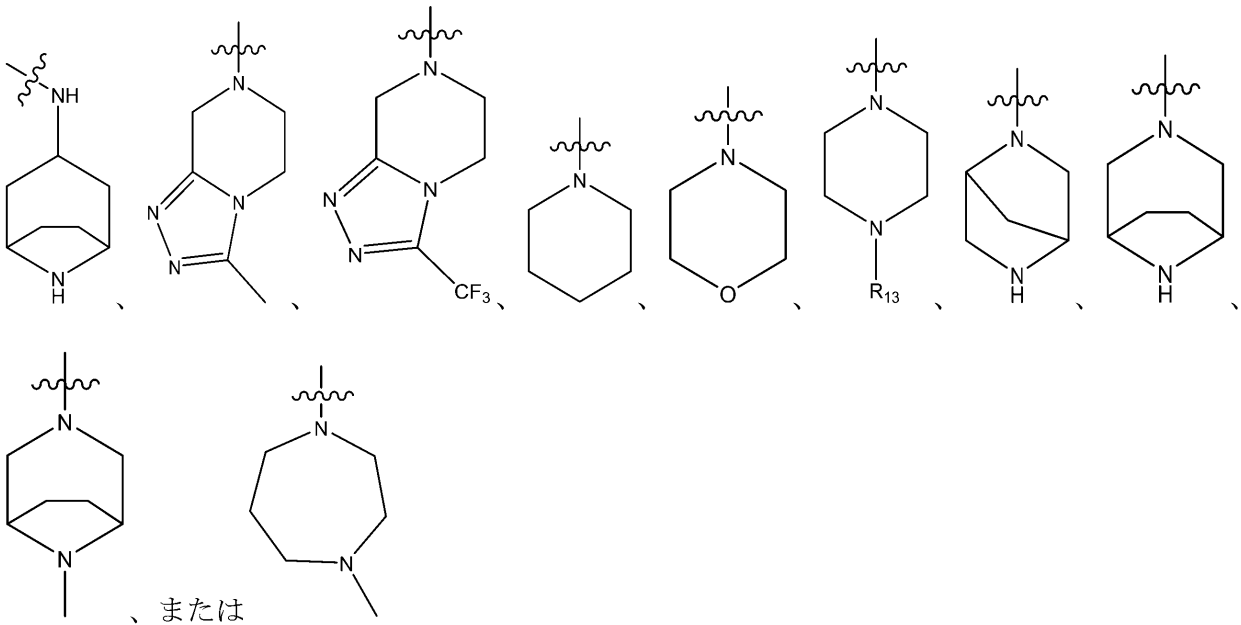
20

30

40

50

## 【化100】



10

20

ではなく

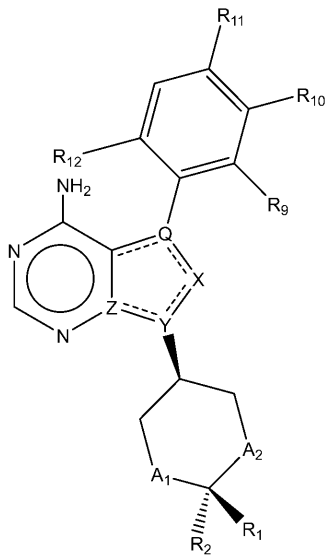
(式中、 $R_{13}$ は、H、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、及び $-CH_2CH_2OCH_3$ から選択される)；

WがNであり、 $R_9$ 及び $R_{12}$ がそれぞれ水素であり、 $R_{11}$ が非置換フェニルオキシである場合、 $R_1$ はピペリジニルではない)。

(実施形態2)

構造：

## 【化101】



30

40

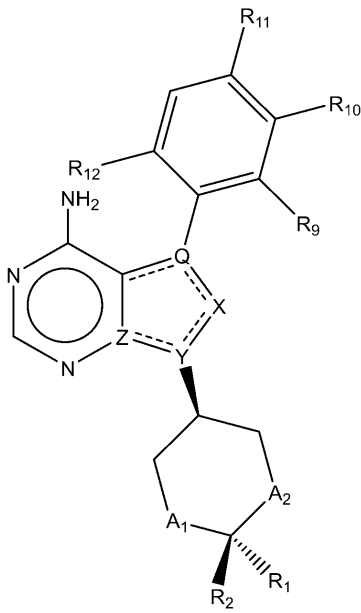
を有し、式中、 $R_2$ がHである、実施形態1の化合物。

(実施形態3)

構造：

50

## 【化 1 0 2】



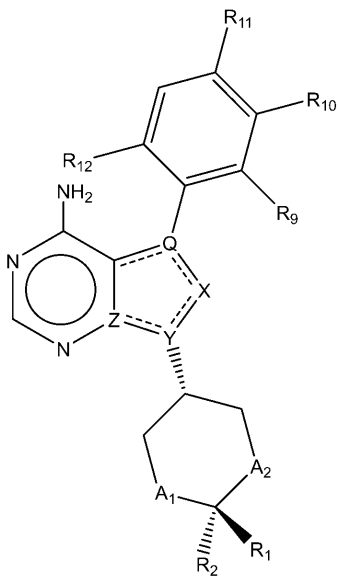
10

を有し、式中、 $R_2$  がHである、実施形態1の化合物。  
 (実施形態4)

20

構造：

## 【化 1 0 3】



30

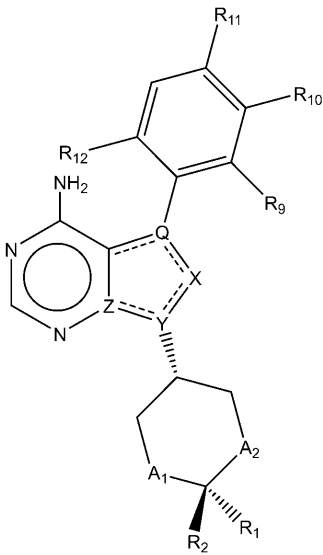
を有し、式中、 $R_2$  がHである、実施形態1の化合物。  
 (実施形態5)

40

構造：

50

## 【化 1 0 4】



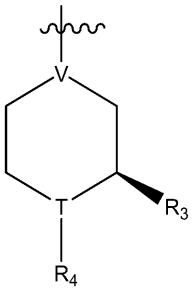
10

を有し、式中、 $R_2$  が H である、実施形態 1 の化合物。  
 (実施形態 6)

20

$R_1$  が、

## 【化 1 0 5】



30

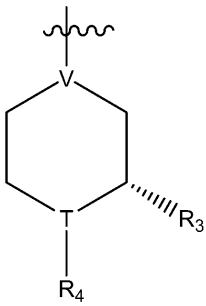
であり、  
 $V$  が、N または CH であり；  
 $T$  が、N または CH であり；  
 $R_3$  が、アルキルであり；  
 $R_4$  が、H またはアルキルである、  
 実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。  
 (実施形態 7)

$R_1$  が、

40

50

## 【化 1 0 6】



10

であり、

V が、N または C H であり；

T が、N または C H であり；

R<sub>3</sub> が、アルキルであり；

R<sub>4</sub> が、H またはアルキルである、

実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 8)

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が N であり、Z が C であるか；

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が N であり、Z が C であるか；

；

Q が C であり、X が N であり、Y が C であり、Z が N であるか；

Q が C であり、X が N であり、Y が N であり、Z が C であるか；

Q が N であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が C であり、Z が C であるか；

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が C であり、Z が N であるか；

または

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が N であり、Z が C である、

実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 9)

Q が C であり、X が N であり、Y が C であり、Z が N であるか；

Q が C であり、X が C - R<sup>a</sup> であり、R<sup>a</sup> が H であり、Y が N であり、Z が C であるか；

または

Q が C であり、X が N であり、Y が N であり、Z が C である、

実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 10)

A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> が、両方とも C H<sub>2</sub> である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

(実施形態 11)

A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> が、両方とも O である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 12)

W が N であり、R<sub>2</sub> が存在しない、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 13)

W が C である、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 14)

R<sub>2</sub> が、H、ヒドロキシ、及びアミノから選択される、実施形態 13 に記載の化合物。

(実施形態 15)

R<sub>1</sub> が、アルキル、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、及びヘテロアリールから選択される、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

(実施形態 16)

20

30

40

50

R<sub>1</sub>が、6員のヘテロシクリルである、実施形態1～15のいずれか1項に記載の化合物

(実施形態17)

前記6員のヘテロシクリルが、2個の窒素環原子を含む、実施形態16に記載の化合物。

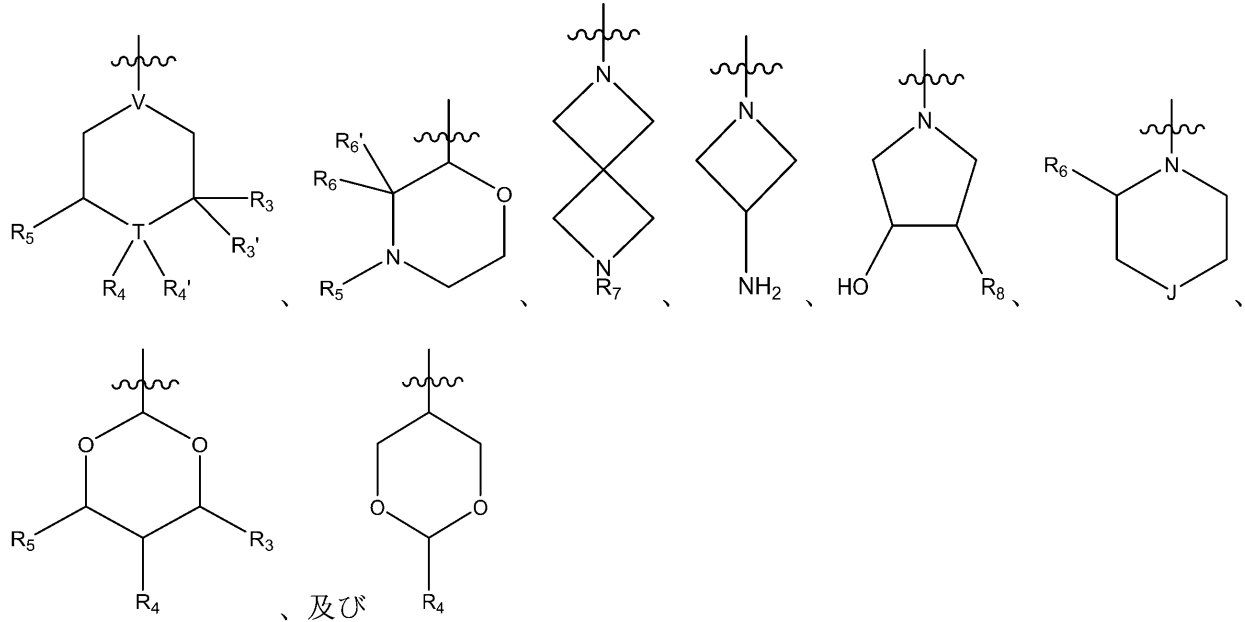
(実施形態18)

R<sub>1</sub>が、1,4-ピペラジニル環である、実施形態17に記載の化合物。

(実施形態19)

R<sub>1</sub>が、

【化107】



から選択され；

Vが、NまたはCHであり；

TがNであり、R<sub>4</sub>'が存在しないか、またはTがCであるかのいずれかであり；

Jが、スルホニル、C(H)スルホンアミド、及び>P(=O)-アルキルから選択され；

R<sub>3</sub>が、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択され；

R<sub>3</sub>'が、Hまたはアルキルであるか、または

R<sub>3</sub>及びR<sub>3</sub>'が、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成し；

R<sub>4</sub>が、H、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、及びアミドから選択され；

R<sub>4</sub>'が、Hまたはアルキルであり；

R<sub>5</sub>が、Hまたはアルキルであり；

R<sub>6</sub>及びR<sub>6</sub>'が、それぞれHであり；

R<sub>6</sub>及びR<sub>6</sub>'が、それらが結合している炭素原子と一緒にオキソを形成し；

R<sub>7</sub>が、Hまたはアルキルであり；

R<sub>8</sub>が、H、ヒドロキシ、アシルオキシ、またはアミノである、

実施形態1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態20)

R<sub>1</sub>が、

10

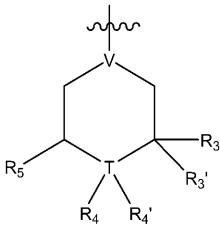
20

30

40

50

## 【化 1 0 8】



である、実施形態 1 9 に記載の化合物。

10

(実施形態 2 1)

V が N である、実施形態 2 0 に記載の化合物。

(実施形態 2 2)

V が C H である、実施形態 2 0 に記載の化合物。

(実施形態 2 3)

T が N である、実施形態 2 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 2 4)

T が C である、実施形態 2 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 2 5)

W が C であり、

20

R<sub>2</sub> が H であり、

V が C H であり、

T が N である、

実施形態 1 9 または 2 0 に記載の化合物。

(実施形態 2 6)

W が C であり、

R<sub>2</sub> が H であり、

V が N であり、

T が C である、

実施形態 1 9 または 2 0 に記載の化合物。

30

(実施形態 2 7)

W が C であり、

R<sub>2</sub> が H であり、

V が N であり、

T が N である、

実施形態 1 9 または 2 0 に記載の化合物。

(実施形態 2 8)

W が N であり、

R<sub>2</sub> が存在せず、

V が C H であり、

40

T が N である、

実施形態 1 9 または 2 0 に記載の化合物。

(実施形態 2 9)

R<sub>3</sub> が、H、アルキル、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される、実施形態 1 9 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

(実施形態 3 0)

R<sub>3</sub> が、H である、実施形態 1 9 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 3 1)

R<sub>3</sub> が、アルキルである、実施形態 1 9 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(実施形態 3 2)

$R_3$  が、メチルである、実施形態 3 1 に記載の化合物。

(実施形態 3 3)

各  $R_4$  が、H、アルキル、アミノ、及びアミドから独立して選択される、実施形態 1 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 3 4)

$R_4$  が、H である、実施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 3 5)

$R_4$  が、アルキルである、実施形態 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 3 6)

$R_4$  が、メチルである、実施形態 3 5 に記載の化合物。

(実施形態 3 7)

$R_5$  が、H である、実施形態 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 3 8)

$R_9$  が、H またはハロゲンである、実施形態 1 9 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 3 9)

$R_9$  が、H である、実施形態 1 9 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 4 0)

$R_9$  が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、及びアミノから選択される、実施形態 1 9 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 4 1)

$R_9$  が、ハロゲンである、実施形態 1 9 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 4 2)

$R_9$  が、F である、実施形態 1 9 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

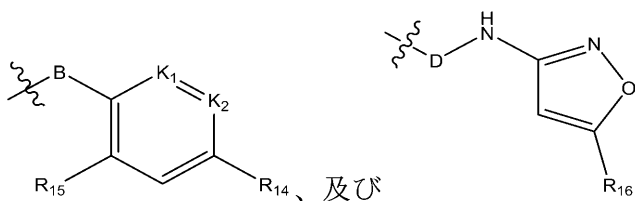
(実施形態 4 3)

$R_{12}$  が、H またはハロゲンである、実施形態 1 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 4 4)

$R_{11}$  が、アミド、

【化 1 0 9】



から選択され；

B が、- O -、 $CH_2$ 、 $CHOH$ 、NH、N ( $C_{1-6}$ アルキル)、及びカルボニルから選択され；

$K_1$  及び  $K_2$  が、N 及び  $CR_{13}$  から独立して選択され；

D が、-  $CH_2$  - C ( O ) -、- NH - C ( O ) -、N ( $C_{1-6}$ アルキル) - C ( O )、及び -  $CH_2$  S ( O )<sub>2</sub> から選択され；

$R_{13}$  が、H、ハロゲン、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アミド、及びアルコキシカルボニルから選択され；

$R_{14}$  が、H、ハロゲン、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アミド、及びアルコキシカルボニルから選択され；

$R_{15}$  が、H、ハロゲン、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アミド、及びアルコキシカルボニルから選択され；

$R_{16}$  が、H、ハロゲン、CN、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ

10

20

30

40

50

アミド、及びアルコキシカルボニルから選択される、  
実施形態 19 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 45)

B が、- O - である、実施形態 44 に記載の化合物。

(実施形態 46)

K<sub>1</sub> が、C R<sub>13</sub> である、実施形態 44 または 45 に記載の化合物。

(実施形態 47)

R<sub>13</sub> が、H、ハロ、C N、及びアルキルから選択される、実施形態 44 ~ 46 のいずれ  
か 1 項に記載の化合物。

(実施形態 48)

R<sub>13</sub> が、H または F である、実施形態 44 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 49)

R<sub>14</sub> が、H またはアルキルである、実施形態 44 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

(実施形態 50)

R<sub>15</sub> が、H またはハロである、実施形態 44 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 51)

D が、- N H C ( O ) - である、実施形態 44 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 52)

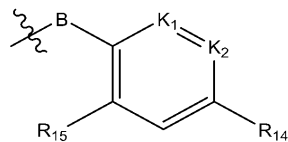
R<sub>16</sub> が、H またはアルキルである、実施形態 44 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

(実施形態 53)

R<sub>11</sub> が、

【化 110】



であり；

B が O であり；

K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> が、それぞれ C H であり；

R<sub>14</sub> が、H であり；

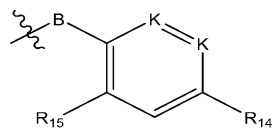
R<sub>15</sub> が、H である、

実施形態 44 に記載の化合物。

(実施形態 54)

R<sub>11</sub> が、

【化 111】



であり；

K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> が、それぞれ N であり；

R<sub>14</sub> 及び R<sub>15</sub> が、それぞれ H である、

実施形態 44 に記載の化合物。

(実施形態 55)

10

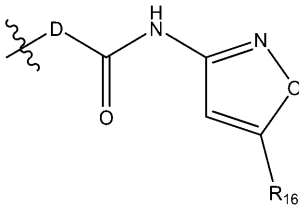
20

30

40

50

R<sub>11</sub>が、  
【化112】



であり；

Dが、NHであり；

R<sub>16</sub>が、アルキルである、

実施形態44に記載の化合物。

(実施形態56)

細胞中のHCK及びBCL-2を同時阻害する方法であって、実施形態1～55のいずれか1項に記載の式(I)の化合物及びBCL-2阻害剤に前記細胞を接触させることを含む、前記方法。

(実施形態57)

FLT3-ITD変異を有する細胞を死滅させる方法であって、実施形態1～55のいずれか1項に記載の式(I)の化合物及びBCL-2阻害剤に前記細胞を接触させることを含む、前記方法。

(実施形態58)

前記式(I)の化合物が、HCK阻害剤である、実施形態56または57に記載の方法。

(実施形態59)

FLT3-ITD阻害剤に前記細胞を接触させることを更に含む、実施形態56～58のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態60)

前記HCK阻害剤が、HCK/FLT3-ITD二重阻害剤である、実施形態58に記載の方法。

(実施形態61)

急性骨髄性白血病を処置する方法であって、実施形態1～55のいずれか1項に記載の式(I)の化合物及びBCL-2阻害剤を対象に併用投与することを含む、前記方法。

(実施形態62)

前記対象が、FLT3-ITD+急性骨髄性白血病を有する、実施形態61に記載の方法。

(実施形態63)

前記対象が、DNMT3A、IDH2、IDH1、NPM1、TET2、CEBPA、ASXL1、EZH2、SETBP1、SMC3、KIT、NRAS、及びWT1から選択される遺伝子に1つ以上の変異を有する細胞を特徴とする悪性造血及び/または非悪性多系統造血を有する、実施形態61または62に記載の方法。

(実施形態64)

前記式(I)の化合物が、HCK阻害剤である、実施形態61～63のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態65)

FLT3-ITD阻害剤を併用投与することを更に含む、実施形態61～64のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態66)

前記HCK阻害剤が、HCK/FLT3-ITD二重阻害剤である、実施形態64に記載の方法。

10

20

30

40

50

(実施形態 67)

前記 H C K 阻害剤、前記 F L T 3 - I T D 阻害剤、及び前記 B C L - 2 阻害剤が、別個の単位剤形で同時にまたは連続して投与される、実施形態 65 または 66 に記載の方法。

(実施形態 68)

H C K 阻害剤、B C L - 2 阻害剤、及び薬学的に許容される担体、補助剤、またはビヒクルを含む単一単位剤形を投与することを含む、実施形態 64 に記載の方法。

(実施形態 69)

前記単一単位剤形が、F L T 3 - I T D 阻害剤を更に含むか、または前記 H C K 阻害剤が、H C K / F L T 3 - I T D 二重阻害剤である、実施形態 68 に記載の方法。

(実施形態 70)

前記 F L T 3 - I T D 阻害剤が、A C 2 2 0、ソラフェニブ、P K C 4 1 2、C E P - 7 0 1、U N C 2 0 2 5、M L N 5 1 8、K W - 2 4 4 9、及び A M G - 9 2 5、スニチニブ、S U 5 6 1 4、A C 2 2 0 6、クレノラニブ、及び P L X 3 3 9 7 から選択される、実施形態 59、65、67、及び 69 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 71)

前記 B C L - 2 阻害剤が、A T - 1 0 1、T W - 3 7、T M - 1 2 0 6、ゴシポール酸 (g o s s y p o l i c a c i d)、ゴシポロン酸 (g o s s y p o l o n i c a c i d)、アポゴシポール、アポゴシポロン、A 3 8 5 3 5 8、A B T - 7 3 7、A B T - 2 6 3、A B T - 1 9 9、W E H I - 5 3 9、B X I - 6 1、B X I - 7 2、オバトクラックス、J Y - 1 - 1 0 6、及び S A H B ペプチドから選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 72)

前記 B C L - 2 阻害剤が、ゴシポール、オバトクラックス、A B T - 7 3 7、A B T - 1 9 9、及び A B T - 2 6 3 から選択される、実施形態 71 に記載の方法。

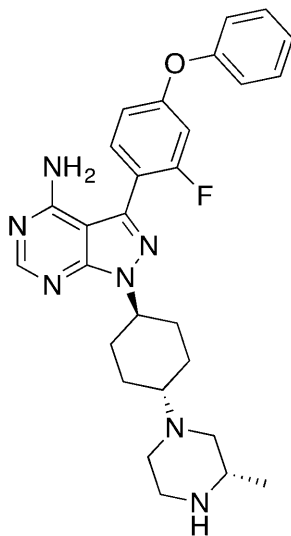
(実施形態 73)

前記 B C L - 2 阻害剤が、A B T - 1 9 9 である、実施形態 72 に記載の方法。

(実施形態 74)

前記 H C K 阻害剤が

【化 1 1 3】



であり、前記 B C L - 2 阻害剤が A B T - 1 9 9 である、実施形態 73 に記載の方法。

(実施形態 75)

前記 H C K 阻害剤が

10

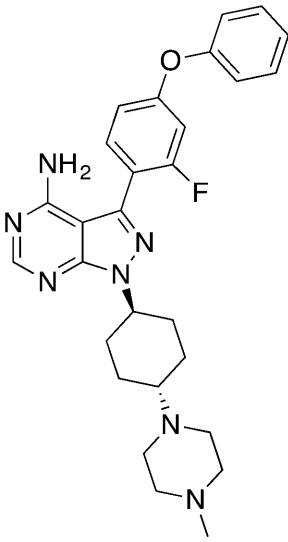
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

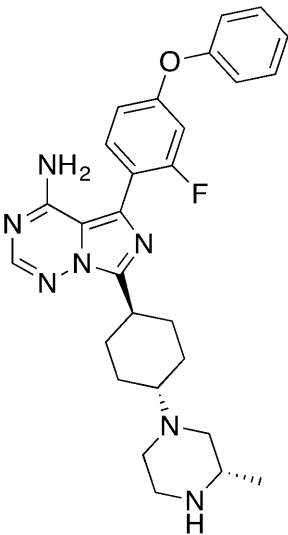
であり、前記 B C L - 2 阻害剤が A B T - 1 9 9 である、実施形態 7 3 に記載の方法。

(実施形態 7 6)

前記 H C K 阻害剤が

20

【化 1 1 5】



30

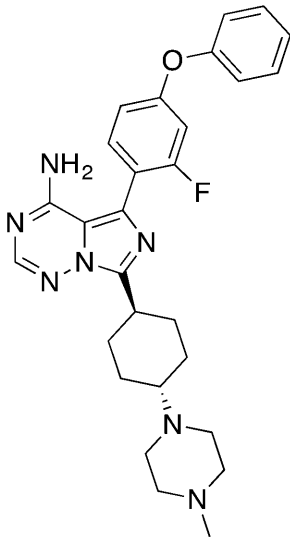
であり、前記 B C L - 2 阻害剤が A B T - 1 9 9 である、実施形態 7 3 に記載の方法。

(実施形態 7 7)

前記 H C K 阻害剤が

40

## 【化 1 1 6】



10

であり、前記 B C L - 2 阻害剤が A B T - 1 9 9 である、実施形態 7 3 に記載の方法。

(実施形態 7 8)

前記 F L T 3 - I T D 阻害剤が A C 2 2 0 であり、前記 B C L - 2 阻害剤が A B T - 1 9 9 である、実施形態 7 3 に記載の方法。

20

(実施形態 7 9)

前記 F L T 3 - I T D 阻害剤が S U 5 6 1 4 であり、前記 B C L - 2 阻害剤が A B T - 7 3 7 である、実施形態 7 2 に記載の方法。

(実施形態 8 0)

前記 H C K 阻害剤、及び/または F L T 3 - I T D 阻害剤、及び/または前記 B C L - 2 阻害剤が、それぞれ薬学的に許容される塩として存在する、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 1)

前記 H C K 阻害剤、及び/または F L T 3 - I T D 阻害剤、及び/または前記 B C L - 2 阻害剤が、それぞれ薬学的に許容される組成物中に存在する、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(実施形態 8 2)

前記 H C K 阻害剤、及び/または F L T 3 - I T D 阻害剤、及び/または前記 B C L - 2 阻害剤が、デキサメタゾンと併用投与される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 3)

前記 H C K 阻害剤、及び/または F L T 3 - I T D 阻害剤、及び/または前記 B C L - 2 阻害剤が、抗アポトーシス剤と併用投与される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(実施形態 8 4)

前記抗アポトーシス剤が、トレチノイン、G G T I 2 9 8 T F A 塩、B T S A 1、A T 4 0 6、S M - 4 0 6、エレスクロモル、S T A - 4 7 8 3、ガネテスピブ、S T A - 9 0 9 0、N Q D I - 1、またはゾレドロロン酸である、実施形態 8 3 に記載の方法。

(実施形態 8 5)

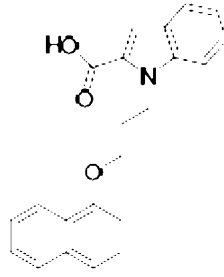
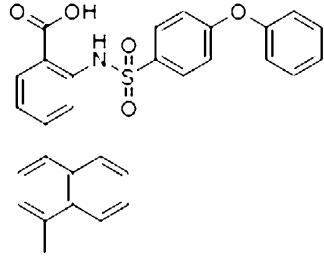
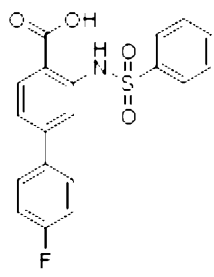
前記 H C K 阻害剤、及び/または F L T 3 - I T D 阻害剤、及び/または前記 B C L - 2 阻害剤が、M c 1 - 1 阻害剤と併用投与される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 6)

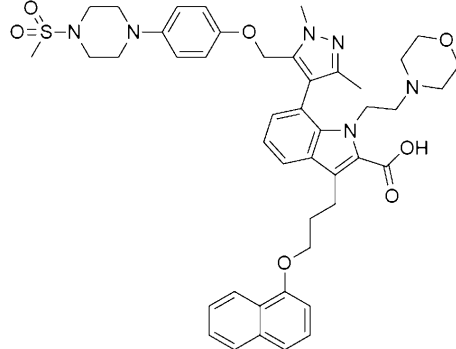
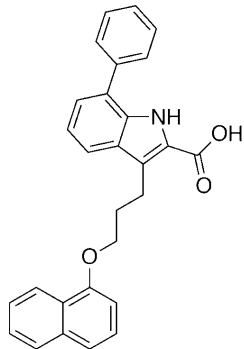
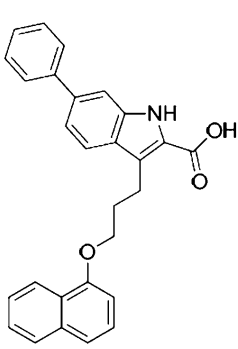
前記 M c 1 - 1 阻害剤が、

50

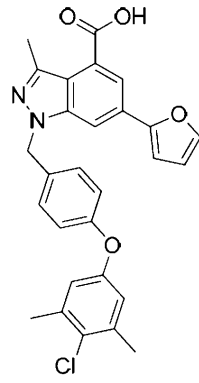
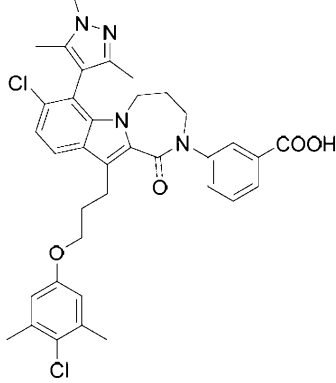
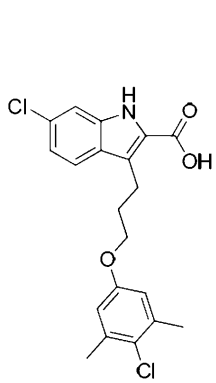
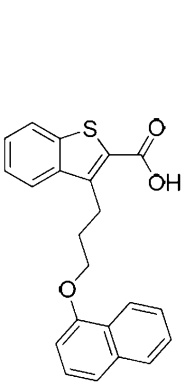
【化 1 1 7 - 1】



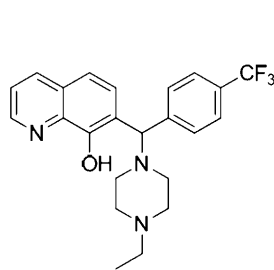
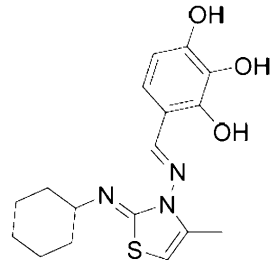
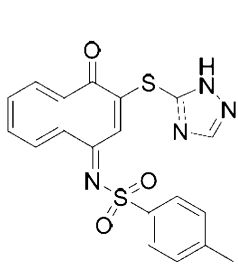
10



20



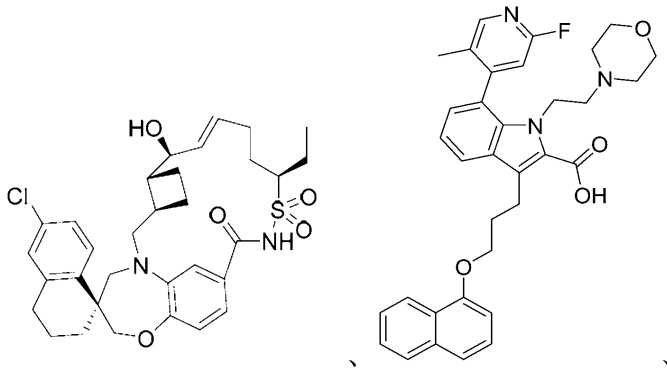
30



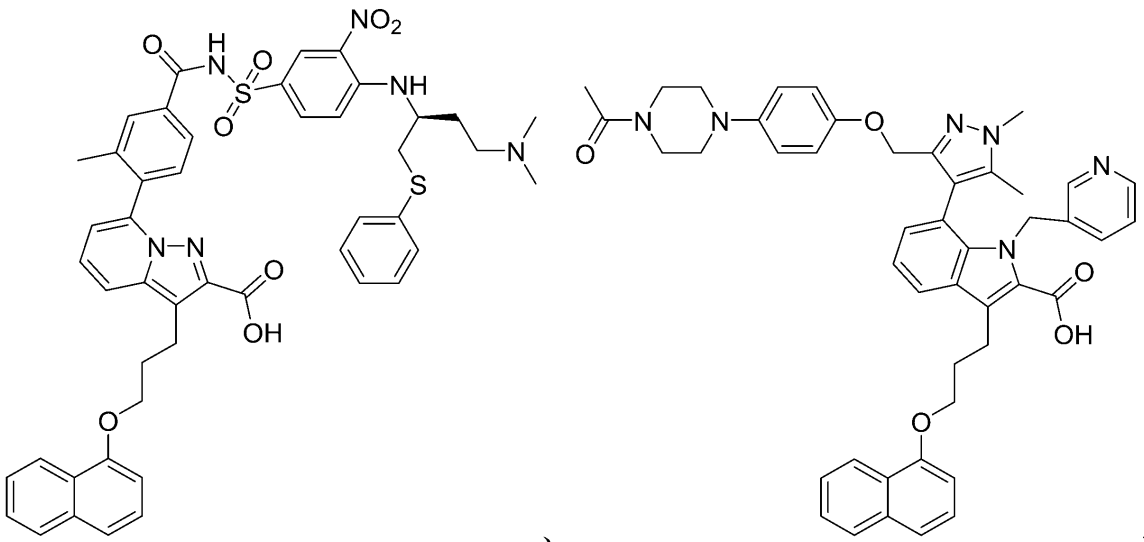
40

50

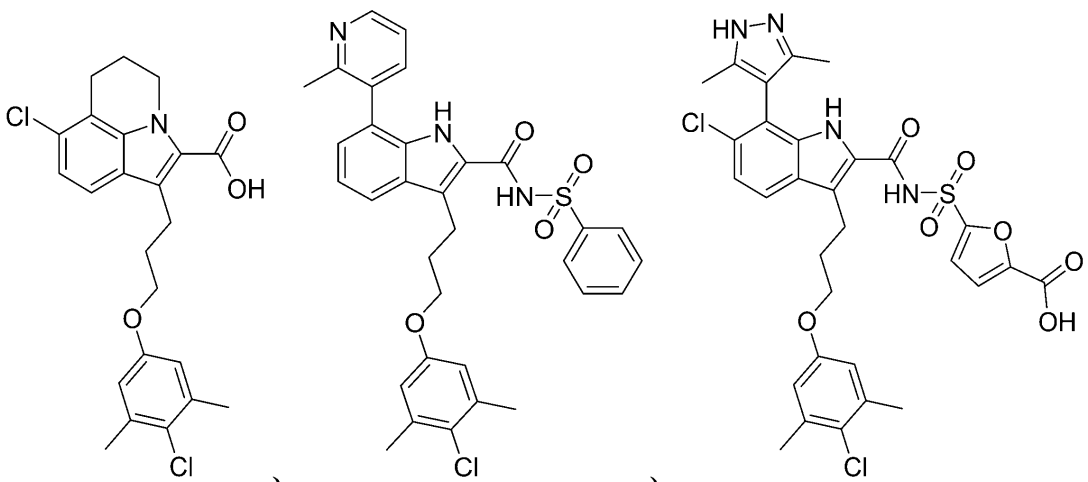
【化 1 1 7 - 2】



10



20

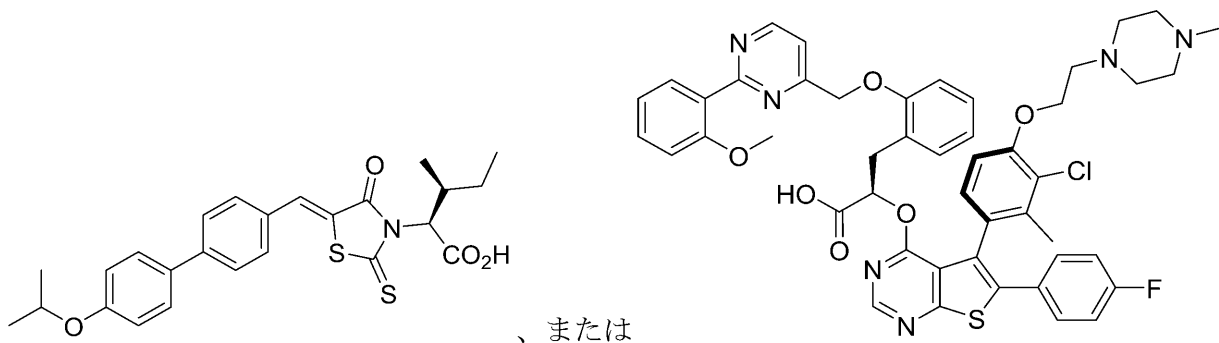
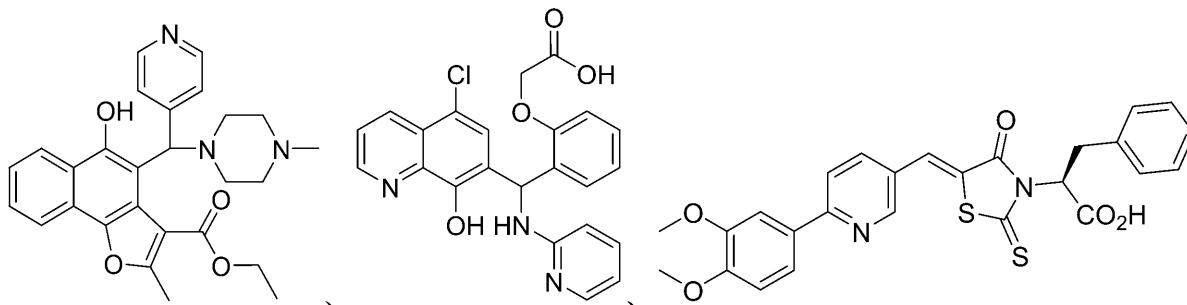
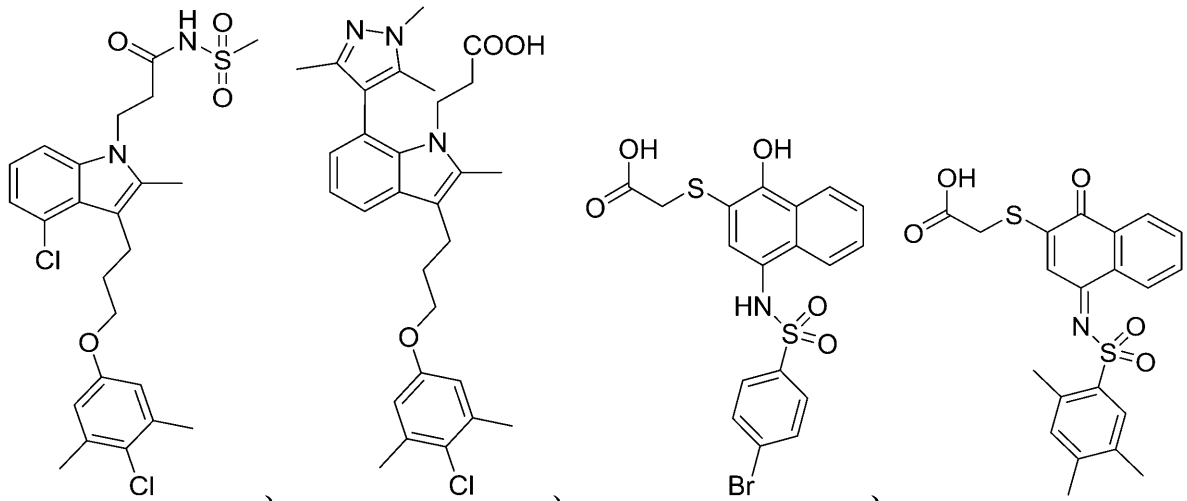


30

40

50

【化 1 1 7 - 3】



である、実施形態 8 5 に記載の方法。

(実施形態 8 7)

前記 H C K 阻害剤、及び/または F L T 3 - I T D 阻害剤、及び/または前記 B C L - 2 阻害剤が、 I A P アンタゴニストと併用投与される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 8 8)

前記 I A P アンタゴニストが、

10

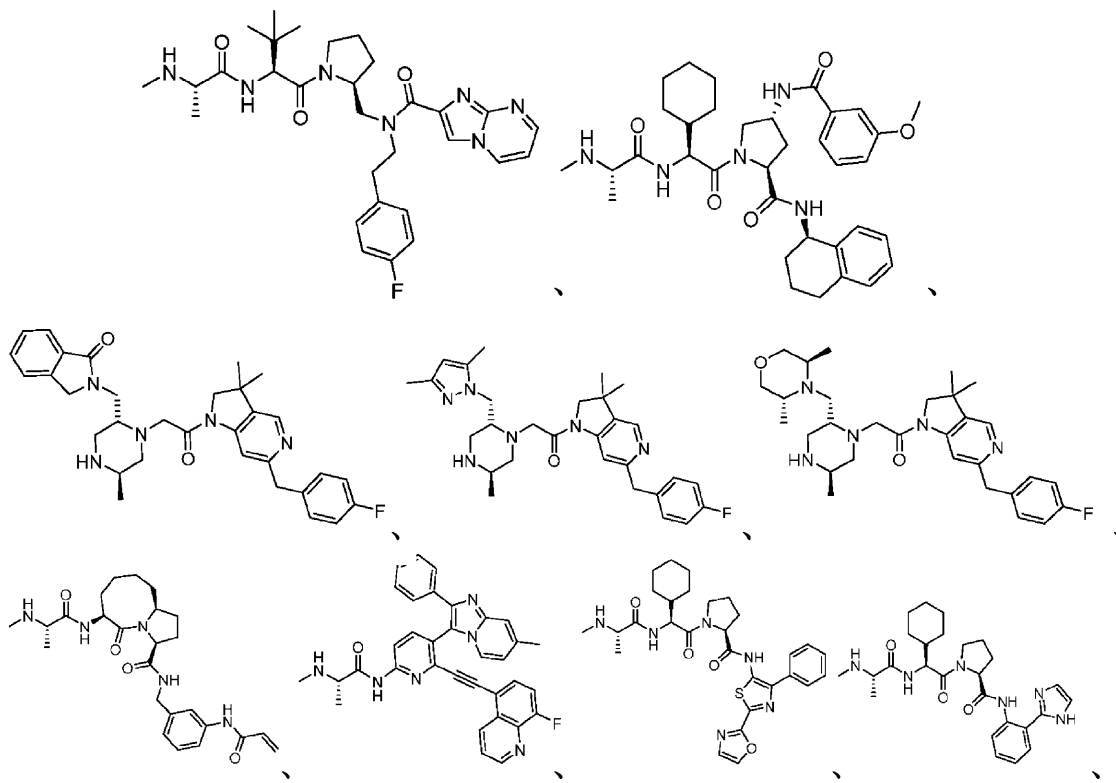
20

30

40

50

【化 1 1 8 - 1】



10

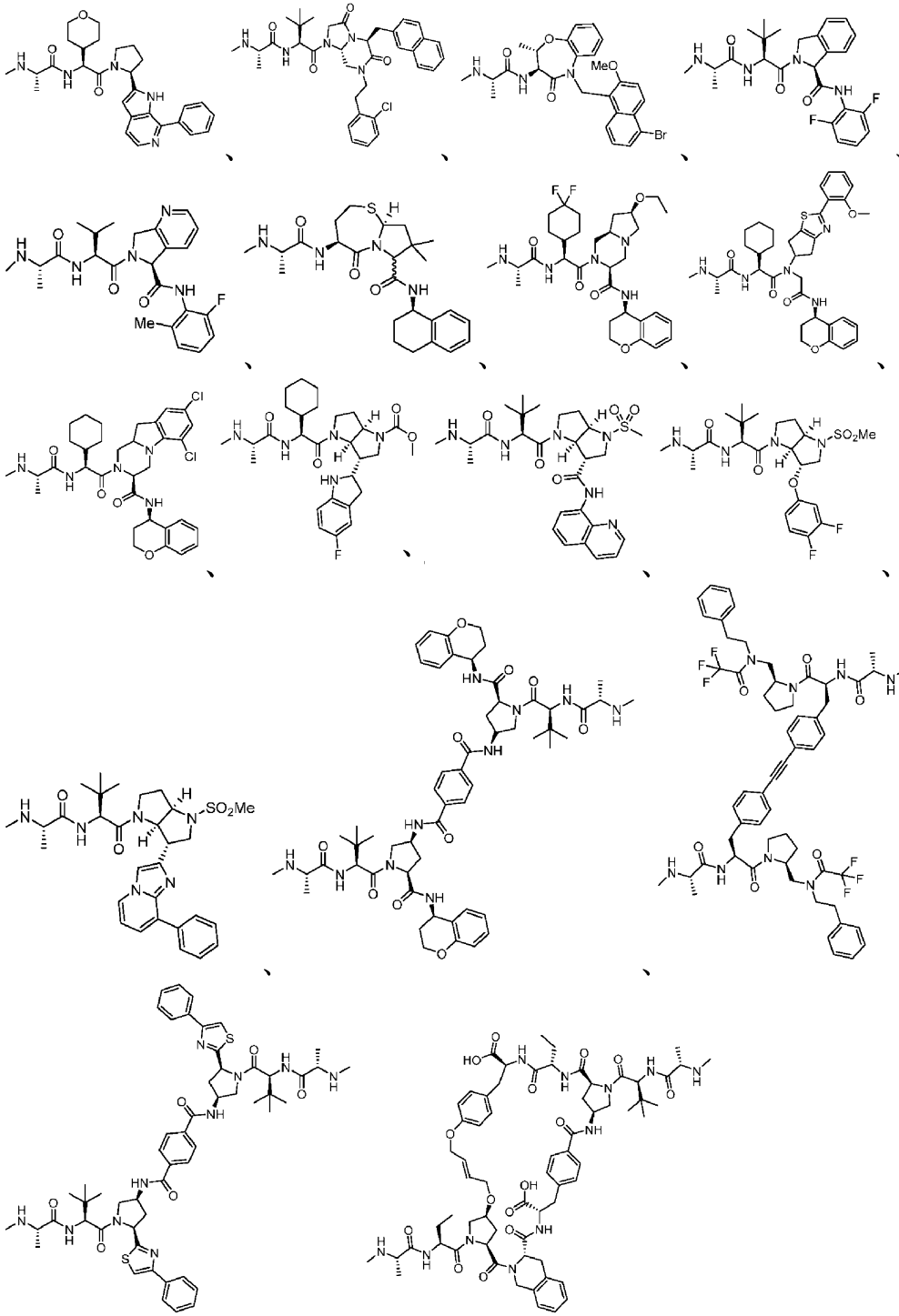
20

30

40

50

【化 1 1 8 - 2】



10

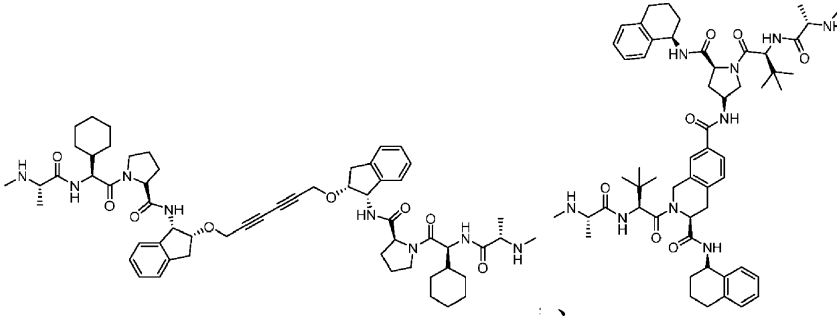
20

30

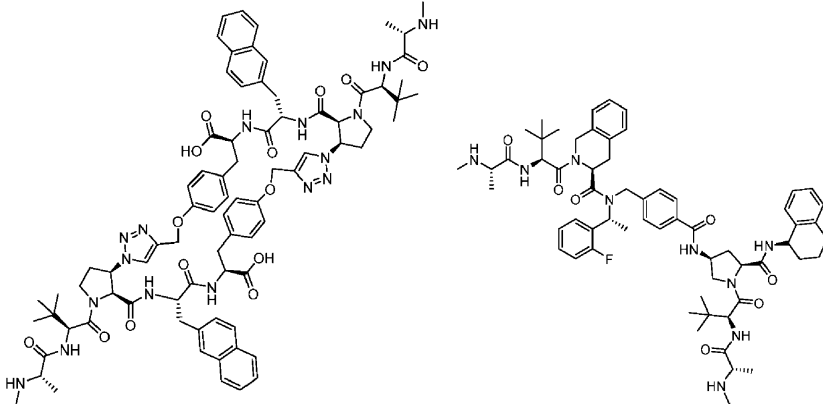
40

50

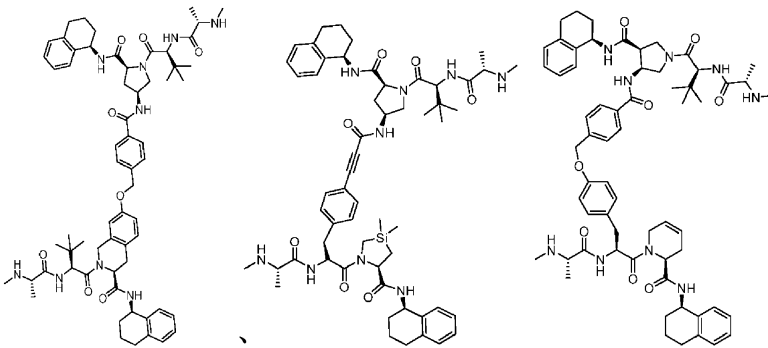
【化 1 1 8 - 3】



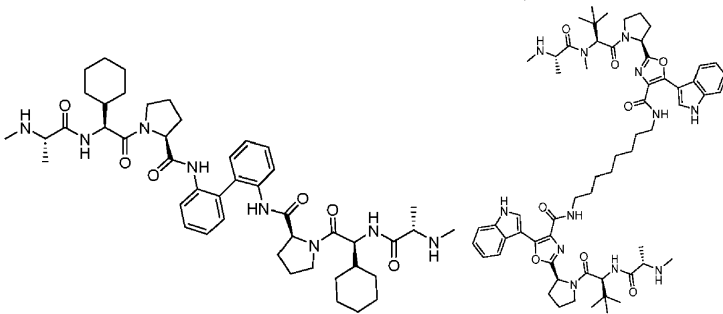
10



20



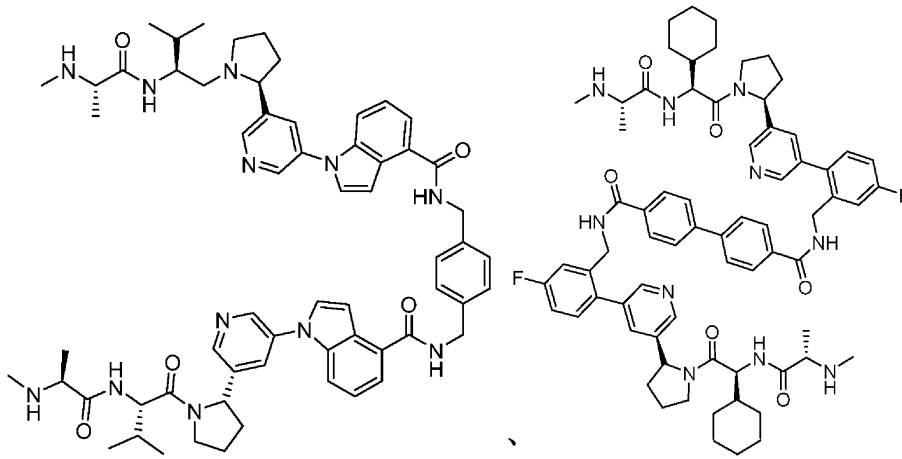
30



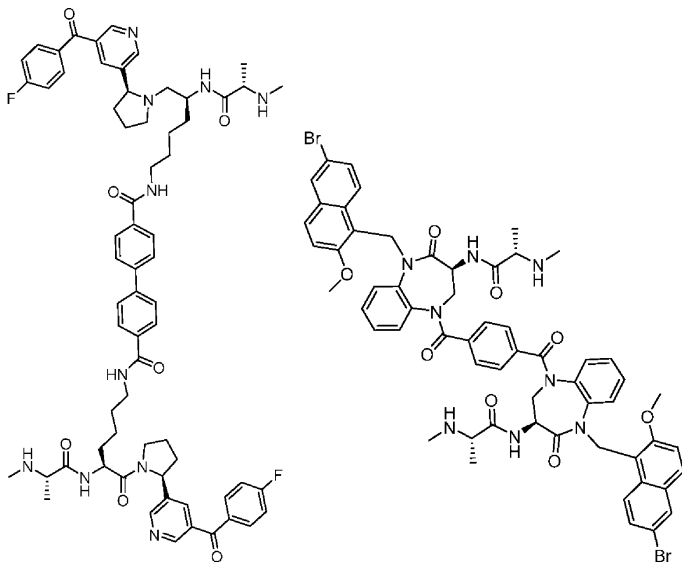
40

50

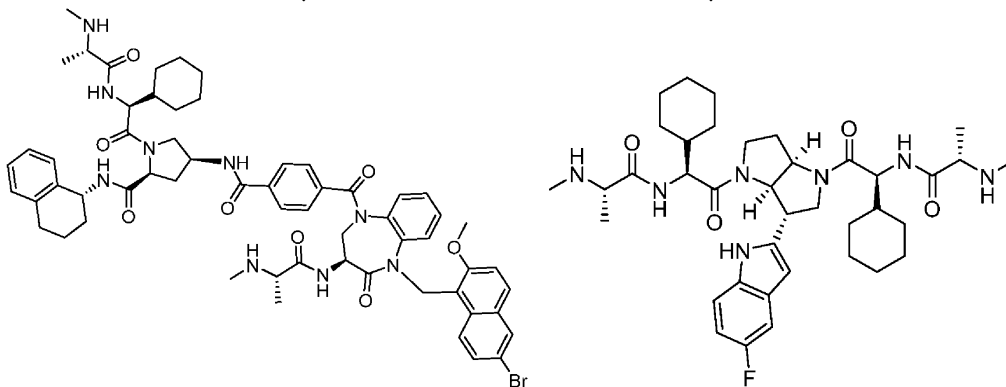
【化 1 1 8 - 4】



10



20

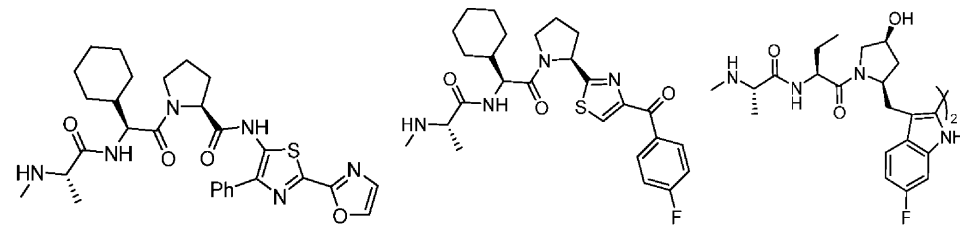
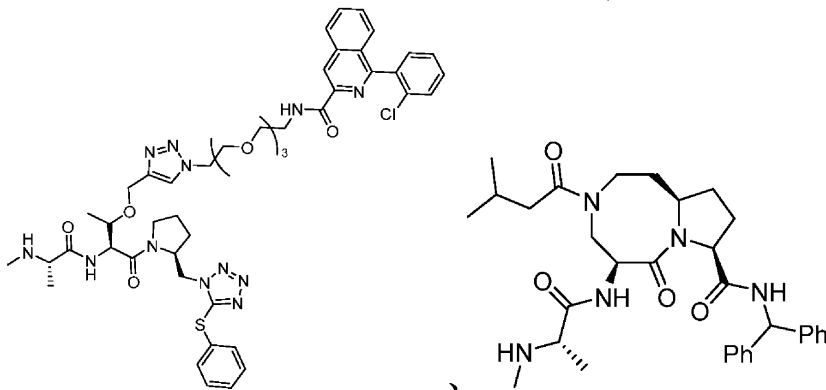
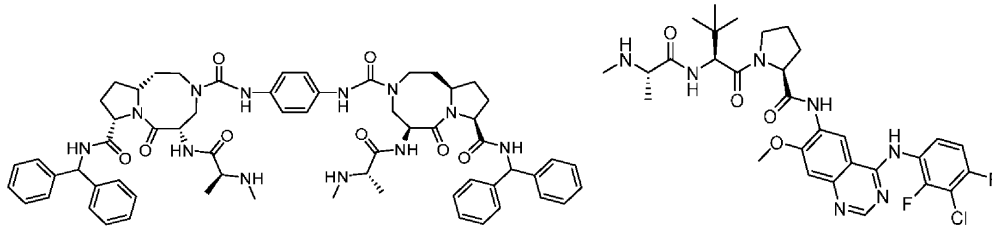
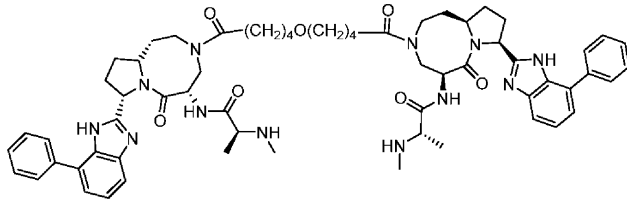
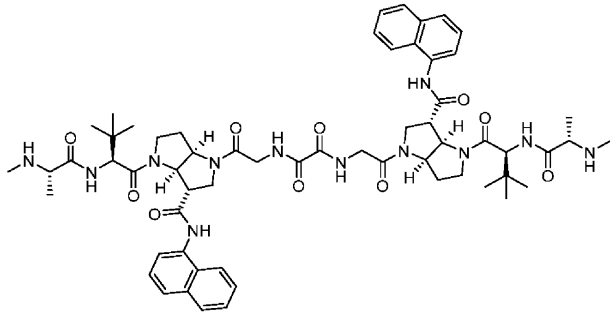


30

40

50

【化 1 1 8 - 5】



10

20

30

40

A T - 4 0 6 / D e b i o 1 1 4 3、G D C - 0 9 1 7 / C U D C - 4 2 7、L C L 1 6 1、及び T L - 3 2 7 1 1 である、実施形態 8 7 に記載の方法。

(実施形態 8 9)

前記 H C K 阻害剤、及び / または F L T 3 - I T D 阻害剤、及び / または前記 B C L - 2 阻害剤が、細胞周期阻害剤と併用投与される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の方法

(実施形態 9 0)

前記細胞周期阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、フラボピリドール、A T 9 2 8 3、アリセルチブ、及び M K - 1 7 7 5 から選択される、実施形態 8 9

50

に記載の方法。

10

20

30

40

50