(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-529453
(P2024-529453A)
(43)公表日　令和6年8月6日(2024.8.6)

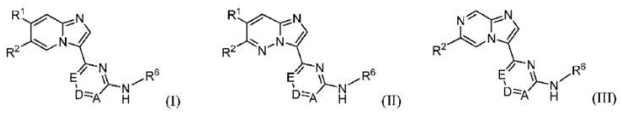
(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	108Q	4C086
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	471/04	CSP	
A61K 31/497(2006.01)		C07D	487/04	144	
A61K 31/5025(2006.01)		A61K	31/497		
A61K 31/506(2006.01)		A61K	31/5025		

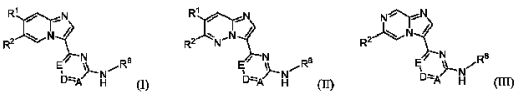
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全317頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-504973(P2024-504973)
(86)(22)出願日　令和4年7月29日(2022.7.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月25日(2024.3.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/038902
(87)国際公開番号　WO2023/009833
(87)国際公開日　令和5年2月2日(2023.2.2)
(31)優先権主張番号　63/227,834
(32)優先日　令和3年7月30日(2021.7.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/289,341
(32)優先日　令和3年12月14日(2021.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　509111098
チルドレンズ ホスピタル メディカル センター
CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER
アメリカ合衆国，４５２２９－３０３９ オハイオ州，シンシナティ，バーネット アベニュー ３３３３，エムエルヴィー ７０３２
3333 Burnet Avenue, MLV 7032, Cincinnati, OH 45229－3039, United States of America
(71)出願人　511205035
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　多環式ＩＲＡＫ及びＦＬＴ３阻害化合物並びにその使用

(57)【要約】
本発明のいくつかの実施形態は、ＩＲＡＫ及び／又はＦＬＴ３を阻害し、かつ例えば、ある特定の疾患を治療するために使用され得る、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物）及び組成物（例えば、医薬組成物）を含む。いくつかの実施形態は、投与及び（例えば、造血がん、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）などの疾患を）治療するために、（例えば、組成物又は医薬組成物において）本発明の化合物を使用する方法を含む。追加の実施形態は、本発明のＩＲＡＫ及び／又はＦＬＴ３阻害化合物と、がん療法などの他の療法との組み合わせを使用した疾患治療を提供する。
【化１】

【選択図】　図１



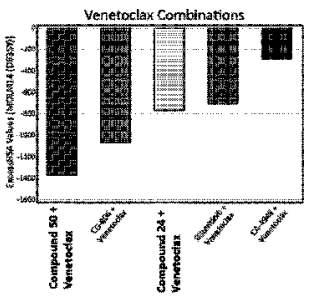
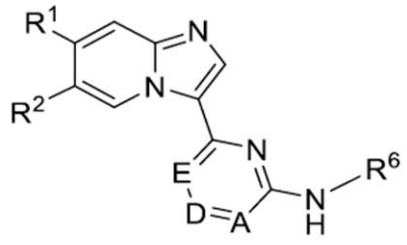
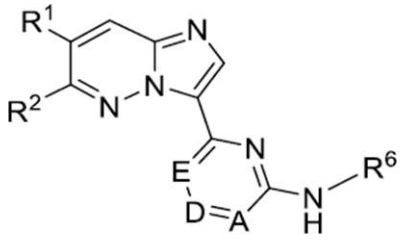


FIG. 1A

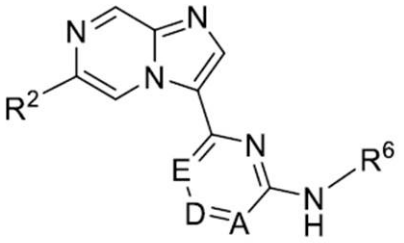
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、若しくは（ＩＩＩ）の化合物：
【化１】



（Ｉ）



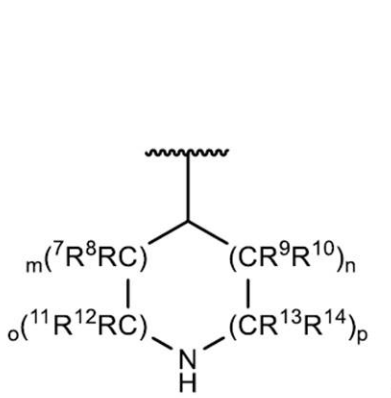
（ＩＩ）



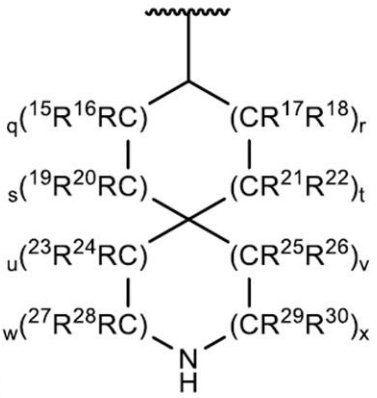
（ＩＩＩ）

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、若しくは誘導体であって、
式中、
Ａは、Ｎ及びＣＲ^{5}から選択され、
Ｄは、Ｎ及びＣＲ^{4}から選択され、
Ｅは、Ｎ及びＣＲ^{3}から選択され、
Ａ、Ｄ、及びＥのうちの少なくとも１つは、Ｎであり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、ニトロ（－ＮＯ$_{2}$）、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）－モルホリン－４－イル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ペルフルオロ化アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されており、
Ｒ^{6}は、

【化２】



（Ｉａ）、又は



（Ｉｂ）、

又は１つ以上の－ＮＲ^{33}Ｒ^{34}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルであり、

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{23}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、Ｒ^{27}、Ｒ^{29}、Ｒ^{29}、及びＲ^{30}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｒ^{31}及びＲ^{32}は、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｒ^{33}及びＲ^{34}は、各々独立して、Ｈ及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択され、

ｍ、ｎ、ｏ、ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、ｔ、ｕ、ｖ、ｗ、及びｘは、独立して、０、１、２、３、４、又は５から選択され、ｑ＋ｒ＋ｓ＋ｔは、少なくとも１であり、ｕ＋ｖ＋ｗ＋ｘは、少なくとも１である、化合物、又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、若しくは誘導体。

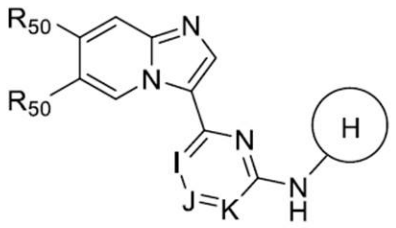
【請求項２】

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}のうちの少なくとも１つが、Ｈではない、請求項１に記載の化合物。

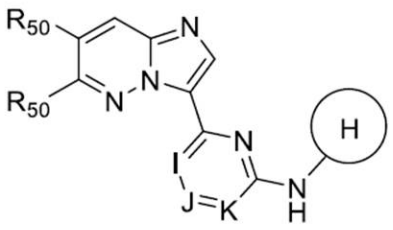
【請求項３】

前記式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物が、式（Ｖ）、（ＶＩ）、若しくは（ＶＩＩ）の化合物：

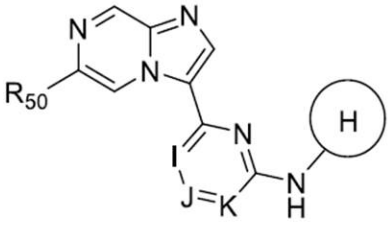
【化３】



（Ｖ）



（ＶＩ）



（ＶＩＩ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｉは、Ｎ又はＣＲ５１であり、

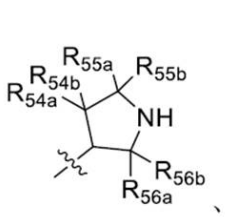
Ｊは、Ｎ又はＣＲ５２であり、

Ｋは、Ｎ又はＣＲ５３であり、

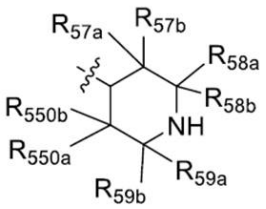
【化４】

は、

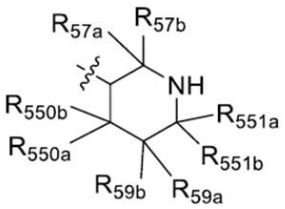
【化５】



、



、及び



から選択され、

各Ｒ５０は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、Ｃ３－Ｃ９ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ９ヘテロシクリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５５２ａＲ５５２ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ５１、Ｒ５２、及びＲ５３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ５４ａ、Ｒ５４ｂ、Ｒ５５ａ、Ｒ５５ｂ、Ｒ５６ａ、Ｒ５６ｂ、Ｒ５７ａ、Ｒ５７ｂ、Ｒ５８ａ、Ｒ５８ｂ、Ｒ５９ａ、Ｒ５９ｂ、Ｒ５５０ａ、Ｒ５５０ｂ、Ｒ５５１ａ、及びＲ５５１ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｒ５５２ａ及びＲ５５２ｂは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルは各々、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｉ、Ｊ、又はＫのうちの１つは、Ｎである、請求項１又は２に記載の化合物。

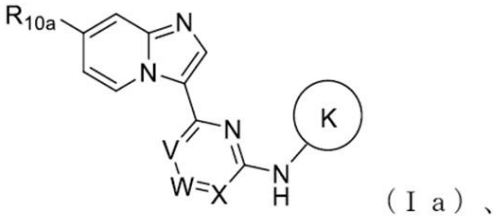
【請求項４】

Ｒ５４ａ、Ｒ５４ｂ、Ｒ５５ａ、Ｒ５５ｂ、Ｒ５６ａ、Ｒ５６ｂ、Ｒ５７ａ、Ｒ５７ｂ、Ｒ５８ａ、Ｒ５８ｂ、Ｒ５９ａ、Ｒ５９ｂ、Ｒ５５０ａ、Ｒ５５０ｂ、Ｒ５５１ａ、及びＲ５５１ｂのうちの１つ以上が、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

前記式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉａ）の化合物：

【化６】



（Ｉａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

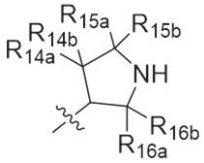
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化７】

は、

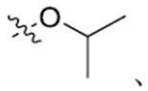
【化８】



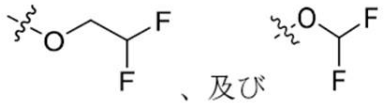
であり、

Ｒ１０ａは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置

換されており、
　R_{11}、R_{12}、及びR_{13}は、各々独立して、H及びハロゲンから選択され、
　R_{14a}、R_{14b}、R_{15a}、R_{15b}、R_{16a}、R_{16b}、R_{18a}、及びR_{18b}は、各々独立して、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
　V、W、又はXのうちの１つは、Nである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項６】
　（ｉ）～（ｉｉｉ）：
　　（ｉ）R_{14b}、R_{15a}、R_{15b}、R_{16a}、及びR_{16b}の各々が、Hであり、R_{14a}が、Fである、
　　（ｉｉ）R_{11}、R_{12}、及びR_{13}が、存在する場合、Hである、並びに
　　（ｉｉｉ）R_{10a}が、－OCH_3、
【化９】



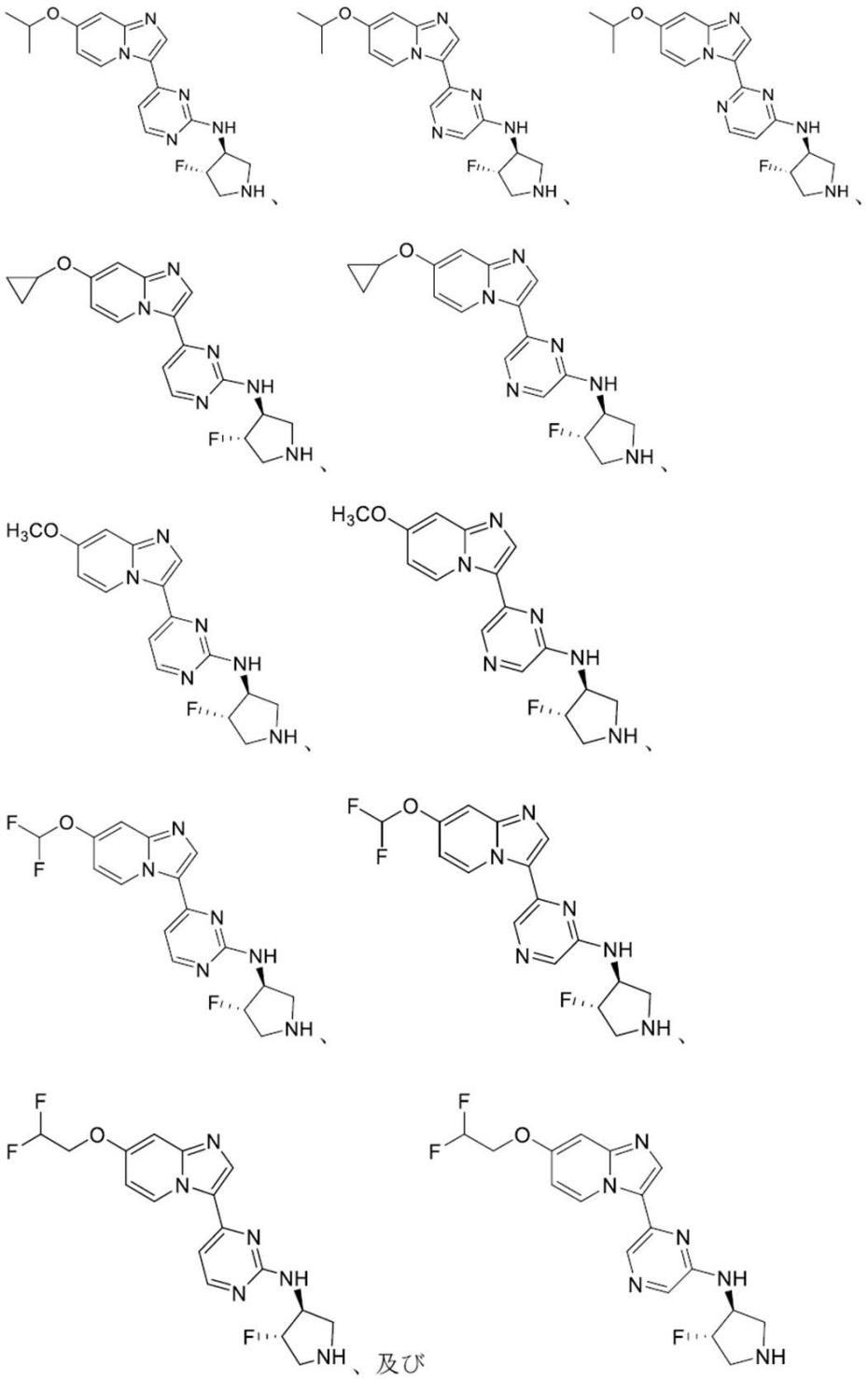
、
非置換－O－（C_3シクロアルキル）、
【化１０】



、及び

から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
　前記式（Ｉａ）の化合物が、

【化１１】

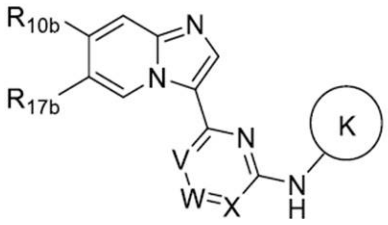


から選択される、請求項５又は６に記載の化合物。

【請求項８】

前記式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉｂ）の化合物：

【化１２】



（Ｉｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

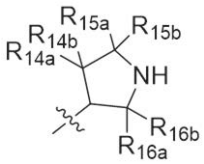
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化１３】

は、

【化１４】



であり、

Ｒ１０ｂは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ１７ｂは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、Ｃ３－Ｃ９ヘテロシクリル、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、Ｒ１６ｂ、Ｒ１８ａ、及びＲ１８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

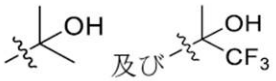
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項９】

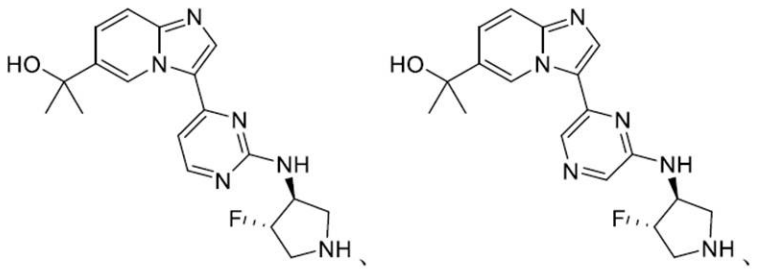
（ｉ）～（ｉｖ）：

（ｉ）Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１

４ａが、Ｆである、
（ｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、
（ｉｉｉ）Ｒ１０ｂが、Ｈ及び－ＯＣＨ３から選択される、並びに
（ｉｖ）Ｒ１７ｂが、
【化１５】

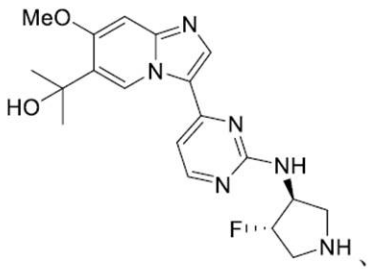


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
前記式（Ｉｂ）の化合物が、
【化１６】

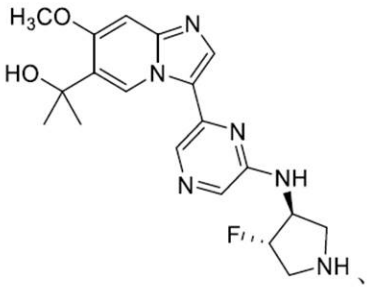


、

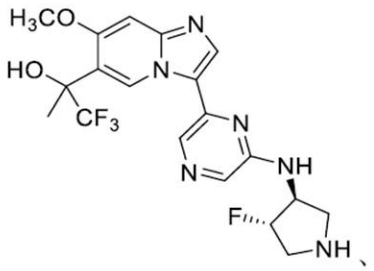
、



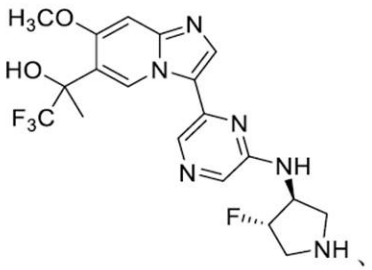
、



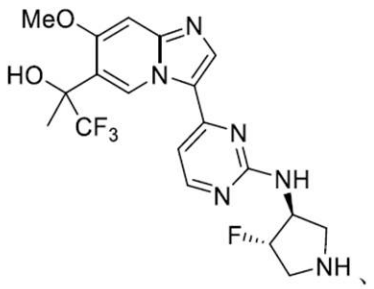
、



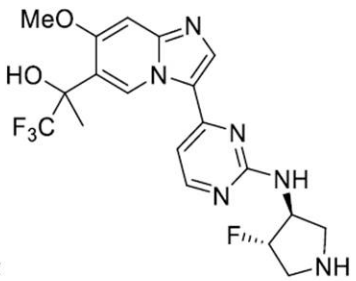
、



、

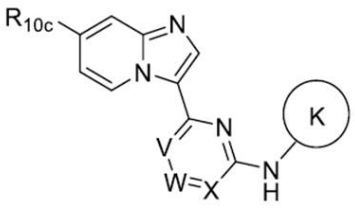


、及び



から選択される、請求項８又は９に記載の化合物。
【請求項１１】
前記式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉｃ）の化合物：

【化１７】



（Ｉｃ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

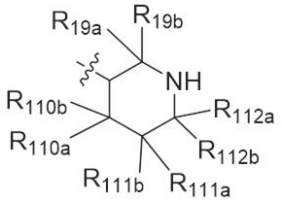
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化１８】

は、

【化１９】



であり、

Ｒ１０ｃは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ１８ａ、Ｒ１８ｂ、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項１２】

（ｉ）～（ｉｖ）：

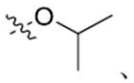
（ｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈである、

（ｉｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１１０ａが、Ｆである、

（ｉｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、並びに

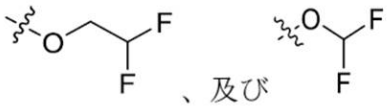
（ｉｖ）Ｒ１０ｃが、－ＯＣＨ３、

【化２０】



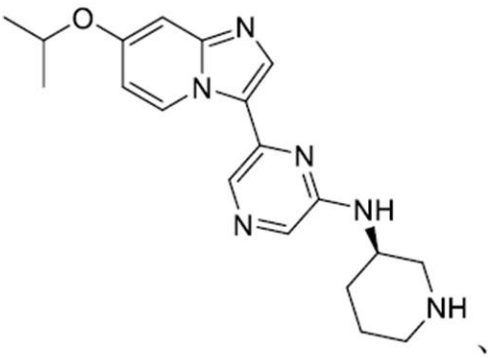
、

非置換－Ｏ－（Ｃ３シクロアルキル）、
【化２１】

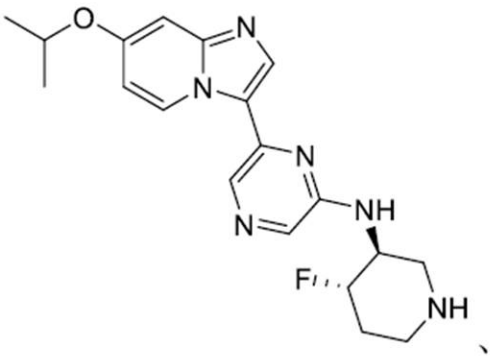


、及び

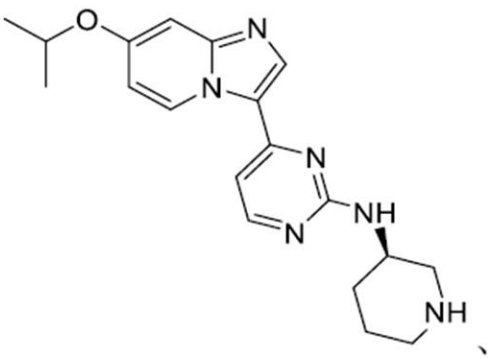
から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
前記式（Ｉｃ）の化合物が、
【化２２－１】



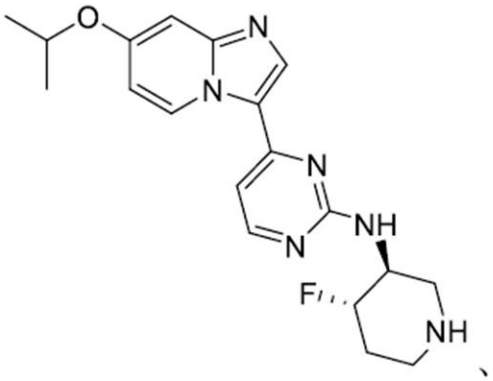
、



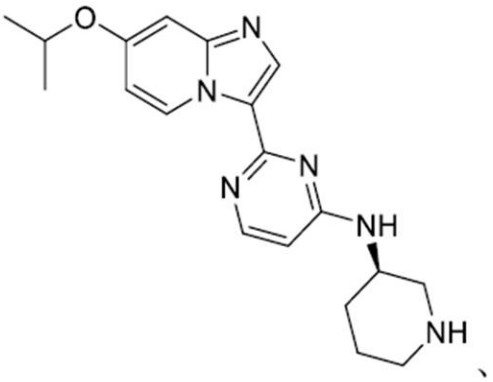
、



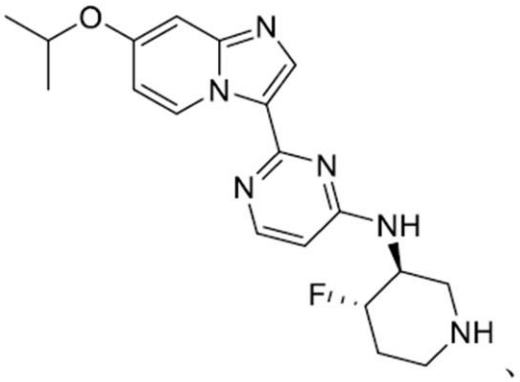
、



、

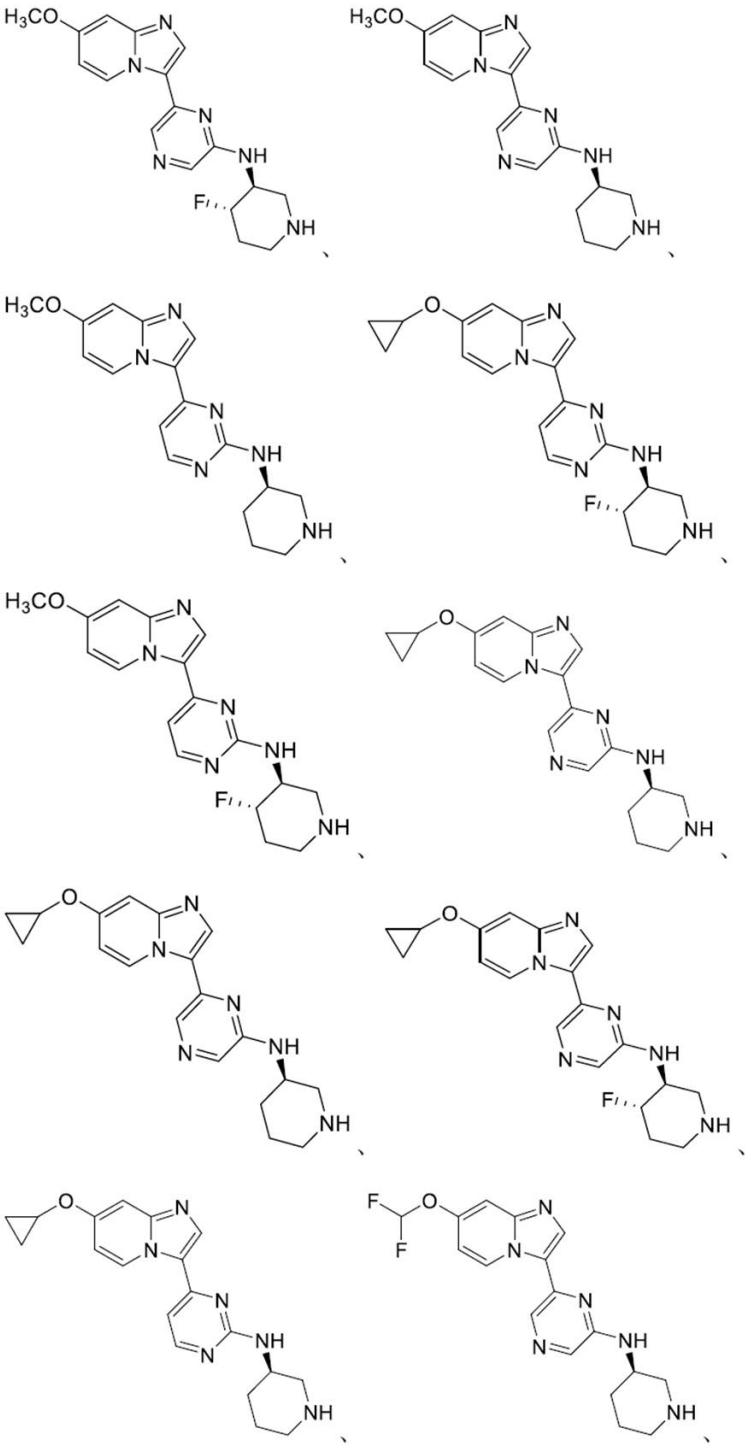


、

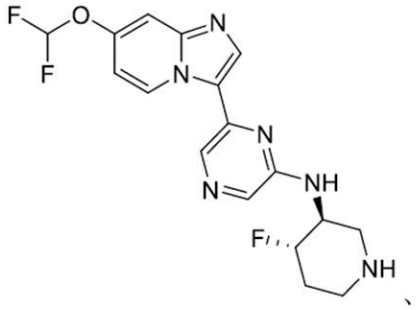
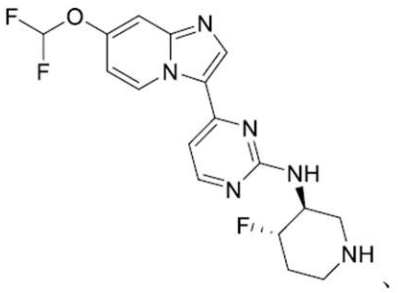
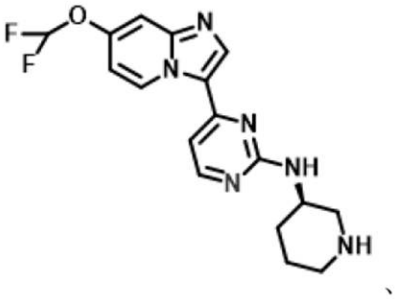
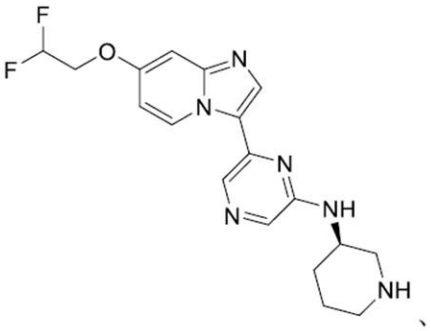
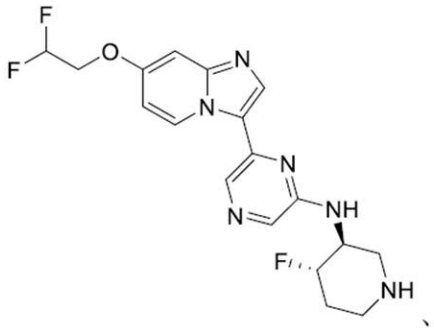
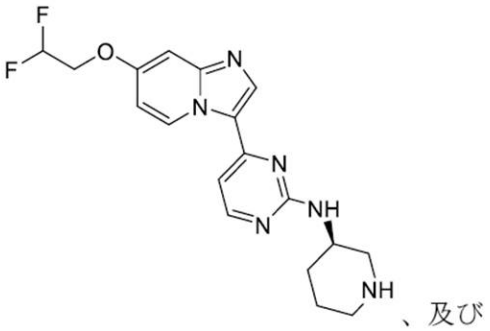
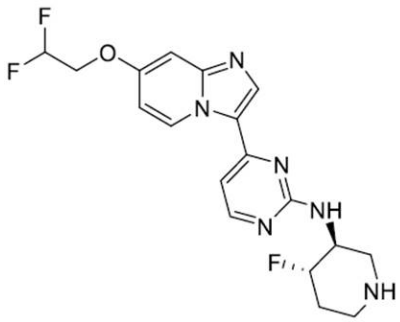


、

【化２２－２】



【化２２－３】

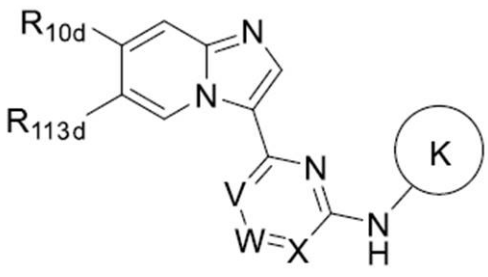
 、
 、
 、
 、
 、
 、及び


から選択される、請求項１１又は１２に記載の化合物。

【請求項１４】

前記式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉｄ）の化合物：

【化２３】



（Ｉｄ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

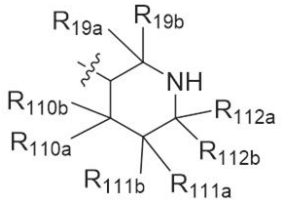
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化２４】

は、

【化２５】



であり、

Ｒ１０ｄは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

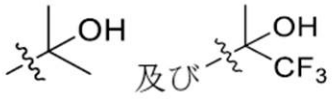
Ｒ１１３ｄは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ１８ａ、Ｒ１８ｂ、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

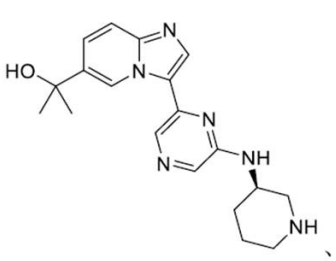
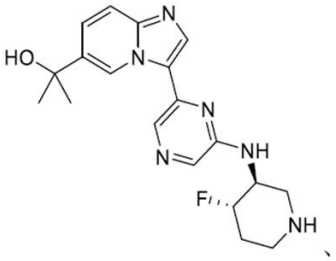
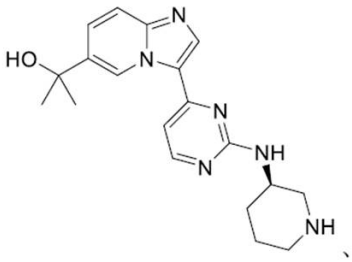
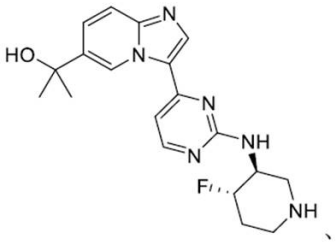
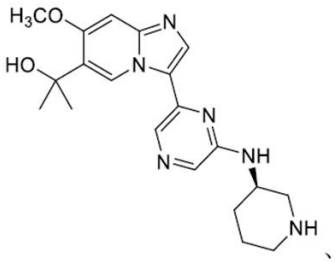
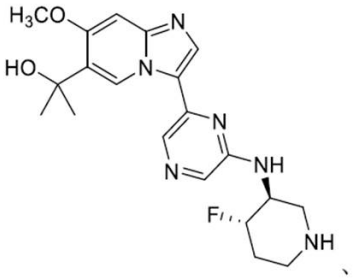
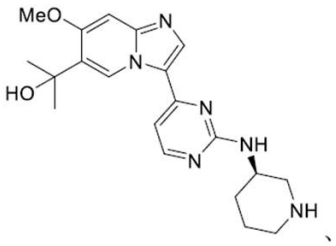
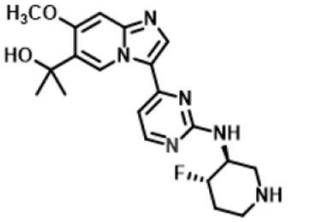
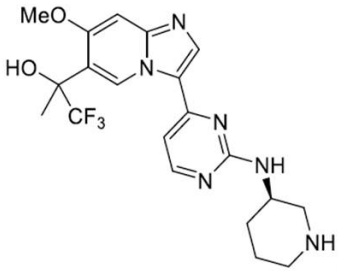
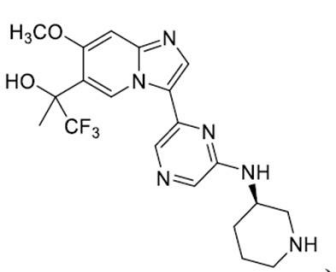
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項１５】
（ｉ）～（ｖ）：
（ｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈである、
（ｉｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１１０ａが、Ｆである、
（ｉｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、
（ｉｖ）Ｒ１０ｄが、Ｈ及び－ＯＣＨ３から選択される、並びに
（ｖ）Ｒ１１３ｄが、
【化２６】

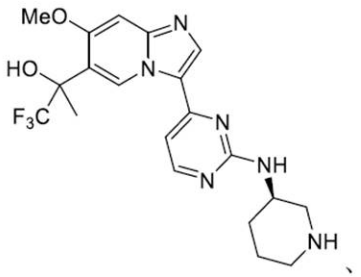
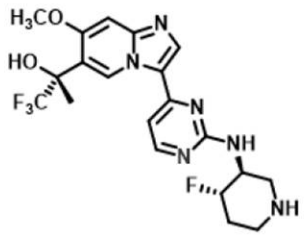
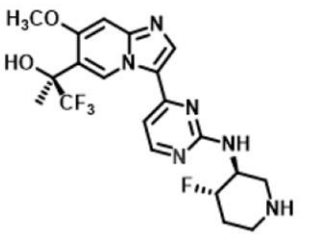
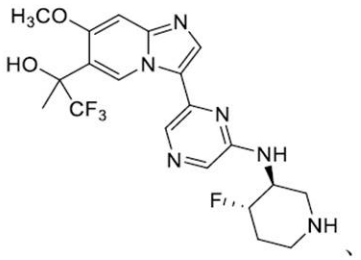
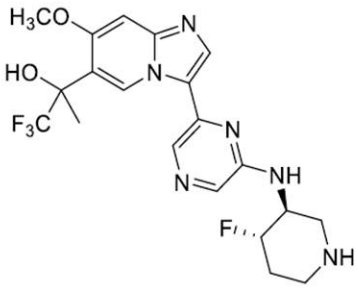
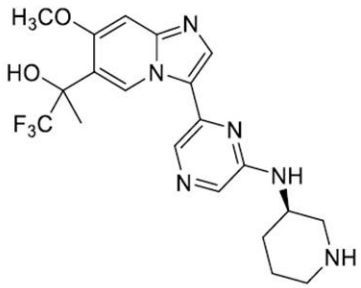


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
前記式（Ｉｄ）の化合物が、

【化２７－１】

【化２７－２】

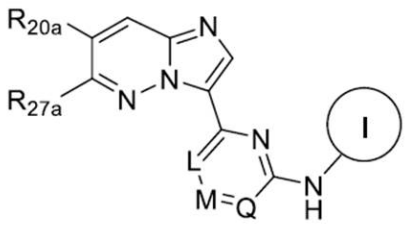

、

、

、

、

、及び


から選択される、請求項１４又は１５に記載の化合物。

【請求項１７】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩａ）の化合物：

【化２８】


（ＩＩａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｌは、Ｎ又はＣＲ$_{21}$であり、

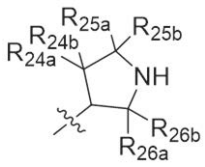
Ｍは、Ｎ又はＣＲ$_{22}$であり、

Ｑは、Ｎ又はＣＲ$_{23}$であり、

【化２９】

は、

【化３０】



であり、

R_{20a}は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{27a}は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{21}、R_{22}、及びR_{23}は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

R_{24a}、R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、R_{26b}、R_{28a}、及びR_{28b}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｌ、Ｍ、又はＱのうちの１つは、Ｎである、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項１８】

（ｉ）～（ｉｖ）：

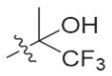
（ｉ）R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、及びR_{26b}の各々が、Ｈであり、R_{24a}が、Ｆである、

（ｉｉ）R_{21}、R_{22}、及びR_{23}が、存在する場合、Ｈである、

（ｉｉｉ）R_{20a}が、$-OCH_3$である、並びに

（ｉｖ）R_{27a}が、非置換C_3シクロアルキル及び

【化３１】

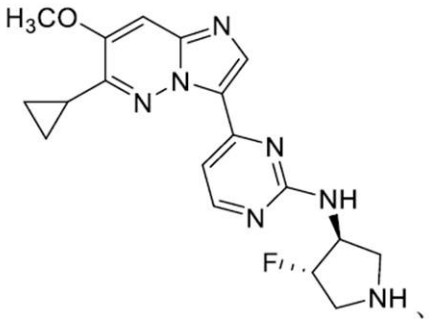
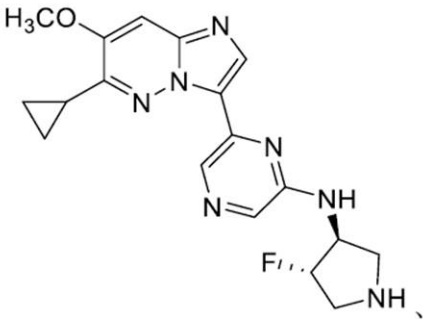
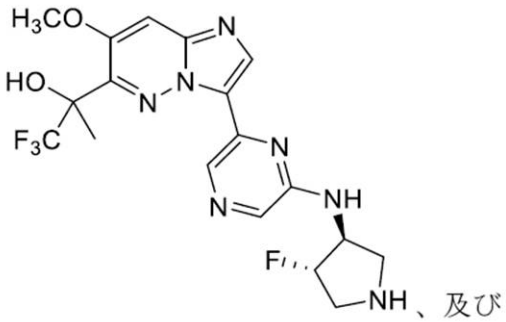
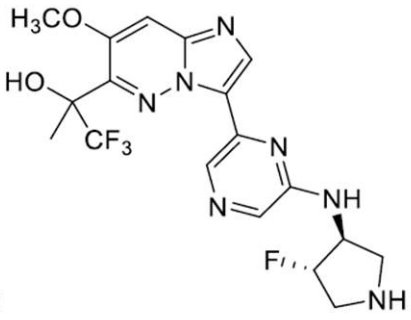


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項１７に記載の化合物。

【請求項１９】

前記式（ＩＩａ）の化合物が、

【化３２】

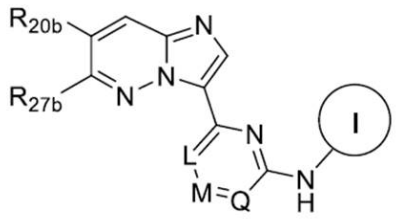

、

、

、及び


から選択される、請求項１７又は１８に記載の化合物。

【請求項２０】

前記式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩｂ）の化合物：

【化３３】


（ＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｌは、Ｎ又はＣＲ$_{21}$であり、

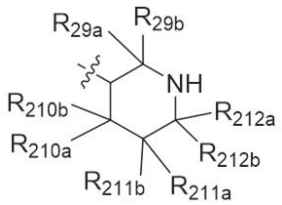
Ｍは、Ｎ又はＣＲ$_{22}$であり、

Ｑは、Ｎ又はＣＲ$_{23}$であり、

【化３４】

は、

【化３５】



であり、

R_{20b}は、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－O－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－C（＝O）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－OH及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－O－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{27b}は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－O－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－C（＝O）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－OH及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－O－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{21}、R_{22}、及びR_{23}は、各々独立して、H及びハロゲンから選択され、

R_{24a}、R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、R_{26b}、R_{28a}、及びR_{28b}は、各々独立して、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

L、M、又はQのうちの１つは、Nである、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項２１】

（ｉ）～（ｖ）：

（ｉ）R_{29a}、R_{29b}、R_{210a}、R_{210b}、R_{211a}、R_{211b}、R_{212a}、及びR_{212b}の各々が、Hである、

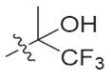
（ｉｉ）R_{29a}、R_{29b}、R_{210b}、R_{211a}、R_{211b}、R_{212a}、及びR_{212b}の各々が、Hであり、R_{210a}が、Fである、

（ｉｉｉ）R_{21}、R_{22}、及びR_{23}が、存在する場合、Hである、

（ｉｖ）R_{20b}が、－OCH_3である、並びに

（ｖ）R_{27b}が、非置換C_3シクロアルキル及び

【化３６】

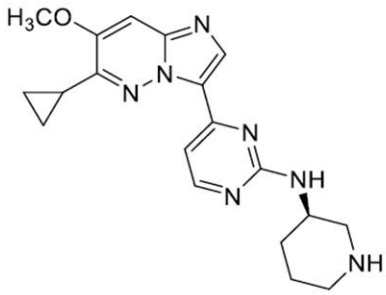
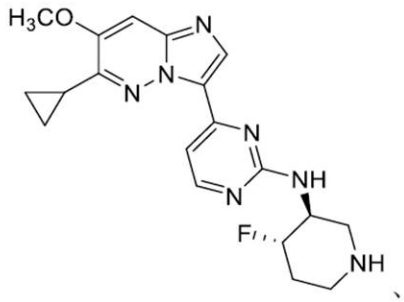
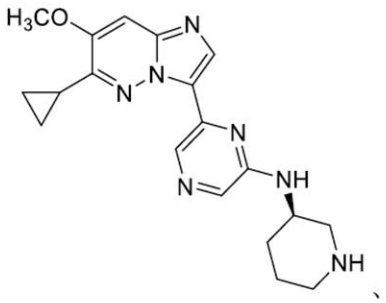
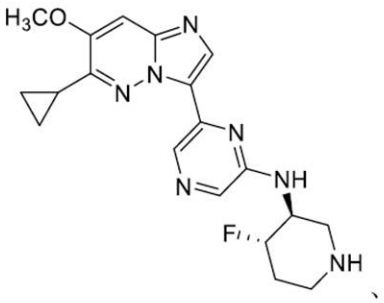
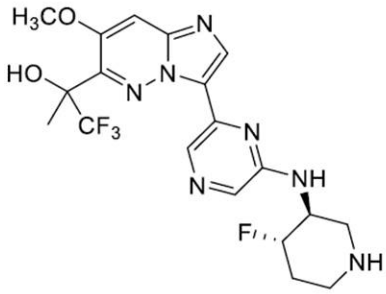
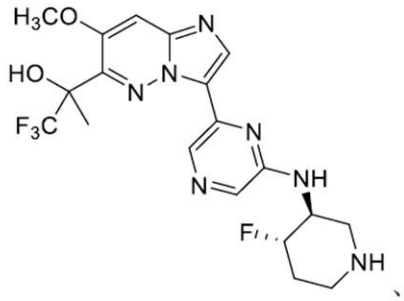
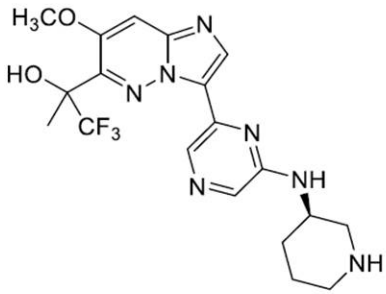
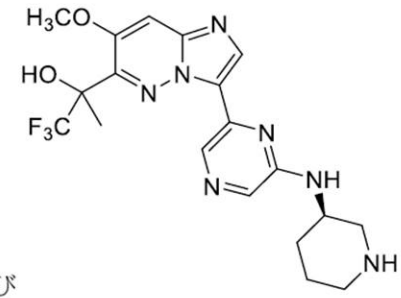


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

前記式（ＩＩｂ）の化合物が、

【化３７】

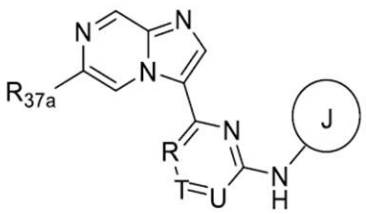

、

、

、

、

、

、

、

、及び

から選択される、請求項２０又は２１に記載の化合物。

【請求項２３】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩａ）の化合物：

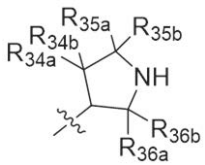
【化３８】


（ＩＩＩａ）、

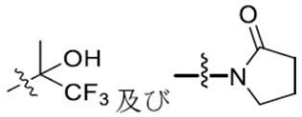
又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、
Ｒは、Ｎ又はＣＲ３１であり、
Ｔは、Ｎ又はＣＲ３２であり、
Ｕは、Ｎ又はＣＲ３３であり、
【化３９】

は、
【化４０】

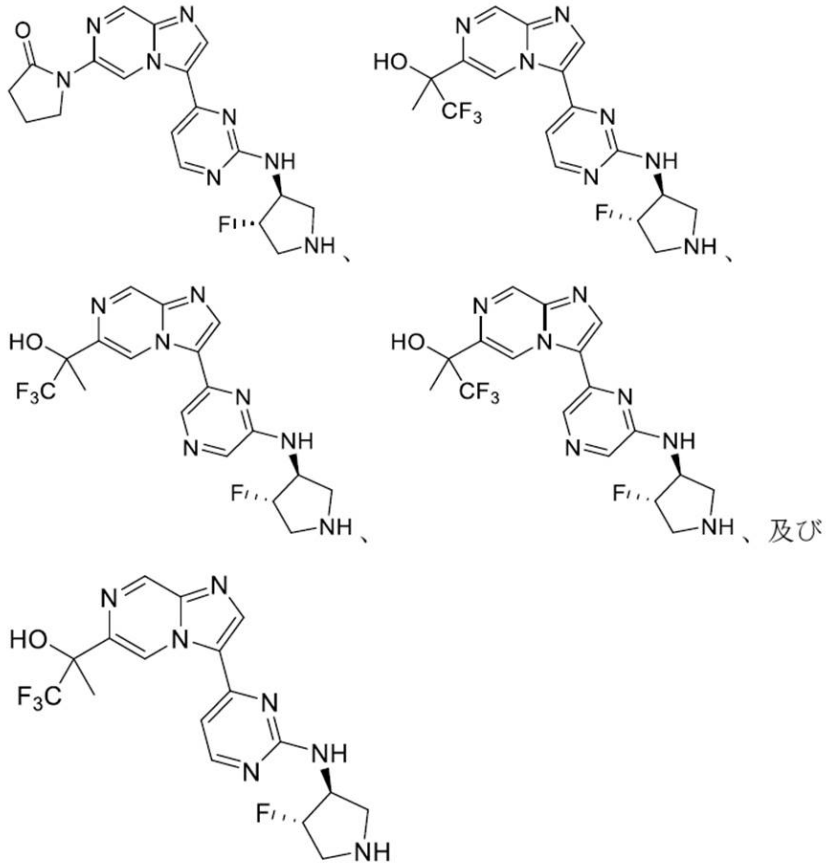


であり、
Ｒ３７ａは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３８ａＲ３８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、
Ｒ３４ａ、Ｒ３４ｂ、Ｒ３５ａ、Ｒ３５ｂ、Ｒ３６ａ、Ｒ３６ｂ、Ｒ３８ａ、及びＲ３８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項２４】
（ｉ）～（ｉｉｉ）：
（ｉ）Ｒ３４ｂ、Ｒ３５ａ、Ｒ３５ｂ、Ｒ３６ａ、及びＲ３６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ３４ａが、Ｆである、
（ｉｉ）Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３が、存在する場合、Ｈである、並びに
（ｉｉｉ）Ｒ３７ａが、
【化４１】



から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
前記式（ＩＩＩａ）の化合物が、

【化４２】

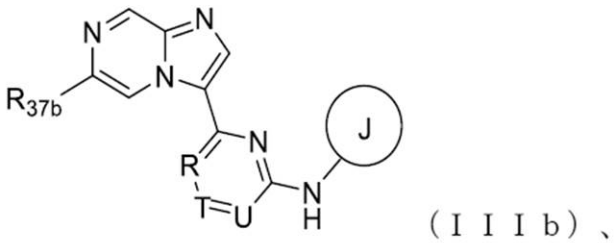


から選択される、請求項２３又は２４に記載の化合物。

【請求項２６】

前記式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩｂ）の化合物：

【化４３】



（ＩＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｒは、Ｎ又はＣＲ３１であり、

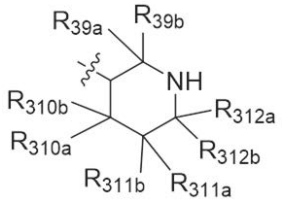
Ｔは、Ｎ又はＣＲ３２であり、

Ｕは、Ｎ又はＣＲ３３であり、

【化４４】

は、

【化４５】



であり、

R_{37b}は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R_{38a}R_{38b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{31}、R_{32}、及びR_{33}は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

R_{38a}、R_{38b}、R_{39a}、R_{39b}、R_{310a}、R_{310b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項２７】

（ｉ）～（ｉｖ）：

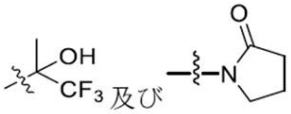
（ｉ）R_{39a}、R_{39b}、R_{310a}、R_{310b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}の各々が、Ｈである、

（ｉｉ）R_{39a}、R_{39b}、R_{310b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}の各々が、Ｈであり、R_{310a}が、Ｆである、

（ｉｉｉ）R_{31}、R_{32}、及びR_{33}が、存在する場合、Ｈである、並びに

（ｉｖ）R_{37b}が、

【化４６】

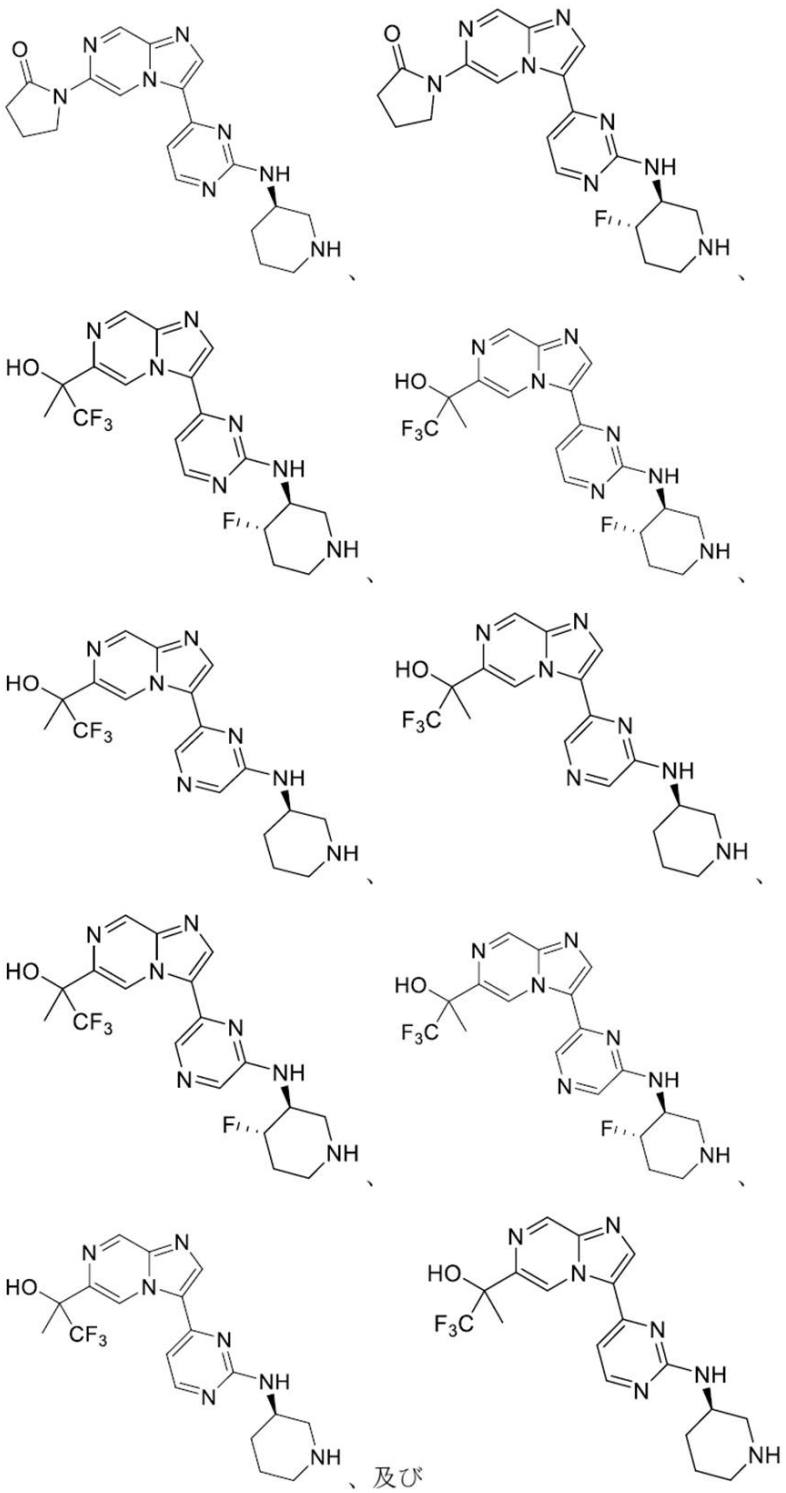


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】

前記式（ＩＩＩｂ）の化合物が、

【化４７】



から選択される、請求項２６又は２７に記載の化合物。

【請求項２９】

前記化合物が、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つの阻害剤である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

前記化合物が、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つの阻害剤である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３１】

前記化合物が、ＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４の阻害剤である、請求項１～２８のいずれか

一項に記載の化合物。
【請求項３２】
前記化合物が、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３の阻害剤である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
ＦＬＴ３が、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される、請求項２９、３０、又は３２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
前記変異ＦＬＴ３が、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３５】
前記組成物が、処方成分、アジュバント、又は担体を更に含む、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。
【請求項３６】
前記組成物が、化学療法剤、ＢＣＬ２阻害剤、免疫調節剤、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤、アントラサイクリン、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、プリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１又は２（ＩＤＨ１及び／又はＩＤＨ２）阻害剤、抗体－薬物コンジュゲート、ｍＡｂ／免疫療法、Ｐｌｋ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＣＤＫ８阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、ＴＰ５３活性化剤、ＣＥＬＭｏＤ、平滑化受容体アンタゴニスト、ＥＲＫ２／ＭＡＰＫ１又はＥＲＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤を含むＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ステロイド又はグルココルチコイド、ステロイド又はグルココルチコイド受容体調節剤、ＥＺＨ２阻害剤、ヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、アミノペプチダーゼ／ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ阻害剤、ＦＬＴ３／Ａｘｌ／ＡＬＫ阻害剤、ＦＬＴ３／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲ、ＰＫＣ、及び／又はＫＤＲ阻害剤、Ｓｙｋ阻害剤、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＮＥＤＤ８活性化剤、ＭＤＭ２阻害剤、ＰＬＫ１阻害剤、Ａｕｒａ　Ａ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＡｕｒｏｒａＢ／Ｃ／ＶＥＧＦＲ１／２／３／ＦＬＴ３／ＣＳＦ－１Ｒ／Ｋｉｔ／ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ阻害剤、ＡＫＴ１、２、及び／又は３阻害剤、ＡＢＬ１／２／ＳＲＣ／ＥＰＨＡ２／ＬＣＫ／ＹＥＳ１／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲＢ／ＦＹＮ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＢＲＡＦ／ＭＡＰ２Ｋ１／ＭＡＰ２Ｋ２阻害剤、メニン－ＫＭＴ２Ａ／ＭＬＬ阻害剤、並びにマルチキナーゼ阻害剤のうちの１つ以上と組み合わせて使用される、請求項３５に記載の組成物。
【請求項３７】
前記組成物が、ＢＣＬ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、グルココルチコイド、ＣＤＫ阻害剤、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうちの少なくとも１つと組み合わせて使用される、請求項３６に記載の組成物。
【請求項３８】
前記ＢＣＬ２阻害剤が、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項３７に記載の組成物。
【請求項３９】
前記ＢＴＫ阻害剤が、イブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項３７に記載の組成物。
【請求項４０】
前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項３７に記載の組成物。
【請求項４１】
前記ＣＤＫ阻害剤が、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ６阻害剤、ＣＤＫ７阻害剤、及び／又はＣＤＫ９阻害剤である、請求項３７に記載の組成物。

【請求項４２】
前記ＣＤＫ阻害剤が、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブ、ＣＤＫ７阻害剤ＴＨＺ１、並びに／若しくはＣＤＫ９阻害剤ＢＡＹ１２５１１５２及びアツベシクリブ、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項４１に記載の組成物。
【請求項４３】
前記ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項３７に記載の組成物。
【請求項４４】
対象における疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項３５～４３のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項４５】
前記方法が、前記治療有効量の請求項１に記載の化合物と、処方成分、アジュバント、又は担体と、を含む組成物を前記対象に投与することを含む、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記疾患又は障害が、インターロイキン－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）阻害及びｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）阻害のうちの少なくとも１つに応答する、請求項４４又は４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記投与が、非経口投与、粘膜投与、静脈内投与、皮下投与、局所投与、皮内投与、経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、又は筋肉内投与を含む、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記化合物が、約０．００５ｍｇ／ｋｇ対象体重～約１，０００ｍｇ／ｋｇ対象体重の量で前記対象に投与される、請求項４４～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
前記疾患又は障害が、造血がんを含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記疾患又は障害が、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び／又は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記疾患又は障害が、リンパ腫、白血病、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＭＹＤ８８変異を有するＤＬＢＣＬ、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫を含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
前記疾患又は障害が、多形性膠芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、前立腺がん、肺がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、基底細胞がん、甲状腺がん、扁平上皮がん、神経芽腫、卵巣がん、腎細胞がん、肝細胞がん、結腸がん、膵がん、横紋筋肉腫、髄膜腫、胃がん、神経膠腫、口腔がん、鼻咽頭がん、直腸がん、腹部がん、及び子宮がん、又は過剰活性ＩＲＡＫ１及び／若しくはＩＲＡＫ４によって特徴付けられる１つ以上の炎症性疾患若しくは自己免疫疾患、あるいはそれらの組み合わせから選択される少なくとも１つのがんを含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
前記疾患又は障害が、慢性炎症、敗血症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、全身性強皮症、１型糖尿病、又はそれらの組み合わせから選択される１つ以上の炎症性疾患又は自己免疫

疾患を含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記疾患又は障害が、
（ｉ）ＭＤＳ、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ、あるいは
（ｉｉ）スプライシング因子変異を有するＡＭＬ、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有するＡＭＬ、並びに／又はＡＭＬがＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現するＡＭＬを含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記スプライシング因子変異を有するＭＤＳが、Ｕ２ＡＦ１又はＳＦ３Ｂ１のスプライシング因子変異を有するＭＤＳを含み、前記ＡＭＬスプライシング因子変異が、Ｕ２ＡＦ１又はＳＦ３Ｂ１のスプライシング因子変異を有するＡＭＬを含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記疾患又は障害が、ＤＬＢＣＬを含み、前記ＤＬＢＣＬが、ＤＬＢＣＬのＬ２６５ＰＭＹＤ８８変異体（ＡＢＣ）サブタイプ又はＤＬＢＣＬのＳ２１９Ｃ　ＭＹＤ８８変異体（ＧＣＢ）サブタイプを含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
化学療法剤、ＢＣＬ２阻害剤、免疫調節剤、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤、アントラサイクリン、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、プリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１又は２（ＩＤＨ１及び／又はＩＤＨ２）阻害剤、抗体－薬物コンジュゲート、ｍＡｂ／免疫療法、Ｐｌｋ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＣＤＫ８阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、ＴＰ５３活性化剤、ＣＥＬＭｏＤ、平滑化受容体アンタゴニスト、ＥＲＫ２／ＭＡＰＫ１又はＥＲＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤を含むＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ステロイド又はグルココルチコイド、ステロイド又はグルココルチコイド受容体調節剤、ＥＺＨ２阻害剤、ヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、アミノペプチダーゼ／ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ阻害剤、ＦＬＴ３／Ａｘｌ／ＡＬＫ阻害剤、ＦＬＴ３／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲ、ＰＫＣ、及び／又はＫＤＲ阻害剤、Ｓｙｋ阻害剤、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＮＥＤＤ８活性化剤、ＭＤＭ２阻害剤、ＰＬＫ１阻害剤、Ａｕｒａ　Ａ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＡｕｒｏｒａＢ／Ｃ／ＶＥＧＦＲ１／２／３／ＦＬＴ３／ＣＳＦ－１Ｒ／Ｋｉｔ／ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ阻害剤、ＡＫＴ１、２、及び／又は３阻害剤、ＡＢＬ１／２／ＳＲＣ／ＥＰＨＡ２／ＬＣＫ／ＹＥＳ１／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲＢ／ＦＹＮ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＢＲＡＦ／ＭＡＰ２Ｋ１／ＭＡＰ２Ｋ２阻害剤、メニン－ＫＭＴ２Ａ／ＭＬＬ阻害剤、並びにマルチキナーゼ阻害剤から選択される１つ以上の追加の療法を前記対象に投与することを更に含む、請求項４４～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記疾患若しくは障害が、ＢＣＬ２阻害、ＢＴＫ阻害、ＣＤＫ阻害、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害のうちの少なくとも１つに応答するか、又は前記疾患若しくは障害が、抗炎症性グルココルチコイドに感受性である、請求項４４～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記追加の療法が、ＢＣＬ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、グルココルチコイド、ＣＤＫ阻害剤、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうちの少なくとも１つである、請求項５７に記載の方法。
【請求項６０】

前記ＢＣＬ２阻害剤が、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性疾患又は障害である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性疾患又は障害である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
前記疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
前記疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
前記疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
前記疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
前記ＢＴＫ阻害剤が、イブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項５９に記載の方法。
【請求項７０】
前記疾患又は障害が、ＢＴＫ阻害剤耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
前記疾患又は障害が、イブルチニブ耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】
前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項５９に記載の方法。
【請求項７３】
前記疾患又は障害が、抗炎症性グルココルチコイドに感受性である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
前記疾患又は障害が、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、又はプレドニゾロン耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７５】
前記ＣＤＫ阻害剤が、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブ、ＣＤＫ７阻害剤ＴＨＺ１、並びに／若しくはＣＤＫ９阻害剤ＢＡＹ１２５１１５２及びアツベシクリブ、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項５９に記載の方法。

【請求項７６】
前記疾患又は障害が、ＣＤＫ阻害剤耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
前記疾患又は障害が、パルボシクリブ、ＴＨＺ１、ＢＡＹ　１２５１１１５２、又はアツベシクリブ耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
前記ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項５９に記載の方法。
【請求項７９】
前記疾患又は障害が、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８０】
前記疾患又は障害が、アザシチジン耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
前記疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８２】
前記疾患又は障害が、ベネトクラクス及びアザシチジン耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８３】
前記ＢＣＬ２阻害剤が、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩であり、前記ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項５９に記載の方法。
【請求項８４】
前記疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性疾患又は障害である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８５】
前記疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
前記疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】
前記疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項４４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８８】
請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項３５～４３のいずれか一項に記載の組成物、及び前記１つ以上の追加の療法が、１回の投与又は１つの組成物で一緒に投与される、請求項５７に記載の方法。
【請求項８９】
請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項３５～４３のいずれか一項に記載の組成物、及び前記１つ以上の追加の療法が、２回以上の投与又は２つ以上の組成物で別々に投与される、請求項５７に記載の方法。
【請求項９０】
前記疾患又は障害が、前記対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つを阻害することによって緩和される、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９１】

前記疾患又は障害が、前記対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つを阻害することによって緩和される、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９２】
前記疾患又は障害が、前記対象におけるＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４を阻害することによって緩和される、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９３】
前記疾患又は障害が、前記対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３を阻害することによって緩和される、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９４】
ＦＬＴ３が、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される、請求項９０、９１、又は９３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９５】
前記変異ＦＬＴ３が、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
前記化合物又は組成物が、前記対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つを阻害する、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９７】
前記化合物又は組成物が、前記対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つを阻害する、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９８】
前記化合物又は組成物が、前記対象におけるＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４を阻害する、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９９】
前記化合物が、前記対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３を阻害する、請求項４４～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１００】
ＦＬＴ３が、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される、請求項９６、９７、又は９９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０１】
前記変異ＦＬＴ３が、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
前記化合物が、式（Ｉａ）～（Ｉｄ）、式（ＩＩａ）、式（ＩＩｂ）、式（ＩＩＩａ）、若しくは式（ＩＩＩｂ）のうちのいずれか１つの化合物、又はそれらのうちのいずれか１つの塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩である、請求項４４～１０１のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年７月３０日に出願された米国仮特許出願第６３／２２７，８３４号、及び２０２１年１２月１４日に出願された米国仮特許出願第６３／２８９，３４１号に対する優先権を主張する国際出願であり、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書に開示される本発明は、概して、キナーゼ阻害剤である化合物及び組成物、並びにがんを含む疾患及び障害の治療におけるそれらの使用に関する。
【０００３】

政府の権利

本発明は、保健福祉省の機関である国立衛生研究所との共同研究開発契約の履行において行われた。米国政府は、本発明にある特定の権利を有する。

【背景技術】

【０００４】

骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）は、欠損造血幹細胞／前駆細胞から生じ、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）に対する素因を与え（Ｃｏｒｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，２００７、Ｎｉｍｅｒ，２００８）、化学療法耐性二次性急性骨髄性白血病（ｓＡＭＬ）に進行することが多い、悪性の、潜在的に致死性の血液疾患である。ＭＤＳを有する患者の大部分は、骨髄不全、免疫機能不全、及び／又は顕性白血病への移行により死亡する。

【０００５】

ＭＤＳは、持続的な応答を提供することができる有効な医薬品がないため、治療選択肢がほとんどない不均一な疾患である。ＭＤＳのための現在の治療選択肢は限定的であるが、同種ＨＳＣ移植、脱メチル化剤、及び免疫調節療法が含まれる（Ｅｂｅｒｔ，２０１０）。造血幹細胞（ＨＳＣ）移植は、ＭＤＳのための治癒的処置として使用され得るが、この選択肢は、多くの高齢患者には利用できず、代わりに、疾患の合併症を改善するための対症療法及び輸血を受ける。残念なことに、ＭＤＳクローンは、ＨＳＣ移植後も骨髄にとどまることができ、疾患は常に進行する（Ｔｅｈｒａｎｃｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）。進行性疾患又は高リスクのＭＤＳについては、患者はまた、免疫抑制療法、エピジェネティック修飾薬、及び／又は化学療法を受けてもよい（Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ，２０１０）。近年の進歩にもかかわらず、ほとんどのＭＤＳ患者は、治療関連毒性又は再発を示す（Ｓｅｋｅｒｅｓ，２０１０ａ）。全体として、これらの治療の有効性は異なり、一般的に、平均余命は、対症療法と比較してわずかに改善されるのみである。ＭＤＳの複雑さ及び不均一性、並びにヒト異種移植片モデルの欠如は、この疾患に対する新規の分子標的の特定及び評価にとって困難である障害である。

【０００６】

ＭＤＳ患者の約３０％は、欠損造血幹細胞／前駆細胞（ＨＳＰＣ）における追加の変異の取得により、侵襲性ＡＭＬも発症する（Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，１９９７）。ＡＭＬは、骨髄に蓄積し、正常な血液細胞の産生を妨げる異常な白血球の急速な成長を特徴とする、血液細胞の骨髄系のがんである。ＡＭＬは、成人に影響を及ぼす最も一般的な急性白血病であり、その発生率は、年齢とともに増加する。ＡＭＬは比較的稀な疾患であり、米国ではがんによる死亡の約１．２％を占めているが、その発生率は、その集団の加齢とともに増加すると予想される。いくつかのリスク因子及び染色体異常が特定されているが、特定の原因は明らかではない。急性白血病として、ＡＭＬは急速に進行し、典型的には、未治療のままであれば数週間又は数か月以内に致死的である。ＭＤＳから生じるＡＭＬの予後は、他のタイプのＡＭＬと比較して不良である。

【０００７】

いくつかの化合物は、血液障害及びがん（例えば、ＭＤＳ、ＡＭＬ）を治療することが知られているが、そのような治療は不十分である。キザルチニブ、ギルテリチニブ、及びクレノラニブなどのいくつかの既知の化合物を使用して、ＡＭＬを治療することができるが、これらの治療の一部は、完全寛解又は部分寛解をもたらさない。いくつかの場合では、例えば、治療は、具体的には、反復投与が増殖の腫瘍細胞抑制における脱感作をもたらし得る場合、キザルチニブと同様に、適応耐性、又は阻害剤に耐性のある変異の選択をもたらすことができる（Ｍｅｌｇａｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９）。

【０００８】

ＭＤＳ及び／又はＡＭＬの治療において、ＡＭＬ及びＭＤＳの文脈において生存を改善するために、適応耐性機構を阻害することができる療法を開発することが重要である。また、ＡＭＬにおいて、全生存を増加させ、入院期間並びに再入院率を減少させ、他の治療に対する獲得耐性を克服し、造血幹細胞移植の成功率を増加させる薬物に対する満たされていないニーズもある。加えて、ＡＭＬへの転換速度を遅くし、輸血依存性を減少させる

ことができる、ＭＤＳを治療するための薬物に対するニーズがある。

【０００９】

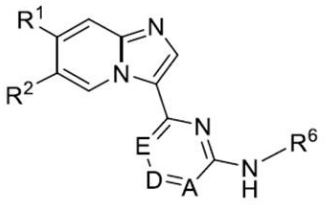
したがって、ＭＤＳ及び／又はＡＭＬを効果的に治療する治療及び方法を開発する必要がある。加えて、その際に、患者が特定の治療又は治療方法に応答する可能性が高いかどうかを判断することが重要である。本発明のある特定の実施形態は、これらの問題のうちの１つ以上に対処することができる。

【発明の概要】

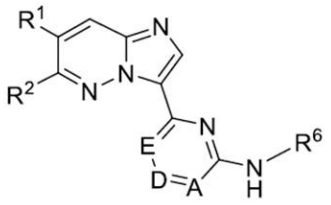
【００１０】

本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、若しくは（ＩＩＩ）の化合物：

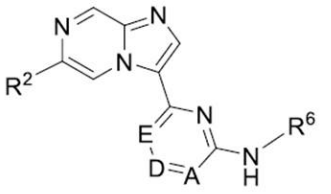
【化１】



（Ｉ）



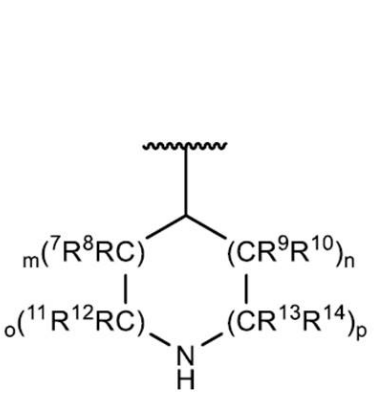
（ＩＩ）



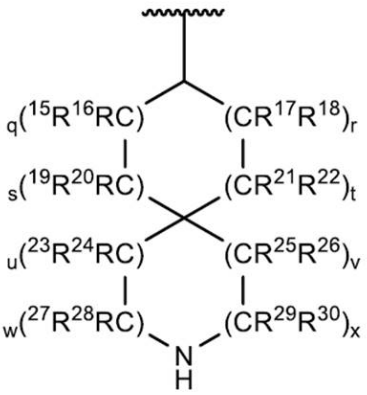
（ＩＩＩ）

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、若しくは誘導体を提供し、式中、Ａは、Ｎ及びＣＲ^{5}から選択され、Ｄは、Ｎ及びＣＲ^{4}から選択され、Ｅは、Ｎ及びＣＲ^{3}から選択され、Ａ、Ｄ、及びＥのうちの少なくとも１つは、Ｎであり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、ニトロ（－ＮＯ$_{2}$）、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）－モルホリン－４－イル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ペルフルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されており、Ｒ^{6}は、

【化２】



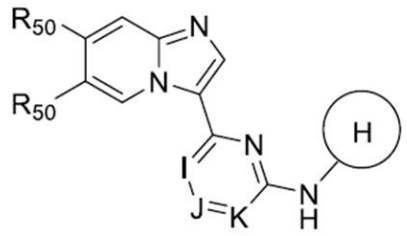
（Ｉａ）、又は



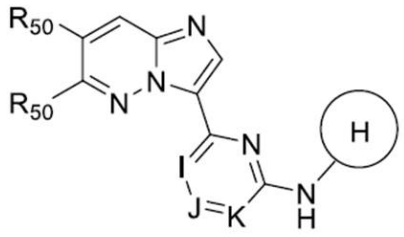
（Ｉｂ）、

又は１つ以上の－ＮＲ^{33}Ｒ^{34}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルであり、Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{23}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、Ｒ^{27}、Ｒ^{29}、Ｒ^{29}、及びＲ^{30}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、Ｒ^{31}及びＲ^{32}は、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、Ｒ^{33}及びＲ^{34}は、各々独立して、Ｈ及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択され、ｍ、ｎ、ｏ、ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、ｔ、ｕ、ｖ、ｗ、及びｘは、独立して、０、１、２、３、４、又は５から選択され、ｑ＋ｒ＋ｓ＋ｔは、少なくとも１であり、ｕ＋ｖ＋ｗ＋ｘは、少なくとも１である。一実施形態では、Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}のうちの少なくとも１つは、Ｈではない。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物は、式（Ｖ）、（ＶＩ）、若しくは（ＶＩＩ）の化合物：

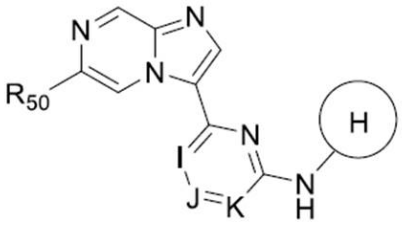
【化３】



（Ｖ）



（ＶＩ）



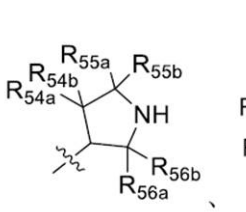
（ＶＩＩ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｉは、Ｎ又はＣＲ５１であり、Ｊは、Ｎ又はＣＲ５２であり、Ｋは、Ｎ又はＣＲ５３であり、

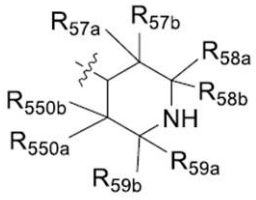
【化４】

は、

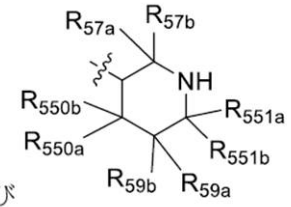
【化５】



、



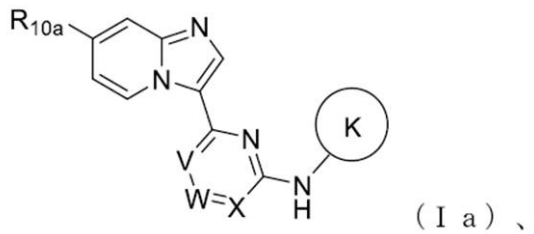
、及び



から選択され、各Ｒ５０は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、Ｃ３－Ｃ９ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ９ヘテロシクリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５５２ａＲ５５２ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ５１、Ｒ５２、及びＲ５３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ５４ａ、Ｒ５４ｂ、Ｒ５５ａ、Ｒ５５ｂ、Ｒ５６ａ、Ｒ５６ｂ、Ｒ５７ａ、Ｒ５７ｂ、Ｒ５８ａ、Ｒ５８ｂ、Ｒ５９ａ、Ｒ５９ｂ、Ｒ５５０ａ、Ｒ５５０ｂ、Ｒ５５１ａ、及びＲ５５１ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式

中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｒ５５２ａ及びＲ５５２ｂは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルは各々、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、Ｉ、Ｊ、又はＫのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、Ｒ５４ａ、Ｒ５４ｂ、Ｒ５５ａ、Ｒ５５ｂ、Ｒ５６ａ、Ｒ５６ｂ、Ｒ５７ａ、Ｒ５７ｂ、Ｒ５８ａ、Ｒ５８ｂ、Ｒ５９ａ、Ｒ５９ｂ、Ｒ５５０ａ、Ｒ５５０ｂ、Ｒ５５１ａ、及びＲ５５１ｂのうちの１つ以上は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される。一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）の化合物：

【化６】



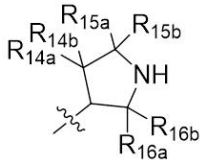
（Ｉａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化７】

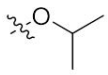
は、

【化８】



であり、Ｒ１０ａは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、Ｒ１６ｂ、Ｒ１８ａ、及びＲ１８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、（ｉ）～（ｉｉｉ）：（ｉ）Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１４ａが、Ｆである、（ｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、（ｉｉｉ）Ｒ１０ａが、－ＯＣＨ３、

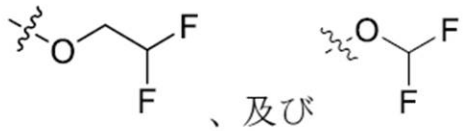
【化９】



、

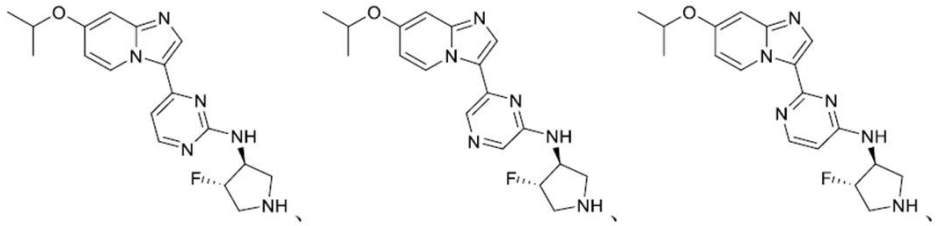
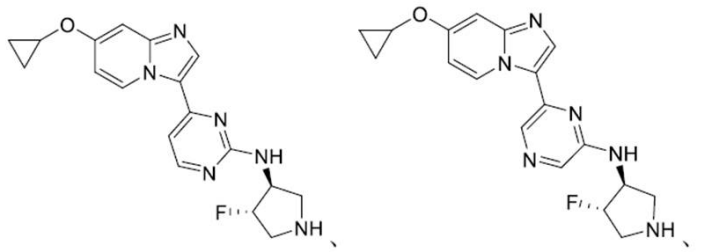
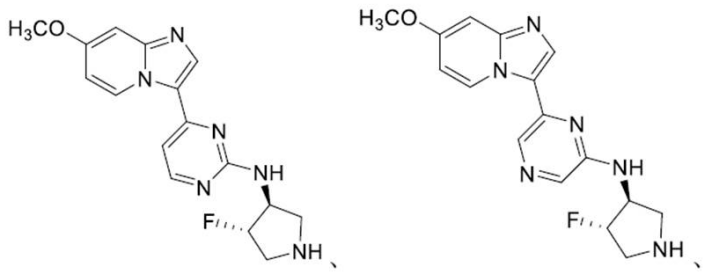
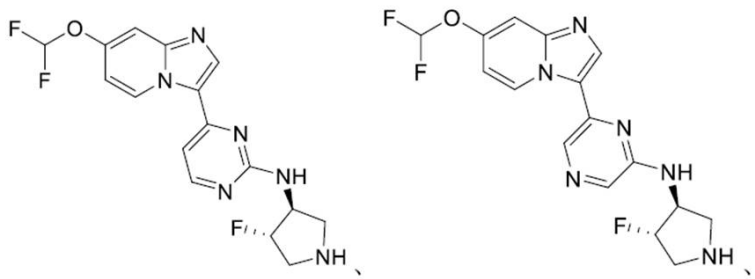
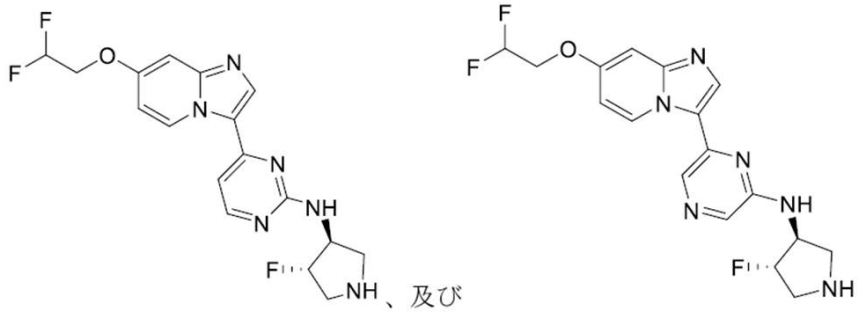
非置換－Ｏ－（Ｃ３シクロアルキル）、

【化１０】



である、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（Ｉａ）の化合物は、

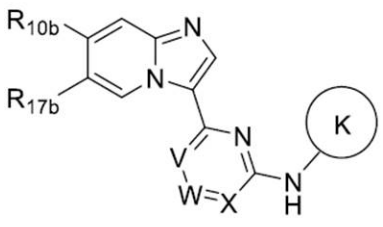
【化１１】

、及び

から選択される。一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｂ）の化合物：

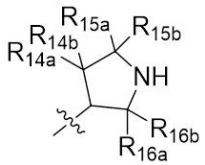
【化１２】



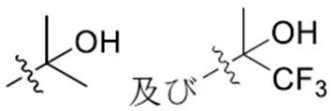
（Ｉｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、
Ｖは、Ｎ又はＣＲ$_{11}$であり、Ｗは、Ｎ又はＣＲ$_{12}$であり、Ｘは、Ｎ又はＣＲ$_{13}$であり、
【化１３】

は、
【化１４】

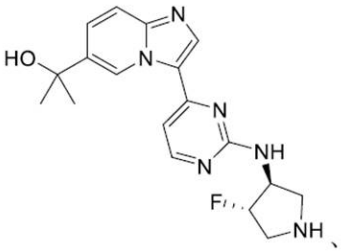
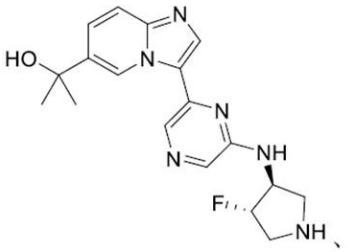
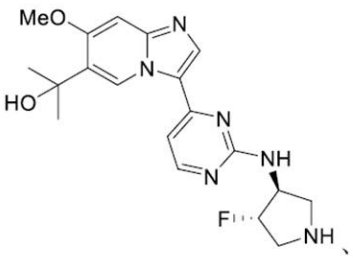
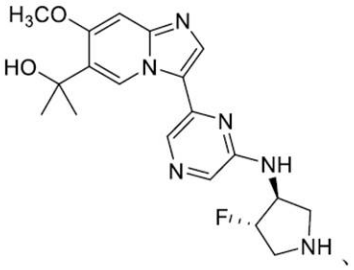
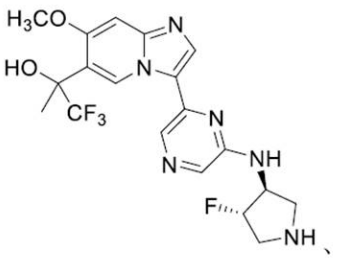
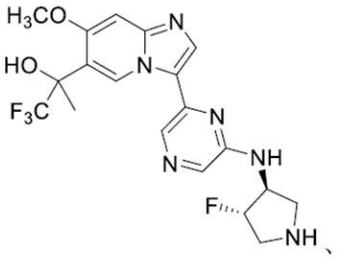
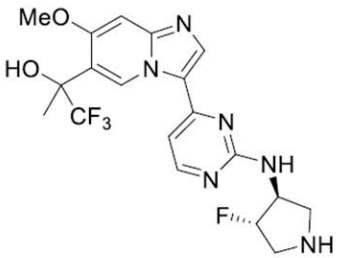
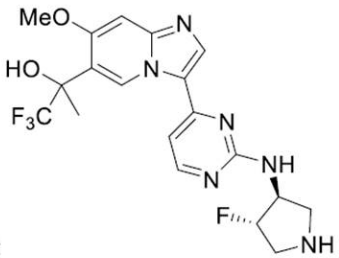


であり、Ｒ$_{10b}$は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{18a}$Ｒ$_{18b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ$_{17b}$は、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$ヘテロシクリル、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{18a}$Ｒ$_{18b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、及びＲ$_{13}$は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ$_{14a}$、Ｒ$_{14b}$、Ｒ$_{15a}$、Ｒ$_{15b}$、Ｒ$_{16a}$、Ｒ$_{16b}$、Ｒ$_{18a}$、及びＲ$_{18b}$は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、（ｉ）～（ｉｖ）：（ｉ）Ｒ$_{14b}$、Ｒ$_{15a}$、Ｒ$_{15b}$、Ｒ$_{16a}$、及びＲ$_{16b}$の各々が、Ｈであり、Ｒ$_{14a}$が、Ｆである、（ｉｉ）Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、及びＲ$_{13}$が、存在する場合、Ｈである、（ｉｉｉ）Ｒ$_{10b}$が、Ｈ及び－ＯＣＨ$_3$から選択される、（ｉｖ）Ｒ$_{17b}$が、
【化１５】



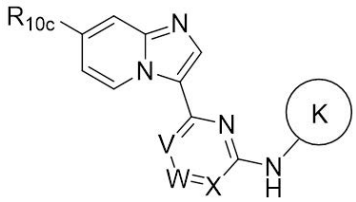
から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物は、

【化１６】


、

、

、

、

、

、

、及び


から選択される。一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｃ）の化合物：

【化１７】



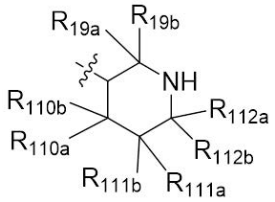
（Ｉｃ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｖは、Ｎ又はＣＲ$_{11}$であり、Ｗは、Ｎ又はＣＲ$_{12}$であり、Ｘは、Ｎ又はＣＲ$_{13}$であり、

【化１８】

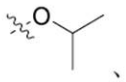
は、

【化１９】



であり、R_{10c}は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R_{18a}R_{18b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、R_{11}、R_{12}、及びR_{13}は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、R_{18a}、R_{18b}、R_{19a}、R_{19b}、R_{110a}、R_{110b}、R_{111a}、R_{111b}、R_{112a}、及びR_{112b}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｖ、Ｗ、又はＸのいずれも、Ｎではない。一実施形態では、（ｉ）～（ｉｖ）：（ｉ）R_{19a}、R_{19b}、R_{110a}、R_{110b}、R_{111a}、R_{111b}、R_{112a}、及びR_{112b}の各々が、Ｈである、（ｉｉ）R_{19a}、R_{19b}、R_{110b}、R_{111a}、R_{111b}、R_{112a}、及びR_{112b}の各々が、Ｈであり、R_{110a}が、Ｆである、（ｉｉｉ）R_{11}、R_{12}、及びR_{13}が、存在する場合、Ｈである、（ｉｖ）R_{10c}が、－ＯＣＨ$_3$、

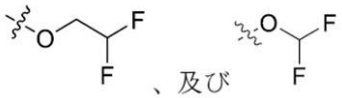
【化２０】



、

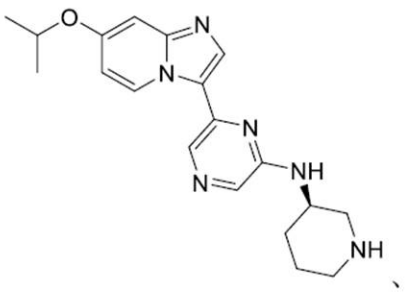
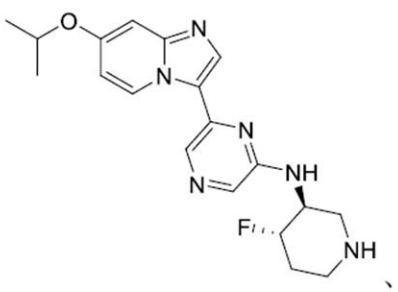
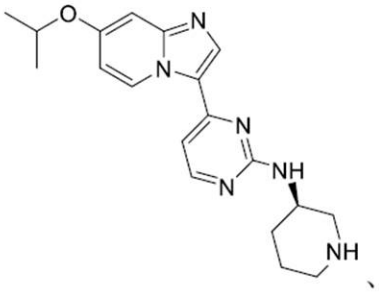
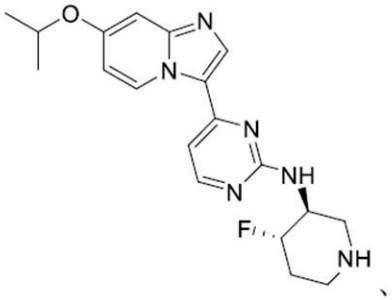
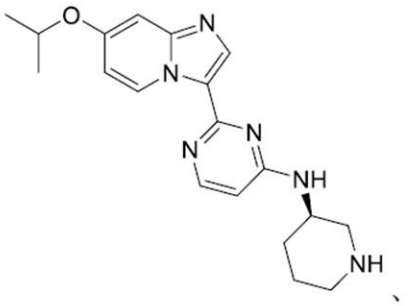
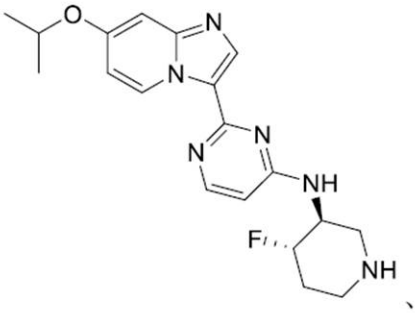
非置換－Ｏ－（C_3シクロアルキル）、

【化２１】

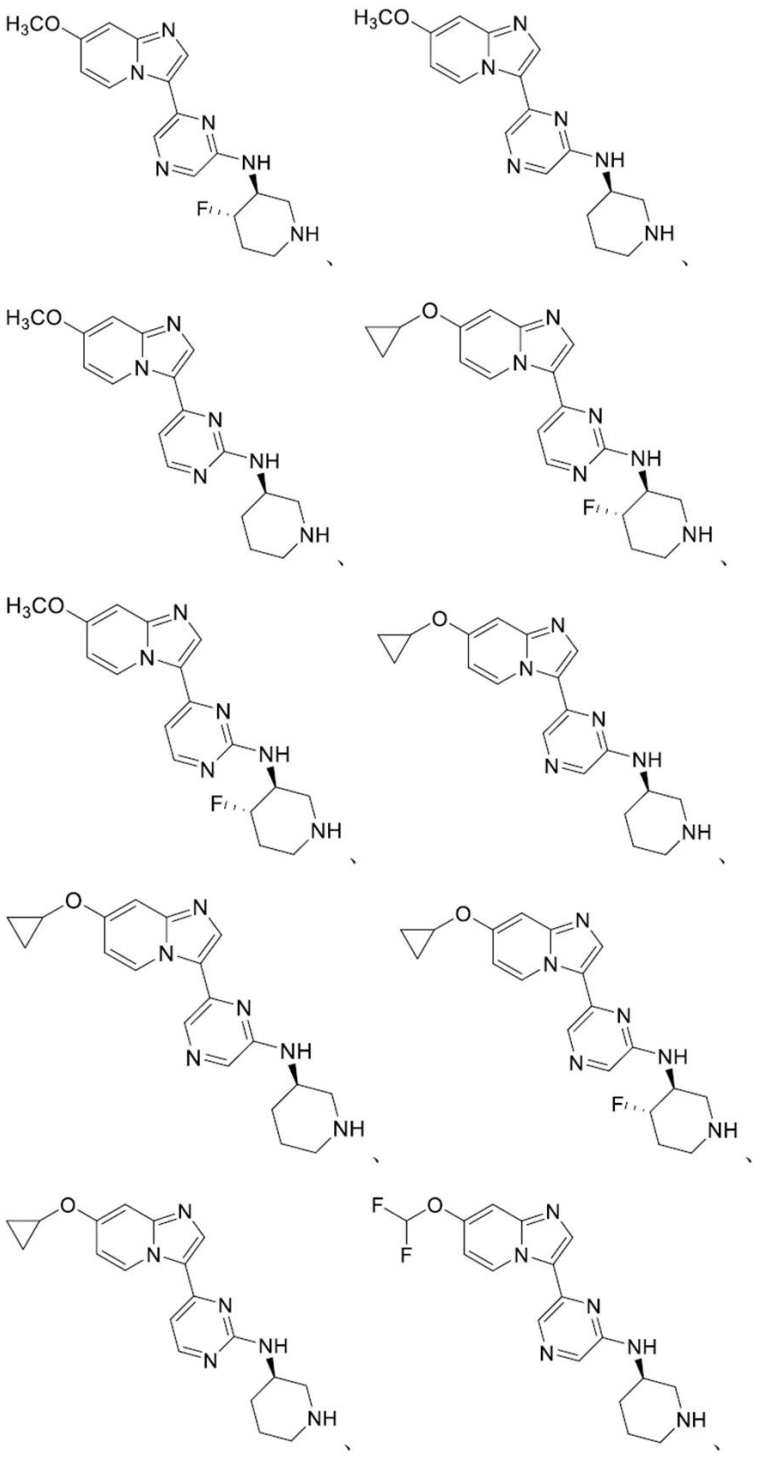


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物は、

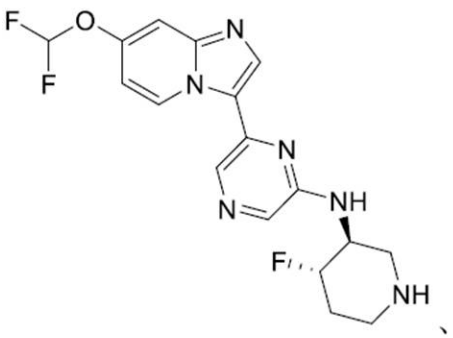
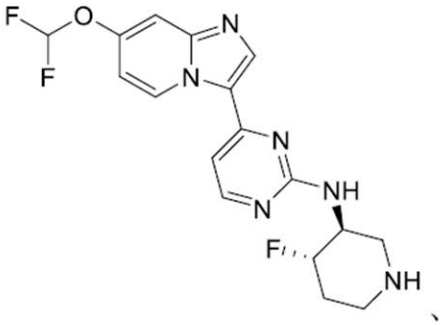
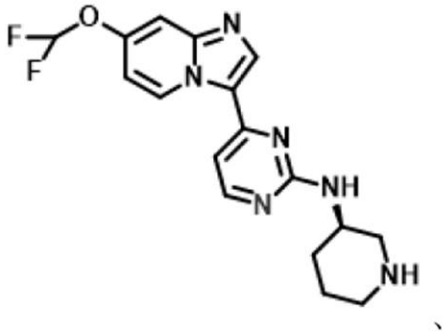
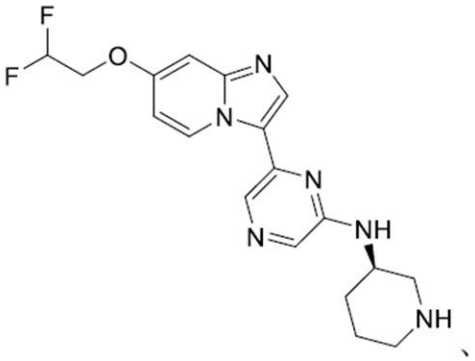
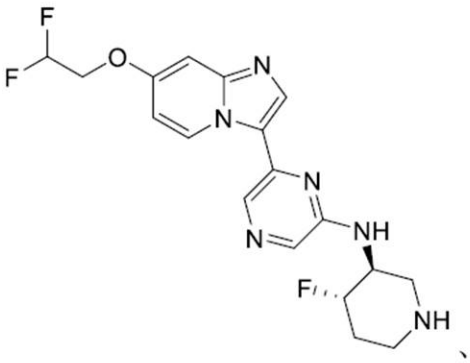
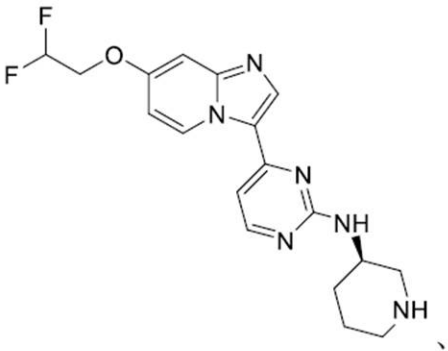
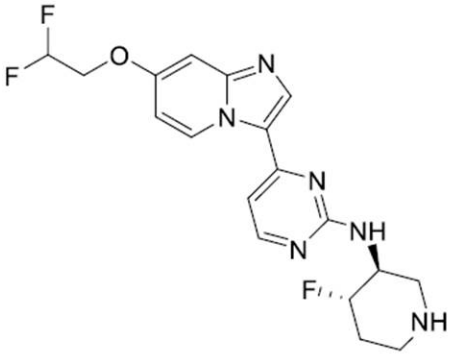
【化２２－１】


、

、

、

、

、

、

【化２２－２】

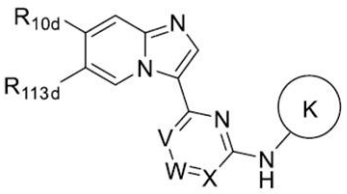


【化２２－３】


、

、

、

、

、

、及び


から選択される。一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｄ）の化合物：

【化２３】

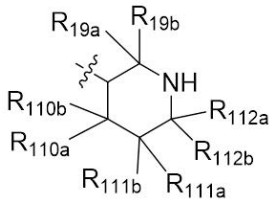

（Ｉｄ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化２４】

は、

【化２５】

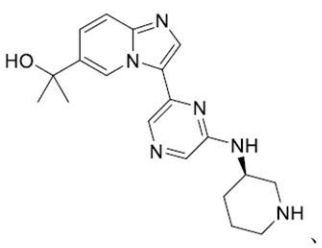
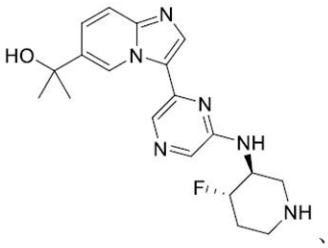
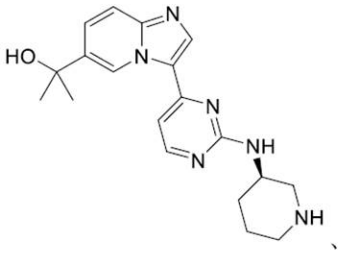
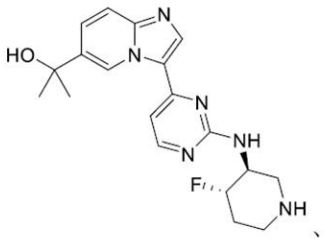
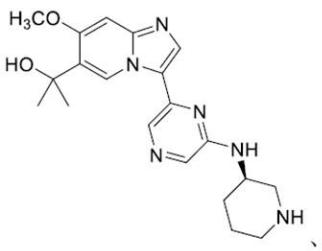
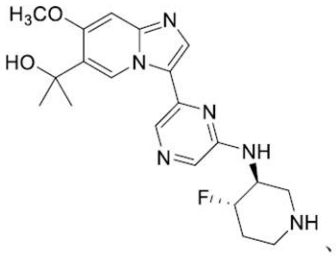
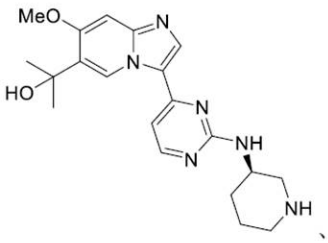
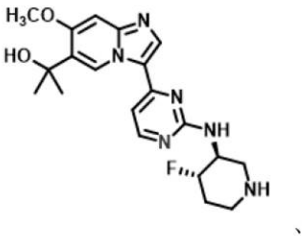


であり、Ｒ１０ｄは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ１１３ｄは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ１８ａ、Ｒ１８ｂ、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、（ｉ）～（ｖ）：（ｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈである、（ｉｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１１０ａが、Ｆである、（ｉｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、（ｉｖ）Ｒ１０ｄが、Ｈ及び－ＯＣＨ３から選択される、（ｖ）Ｒ１１３ｄが、

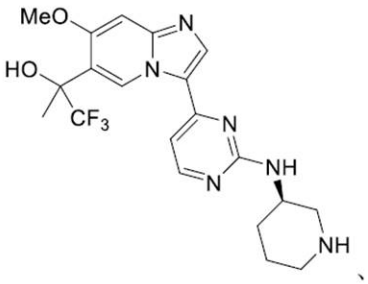
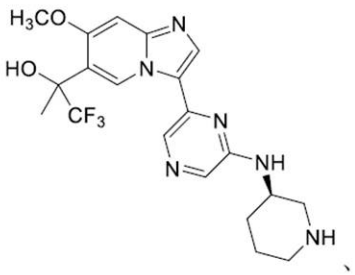
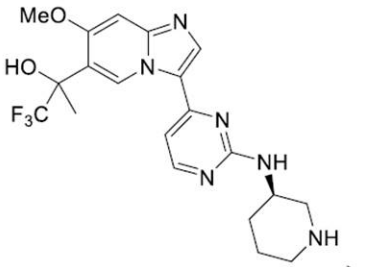
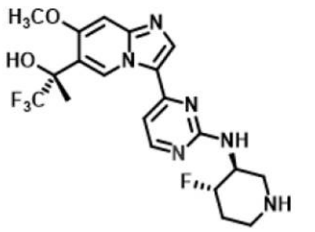
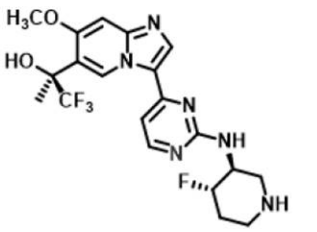
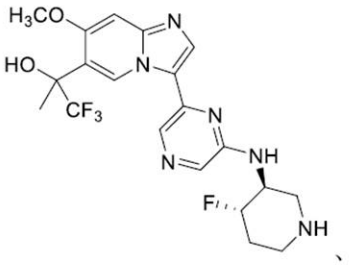
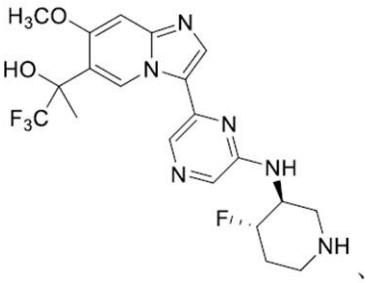
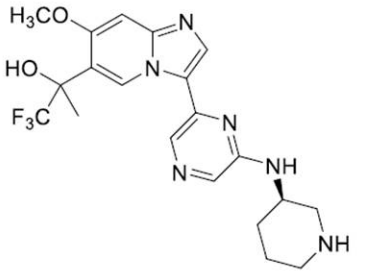
【化２６】

から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物は、

【化２７－１】

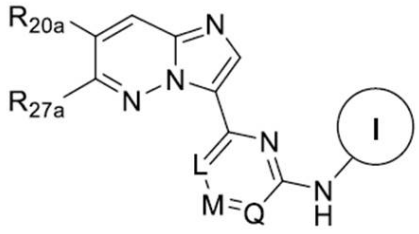









【化２７－２】


、

、

、

、

、

、

、及び


から選択される。一実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩａ）の化合物：

【化２８】

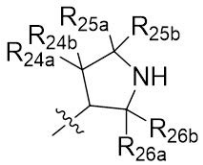

（ＩＩａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｌは、Ｎ又はＣＲ$_{21}$であり、Ｍは、Ｎ又はＣＲ$_{22}$であり、Ｑは、Ｎ又はＣＲ$_{23}$であり、

【化２９】

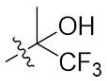
は、

【化３０】



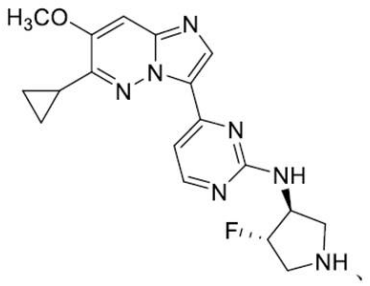
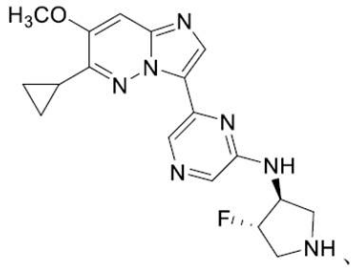
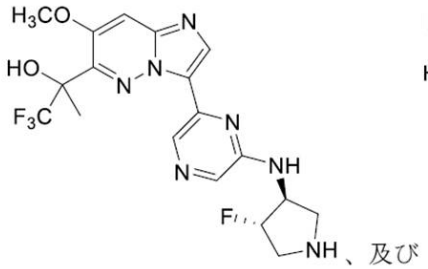
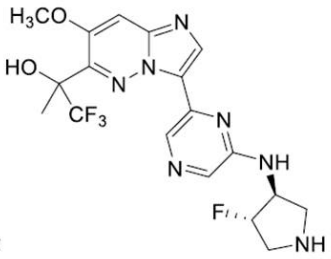
であり、Ｒ２０ａは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ２８ａＲ２８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ２７ａは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ２８ａＲ２８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ２４ａ、Ｒ２４ｂ、Ｒ２５ａ、Ｒ２５ｂ、Ｒ２６ａ、Ｒ２６ｂ、Ｒ２８ａ、及びＲ２８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｌ、Ｍ、又はＱのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、（ｉ）～（ｉｖ）：（ｉ）Ｒ２４ｂ、Ｒ２５ａ、Ｒ２５ｂ、Ｒ２６ａ、及びＲ２６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ２４ａが、Ｆである、（ｉｉ）Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３が、存在する場合、Ｈである、（ｉｉｉ）Ｒ２０ａが、－ＯＣＨ３である、（ｉｖ）Ｒ２７ａが、非置換Ｃ３シクロアルキル及び

【化３１】



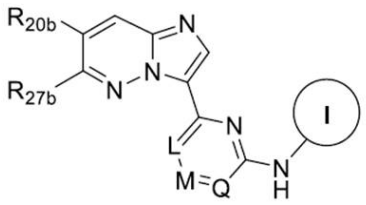
から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物は、

【化３２】


、

、

、及び


から選択される。一実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩｂ）の化合物：

【化３３】

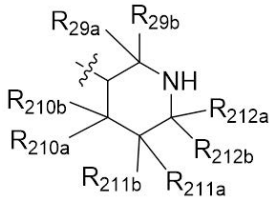

（ＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｌは、Ｎ又はＣＲ$_{21}$であり、Ｍは、Ｎ又はＣＲ$_{22}$であり、Ｑは、Ｎ又はＣＲ$_{23}$であり、

【化３４】

は、

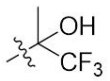
【化３５】



であり、Ｒ$_{20b}$は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{28a}$Ｒ$_{28b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ$_{27b}$は、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{28a}$Ｒ$_{28b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$

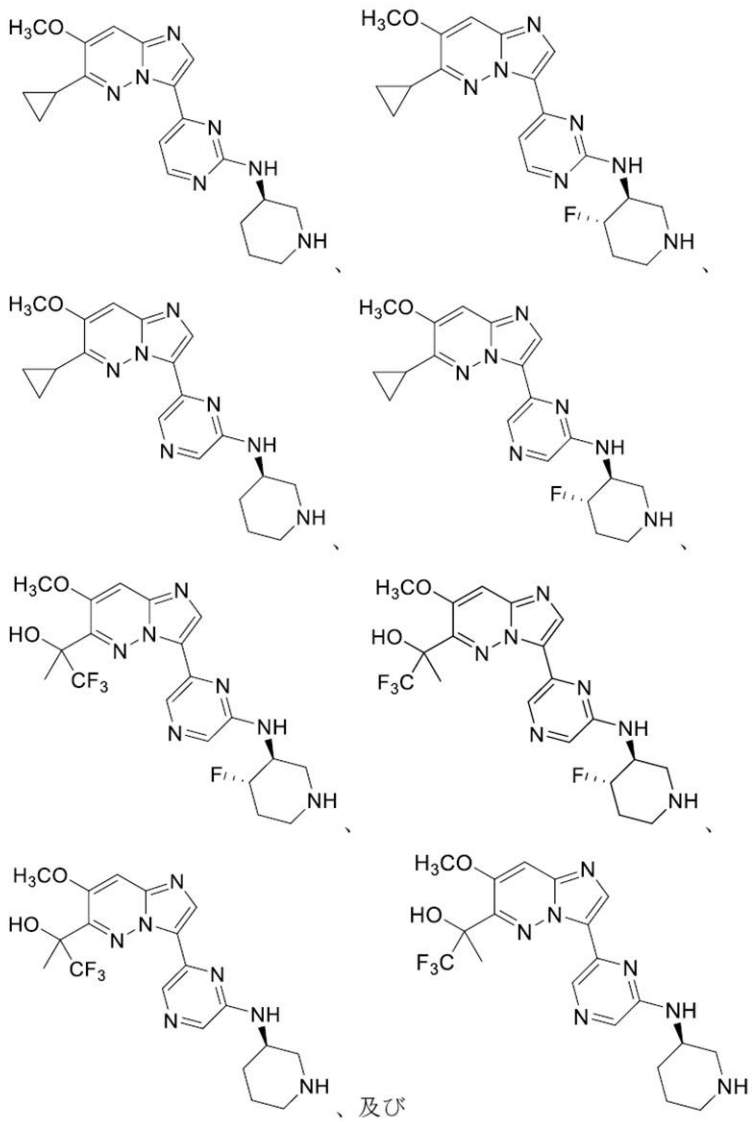
アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ２４ａ、Ｒ２４ｂ、Ｒ２５ａ、Ｒ２５ｂ、Ｒ２６ａ、Ｒ２６ｂ、Ｒ２８ａ、及びＲ２８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｌ、Ｍ、又はＱのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、（ｉ）～（ｖ）：（ｉ）Ｒ２９ａ、Ｒ２９ｂ、Ｒ２１０ａ、Ｒ２１０ｂ、Ｒ２１１ａ、Ｒ２１１ｂ、Ｒ２１２ａ、及びＲ２１２ｂの各々が、Ｈである、（ｉｉ）Ｒ２９ａ、Ｒ２９ｂ、Ｒ２１０ｂ、Ｒ２１１ａ、Ｒ２１１ｂ、Ｒ２１２ａ、及びＲ２１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ２１０ａが、Ｆである、（ｉｉｉ）Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３が、存在する場合、Ｈである、（ｉｖ）Ｒ２０ｂが、－ＯＣＨ３である、（ｖ）Ｒ２７ｂが、非置換Ｃ３シクロアルキル及び

【化３６】



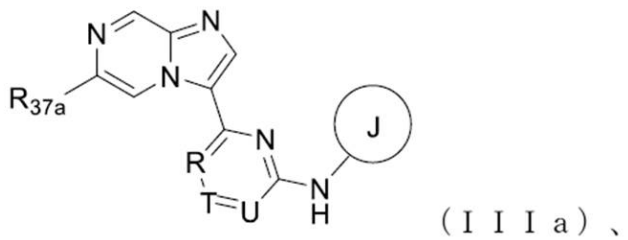
から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物は、

【化３７】



から選択される。一実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩａ）の化合物：

【化３８】



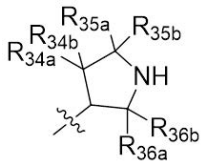
（ＩＩＩａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｒは、Ｎ又はＣＲ３１であり、Ｔは、Ｎ又はＣＲ３２であり、Ｕは、Ｎ又はＣＲ３３であり、

【化３９】

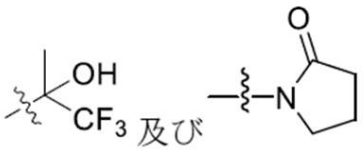
は、

【化４０】



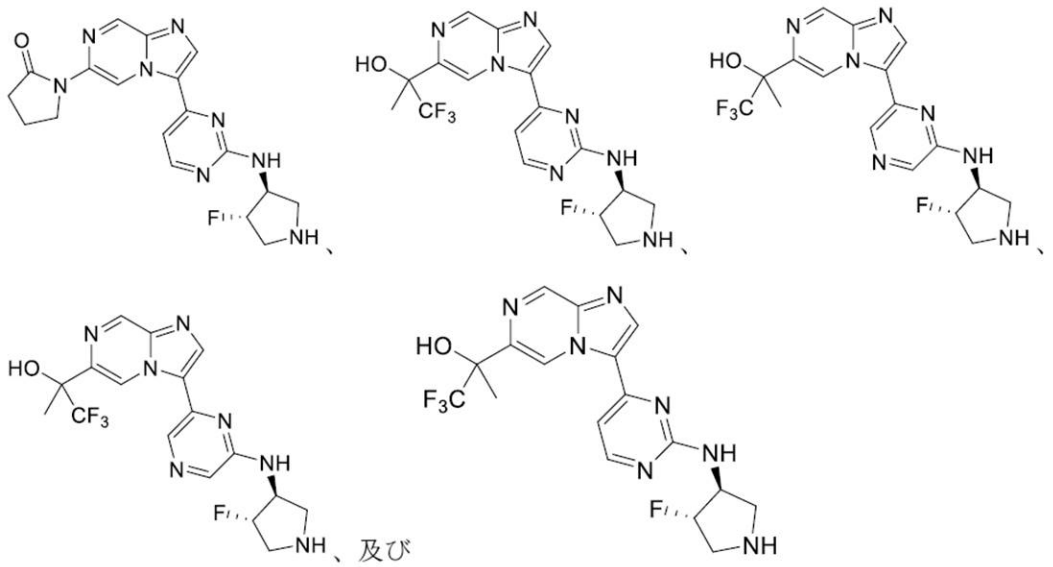
であり、Ｒ３７ａは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３８ａＲ３８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ３４ａ、Ｒ３４ｂ、Ｒ３５ａ、Ｒ３５ｂ、Ｒ３６ａ、Ｒ３６ｂ、Ｒ３８ａ、及びＲ３８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、（ｉ）～（ｉｉｉ）：（ｉ）Ｒ３４ｂ、Ｒ３５ａ、Ｒ３５ｂ、Ｒ３６ａ、及びＲ３６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ３４ａが、Ｆである、（ｉｉ）Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３が、存在する場合、Ｈである、（ｉｉｉ）Ｒ３７ａが、

【化４１】



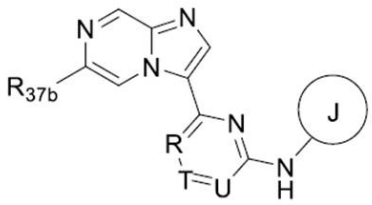
から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物は、

【化４２】



から選択される。一実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩｂ）の化合物：

【化４３】



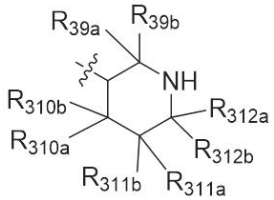
（ＩＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、式中、Ｒは、Ｎ又はＣＲ３１であり、Ｔは、Ｎ又はＣＲ３２であり、Ｕは、Ｎ又はＣＲ３３であり、

【化４４】

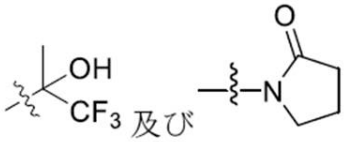
は、

【化４５】



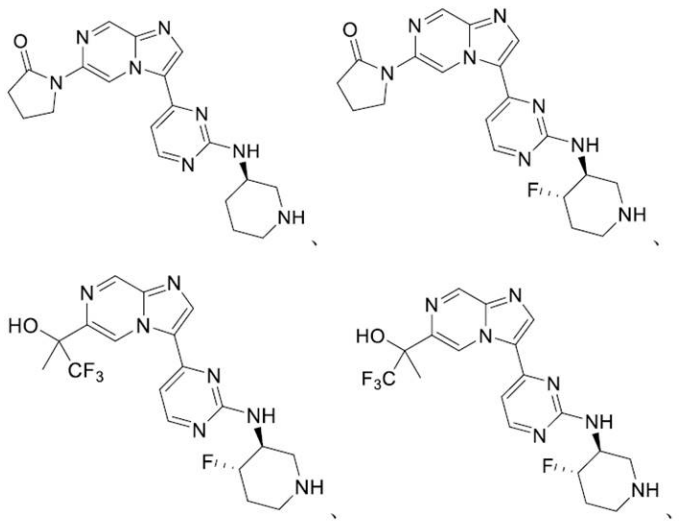
であり、Ｒ３７ｂは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３８ａＲ３８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、Ｒ３８ａ、Ｒ３８ｂ、Ｒ３９ａ、Ｒ３９ｂ、Ｒ３１０ａ、Ｒ３１０ｂ、Ｒ３１１ａ、Ｒ３１１ｂ、Ｒ３１２ａ、及びＲ３１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである。一実施形態では、（ｉ）～（ｉｖ）：（ｉ）Ｒ３９ａ、Ｒ３９ｂ、Ｒ３１０ａ、Ｒ３１０ｂ、Ｒ３１１ａ、Ｒ３１１ｂ、Ｒ３１２ａ、及びＲ３１２ｂの各々が、Ｈである、（ｉｉ）Ｒ３９ａ、Ｒ３９ｂ、Ｒ３１０ｂ、Ｒ３１１ａ、Ｒ３１１ｂ、Ｒ３１２ａ、及びＲ３１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ３１０ａが、Ｆである、（ｉｉｉ）Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３が、存在する場合、Ｈである、（ｉｖ）Ｒ３７ｂが、

【化４６】

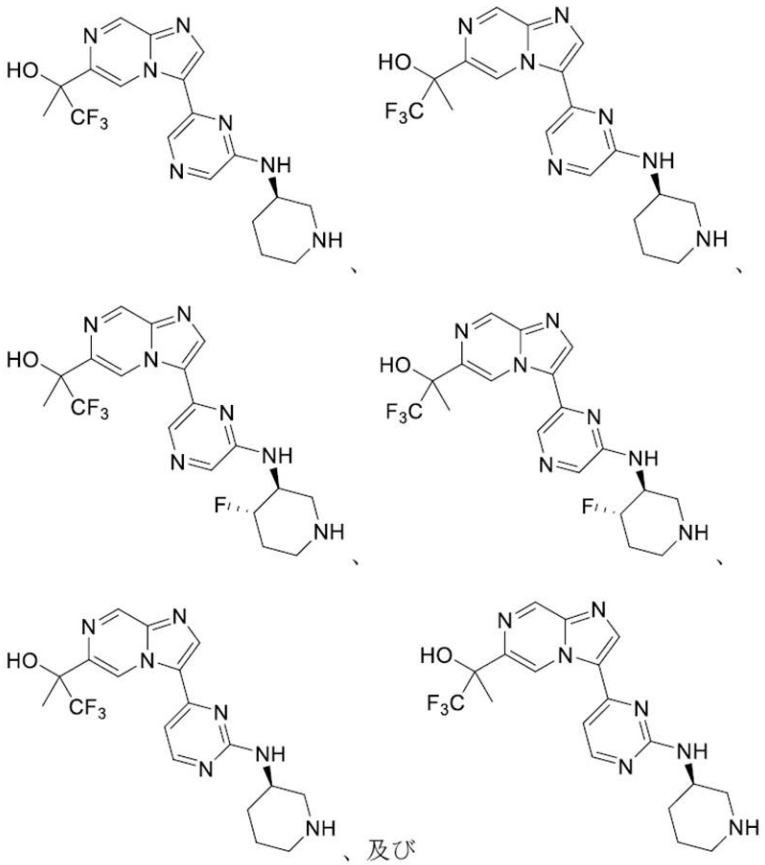


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される。一実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物は、

【化４７－１】



【化４７－２】



から選択される。一実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、又は式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物は、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つの阻害剤である。

一実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、又は式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物は、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つの阻害剤である。

一実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、又は式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物は、ＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４の阻害剤である。一実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、又は式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物は、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３の阻害剤である。一実施形態では、ＦＬＴ３は、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ

３、及び変異ＦＬＴ３から選択される。一実施形態では、変異ＦＬＴ３は、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である。

【００１１】

別の態様では、本開示は、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、又は式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物を含む組成物を提供し、組成物は、処方成分、アジュバント、又は担体を更に含む。一実施形態では、組成物は、化学療法剤、ＢＣＬ２阻害剤、免疫調節剤、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤、アントラサイクリン、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、プリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１又は２（ＩＤＨ１及び／又はＩＤＨ２）阻害剤、抗体－薬物コンジュゲート、ｍＡｂ／免疫療法、Ｐｌｋ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＣＤＫ８阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、ＴＰ５３活性化剤、ＣＥＬＭｏＤ、平滑化受容体アンタゴニスト、ＥＲＫ２／ＭＡＰＫ１又はＥＲＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤を含むＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ステロイド又はグルココルチコイド、ステロイド又はグルココルチコイド受容体調節剤、ＥＺＨ２阻害剤、ヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、アミノペプチダーゼ／ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ阻害剤、ＦＬＴ３／Ａｘｌ／ＡＬＫ阻害剤、ＦＬＴ３／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲ、ＰＫＣ、及び／又はＫＤＲ阻害剤、Ｓｙｋ阻害剤、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＮＥＤＤ８活性化剤、ＭＤＭ２阻害剤、ＰＬＫ１阻害剤、Ａｕｒａ　Ａ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＡｕｒｏｒａＢ／Ｃ／ＶＥＧＦＲ１／２／３／ＦＬＴ３／ＣＳＦ－１Ｒ／Ｋｉｔ／ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ阻害剤、ＡＫＴ１、２、及び／又は３阻害剤、ＡＢＬ１／２／ＳＲＣ／ＥＰＨＡ２／ＬＣＫ／ＹＥＳ１／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲＢ／ＦＹＮ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＢＲＡＦ／ＭＡＰ２Ｋ１／ＭＡＰ２Ｋ２阻害剤、メニン－ＫＭＴ２Ａ／ＭＬＬ阻害剤、並びにマルチキナーゼ阻害剤のうちの１つ以上と組み合わせて使用される。一実施形態では、組成物は、ＢＣＬ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、グルココルチコイド、ＣＤＫ阻害剤、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうちの少なくとも１つと組み合わせて使用される。一実施形態では、ＢＣＬ２阻害剤は、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される。一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ６阻害剤、ＣＤＫ７阻害剤、及び／又はＣＤＫ９阻害剤である。一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブ、ＣＤＫ７阻害剤ＴＨＺ１、並びに／若しくはＣＤＫ９阻害剤ＢＡＹ１２５１１５２及びアツベシクリブ、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される。一実施形態では、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である。

【００１２】

更に別の態様では、本開示は、対象における疾患又は障害を治療する方法を提供し、方法は、治療有効量の式（Ｉ）、式（ＩＩ）、若しくは式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物、又は式（Ｉ）、式（ＩＩ）、若しくは式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物を含む上述の組成物を対象に投与することを含む。一実施形態では、方法は、治療有効量の式（Ｉ）、式（ＩＩ）、又は式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物と、処方成分、アジュバント、又は担体と、を含む組成物を対象に投与することを含む。一実施形態では、疾患又は障害は、インターロイキン－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）阻害及びｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）阻害のうちの少なくとも１つに応答する。一実施形態では、投与は、非経口投与、粘膜投与、静脈内投与、皮下投与、局所投与、皮内投与、経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、又は筋肉内投与を含む。一実施形態では、化合物は、約０．００５ｍｇ／ｋｇ対象体重～約１，０００ｍｇ／ｋｇ対象体重の量で対象に投与される。一実施形態では、疾患又は障害は、造血がんを含む。一実施形態では、疾患又は障害は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び／又は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む

。一実施形態では、疾患又は障害は、リンパ腫、白血病、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＭＹＤ８８変異を有するＤＬＢＣＬ、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫を含む。一実施形態では、疾患又は障害は、多形性膠芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、前立腺がん、肺がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、基底細胞がん、甲状腺がん、扁平上皮がん、神経芽腫、卵巣がん、腎細胞がん、肝細胞がん、結腸がん、膵がん、横紋筋肉腫、髄膜腫、胃がん、神経膠腫、口腔がん、鼻咽頭がん、直腸がん、腹部がん、及び子宮がん、又は過剰活性ＩＲＡＫ１及び／若しくはＩＲＡＫ４によって特徴付けられる１つ以上の炎症性疾患若しくは自己免疫疾患、あるいはそれらの組み合わせから選択される少なくとも１つのがんを含む。一実施形態では、疾患又は障害は、慢性炎症、敗血症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、全身性強皮症、１型糖尿病、又はそれらの組み合わせから選択される１つ以上の炎症性疾患又は自己免疫疾患を含む。一実施形態では、疾患又は障害は、（ｉ）ＭＤＳ、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ、あるいは（ｉｉ）スプライシング因子変異を有するＡＭＬ、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有するＡＭＬ、並びに／又はＡＭＬがＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現するＡＭＬを含む。一実施形態では、スプライシング因子変異を有するＭＤＳは、Ｕ２ＡＦ１又はＳＦ３Ｂ１のスプライシング因子変異を有するＭＤＳを含み、ＡＭＬスプライシング因子変異は、Ｕ２ＡＦ１又はＳＦ３Ｂ１のスプライシング因子変異を有するＡＭＬを含む。一実施形態では、疾患又は障害は、ＤＬＢＣＬを含み、ＤＬＢＣＬは、ＤＬＢＣＬのＬ２６５Ｐ　ＭＹＤ８８変異体（ＡＢＣ）サブタイプ又はＤＬＢＣＬのＳ２１９Ｃ　ＭＹＤ８８変異体（ＧＣＢ）サブタイプを含む。一実施形態では、方法は、化学療法剤、ＢＣＬ２阻害剤、免疫調節剤、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤、アントラサイクリン、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、プリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１又は２（ＩＤＨ１及び／又はＩＤＨ２）阻害剤、抗体－薬物コンジュゲート、ｍＡｂ／免疫療法、Ｐｌｋ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＣＤＫ８阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、ＴＰ５３活性化剤、ＣＥＬＭｏＤ、平滑化受容体アンタゴニスト、ＥＲＫ２／ＭＡＰＫ１又はＥＲＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤を含むＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ステロイド又はグルココルチコイド、ステロイド又はグルココルチコイド受容体調節剤、ＥＺＨ２阻害剤、ヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、アミノペプチダーゼ／ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ阻害剤、ＦＬＴ３／Ａｘｌ／ＡＬＫ阻害剤、ＦＬＴ３／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲ、ＰＫＣ、及び／又はＫＤＲ阻害剤、Ｓｙｋ阻害剤、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＮＥＤＤ８活性化剤、ＭＤＭ２阻害剤、ＰＬＫ１阻害剤、Ａｕｒａ　Ａ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＡｕｒｏｒａＢ／Ｃ／ＶＥＧＦＲ１／２／３／ＦＬＴ３／ＣＳＦ－１Ｒ／Ｋｉｔ／ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ阻害剤、ＡＫＴ１、２、及び／又は３阻害剤、ＡＢＬ１／２／ＳＲＣ／ＥＰＨＡ２／ＬＣＫ／ＹＥＳ１／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲＢ／ＦＹＮ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＢＲＡＦ／ＭＡＰ２Ｋ１／ＭＡＰ２Ｋ２阻害剤、メニン－ＫＭＴ２Ａ／ＭＬＬ阻害剤、並びにマルチキナーゼ阻害剤から選択される１つ以上の追加の療法を対象に投与することを更に含む。一実施形態では、疾患若しくは障害は、ＢＣＬ２阻害、ＢＴＫ阻害、ＣＤＫ阻害、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害のうちの少なくとも１つに応答するか、又は疾患若しくは障害は、抗炎症性グルココルチコイドに感受性である。一実施形態では、追加の療法は、ＢＣＬ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、グルココルチコイド、ＣＤＫ阻害剤、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうちの少なくとも１つである。一実施形態では、ＢＣＬ２阻害剤は、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＢＣＬ２阻害剤

耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、ベネトクラクス耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＢＣＬ２阻害剤耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、疾患又は障害は、ベネトクラクス耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＢＣＬ２阻害剤耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、疾患又は障害は、ベネトクラクス耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＢＣＬ２阻害剤耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、疾患又は障害は、ベネトクラクス耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＢＴＫ阻害剤耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、イブルチニブ耐性疾患又は障害である。一実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、抗炎症性グルココルチコイドに感受性である。一実施形態では、疾患又は障害は、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、又はプレドニゾロン耐性疾患又は障害である。一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブ、ＣＤＫ７阻害剤ＴＨＺ１、並びに／若しくはＣＤＫ９阻害剤ＢＡＹ１２５１１５２及びアツベシクリブ、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、ＣＤＫ阻害剤耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、パルボシクリブ、ＴＨＺ１、ＢＡＹ　１２５１１１５２、又はアツベシクリブ耐性疾患又は障害である。一実施形態では、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、アザシチジン耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＢＣＬ２阻害剤及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、ベネトクラクス及びアザシチジン耐性疾患又は障害である。一実施形態では、ＢＣＬ２阻害剤は、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩であり、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＦＬＴ３阻害剤耐性疾患又は障害である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＦＬＴ３阻害剤耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＦＬＴ３阻害剤耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、疾患又は障害は、ＦＬＴ３阻害剤耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、若しくは式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物、又は式（Ｉ）、式（ＩＩ）、若しくは式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物を含む上述の組成物、及び１つ以上の追加の療法は、１回の投与又は１つの組成物で一緒に投与される。一実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、若しくは式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物、又は式（Ｉ）、式（ＩＩ）、若しくは式（ＩＩＩ）のうちのいずれか１つの化合物を含む上述の組成物、及び１つ以上の追加の療法は、２回以上の投与又は２つ以上の組成物で別々に投与される。一実施形態では、疾患又は障害は、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つを阻害することによって緩和される。一実施形態では、疾患又は障害は、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つを阻害することによって緩和される。一実施形態では、疾患又は障害は、対象におけるＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４を阻害することによって緩和される。一実施形態では、疾患又は障害は、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３を阻害することによって緩和される。一実施形態では、ＦＬＴ３は、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される。一実施形態では、変異ＦＬＴ３は、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である。一実施形態では、化合物又は組成物は、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つを阻害する。一実施形態では、化合物又は組成物は、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つを阻害する。一実

施形態では、化合物又は組成物は、対象におけるＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４を阻害する。一実施形態では、化合物は、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３を阻害する。一実施形態では、ＦＬＴ３は、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される。一実施形態では、変異ＦＬＴ３は、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である。一実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）～（Ｉｄ）、式（ＩＩａ）、式（ＩＩｂ）、式（ＩＩＩａ）、若しくは式（ＩＩＩｂ）のうちのいずれか１つの化合物、又はそれらのうちのいずれか１つの塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩である。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】４８時間でのＭＯＬＭ　１４（Ｄ８３５Ｙ）細胞中のＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイにおけるベネトクラクスとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で１２５ｎＭのベネトクラクスの細胞力価Ｇｌｏ応答を十分に増強する（１０％未満）ための、化合物５０、化合物２４、ＣＧ－８０６、ギルテリチニブヘミフメレート（Ｇｉｌｔｅｒｉｔｉｎｉｂ　ｈｅｍｉｆｕｍｅｒａｔｅ）、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、ベネトクラクスと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、ベネトクラクスと、化合物５０（パネルＣ）又はギルテリチニブヘミフメレート（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ　Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、１２５ｎＭのベネトクラクスの活性を１０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。

【図２】４８時間でのＭＯＬＭ　１４（Ｄ８３５Ｙ）細胞中のＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイにおけるアザシチジンとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で１２５０ｎＭのアザシチジンの細胞力価Ｇｌｏ応答を十分に増強する（１０％未満）ための、化合物５０、化合物２４、ＣＧ－８０６、ギルテリチニブヘミフメレート、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、アザシチジンと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、アザシチジンと、化合物５０（パネルＣ）又はギルテリチニブヘミフメレート（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ　Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、１２５０ｎＭのアザシチジンの活性を１０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。

【図３】４８時間でのＴＨＰ１細胞中のＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイにおけるベネトクラクスとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で１２５０ｎＭのベネトクラクスの細胞力価Ｇｌｏ応答を増強する（３０％未満）ための、ＣＧ－８０６、化合物２４、化合物５０、ギルテリチニブヘミフメレート、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、ベネトクラクスと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、ベネトクラクスと、化合物５０（パネルＣ）又はＣＡ－４９４８（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与

の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ　Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、１２５０ｎＭのベネトクラクスの活性を３０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。

【図４】４８時間でのＴＨＰ１細胞中のＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイにおけるアザシチジンとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で２５００ｎＭのアザシチジンの細胞力価Ｇｌｏ応答を増強する（５０％未満）ための、ＣＧ－８０６、化合物５０、化合物２４、ギルテリチニブヘミフメレート、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、アザシチジンと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、アザシチジンと、化合物５０（パネルＣ）又はＣＡ－４９４８（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ　Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、２５００ｎＭのアザシチジンの活性を５０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

以下の関連出願は、参照によりそれらの全体が、全ての目的で本明細書に組み込まれる。２０１６年１０月２８日に出願された米国特許出願第６２／４１４，０５８号、Ｏｖｅｒｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　Ｕ２ＡＦ１　ａｓ　ａ　Ｇｅｎｅｔｉｃ　Ｐｒｅｄｉｃｔｏｒ　ｏｆ　Ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ＩＲＡＫ、２０１６年１２月２日に出願された米国特許出願第６２／４２９，２８９号、Ｏｖｅｒｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　Ｕ２ＡＦ１　ａｓ　ａ　Ｇｅｎｅｔｉｃ　Ｐｒｅｄｉｃｔｏｒ　ｏｆ　Ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ＩＲＡＫ、２０１７年１０月３０日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０５９０９１号、ＴＲＥＡＴＭＥＮＴ　ＯＦ　ＤＩＳＥＡＳＥＳ　ＡＳＳＯＣＩＡＴＥＤ　ＷＩＴＨ　ＡＣＴＩＶＡＴＥＤ　ＩＲＡＫ、２０１９年４月４日に出願された米国特許出願第１６／３３９，６９２号、ＴＲＥＡＴＭＥＮＴ　ＯＦ　ＤＩＳＥＡＳＥＳ　ＡＳＳＯＣＩＡＴＥＤ　ＷＩＴＨ　ＡＣＴＩＶＡＴＥＤ　ＩＲＡＫ、２０１３年５月２２日に出願された米国特許出願第６１／８２６，２１１号、Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｆｏｒ　ＭＤＳ、２０１４年５月２２日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０３９１５６号、Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｆｏｒ　ＭＤＳ、２０１５年１０月２７日に発行された米国特許第９，１６８，２５７号、Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｆｏｒ　ＭＤＳ、２０１６年１１月２９日に発行された米国特許第９，５０４，７０６号、Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｆｏｒ　ＭＤＳ、２０１８年１月２日に発行された米国特許第９，８５５，２７３号、Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｆｏｒ　ＭＤＳ、２０１９年１１月２６日に発行された米国特許第１０，４８７，３２９号、Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｄ　ａｎｄ　Ｎｅｃｋ　Ｃａｎｃｅｒ、２０１６年８月１７日に出願された米国特許出願第６２／３７５，９６５号、Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　Ｔｒｅａｔｉｎｇ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ，ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　Ｐｒｅｐａｒｉｎｇ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、２０１７年８月１６日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０４７０８８号、Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　Ｔｒｅａｔｉｎｇ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ，ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　Ｐｒｅｐａｒｉｎｇ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、２０１９年２月１９日に出願された米国特許出願第１６／３２６，５７１号、ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ，ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ，ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＴＲＥＡＴＩＮＧ　ＤＩＳＥＡＳＥＳ，ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＰＲＥＰＡＲＩＮＧ　ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ、２０２０年２月２８日に出願された米国特許出願第

１６／８０４，５１８号、ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ，ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ，ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＴＲＥＡＴＩＮＧ ＤＩＳＥＡＳＥＳ，ＡＮＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＰＲＥＰＡＲＩＮＧ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ、２０１９年３月１日に出願された米国特許出願第６２／８１２，９４８号、ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ，ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ，ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＴＲＥＡＴＩＮＧ ＤＩＳＥＡＳＥＳ，ＡＮＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＰＲＥＰＡＲＩＮＧ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ、２０２０年７月３１日に出願された米国特許出願第６３／０５９，８１５号、Ｍｕｌｔｉ－Ｃｙｃｌｉｃ ＩＲＡＫ ａｎｄ ＦＬＴ３ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ｕｓｅｓ Ｔｈｅｒｅｏｆ、２０２１年７月３１日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４４０８９号、Ｍｕｌｔｉ－Ｃｙｃｌｉｃ ＩＲＡＫ ａｎｄ ＦＬＴ３ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ｕｓｅｓ Ｔｈｅｒｅｏｆ、２０２０年１２月１５日に出願された米国特許出願第６３／１２５，６５４号、Ｍｕｌｔｉ－Ｃｙｃｌｉｃ ＩＲＡＫ ａｎｄ ＦＬＴ３ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ｕｓｅｓ Ｔｈｅｒｅｏｆ、２０２０年１２月２３日に出願された米国特許出願第６３／１２９，８９５号、Ｍｕｌｔｉ－Ｃｙｃｌｉｃ ＩＲＡＫ ａｎｄ ＦＬＴ３ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ｕｓｅｓ Ｔｈｅｒｅｏｆ、及び２０２１年１２月３日に出願された米国特許出願第６３／２８５，６６３号、ＩＲＡＫ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｉｅｓ。

【００１５】

一般的な発明の概念を包含する実施形態が、多様な形態を取ってもよいが、本開示が単に例示的であるとみなされるものであり、かつ一般的な発明の概念が、開示された実施形態に限定されることが意図されるものではないという理解の下に、様々な実施形態が本明細書に記載される。

【００１６】

本発明のいくつかの実施形態は、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）を含む。他の実施形態は、本発明の化合物を含む組成物（例えば、医薬組成物）を含む。本発明の更に他の実施形態は、例えば、本発明の化合物を使用して、ある特定の疾患を治療するための組成物を含む。いくつかの実施形態は、投与及び治療するために、（例えば、組成物又は医薬組成物において）本発明の化合物を使用する方法を含む。更なる実施形態は、本発明の化合物を作製するための方法を含む。なお更なる実施形態は、特定の患者が本発明の化合物及び組成物を用いたかかる治療に応答する可能性が高いかどうかを判断するための方法を含む。

【００１７】

別段の記載がない限り、用語は、当業者によって従来の使用に従って理解されるものである。

【００１８】

本明細書で使用される略語は、化学及び生物学の技術分野内でのそれらの従来の意味を有する。本明細書に記載される化学構造及び化学式は、化学技術分野で既知の化学原子価の標準規則に従って構築される。

【００１９】

置換基が、左から右に記述されたそれらの従来の化学式によって指定される場合、それらは、右から左に構造を記述することから生じるであろう化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、－ＣＨ$_2$Ｏ－は、－ＯＣＨ$_2$－と同等である。

【００２０】

本明細書で使用される場合、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）などの化合物に関して、「付着した」という用語は、安定した共有結合を意味し、ある特定の好ましい付着点は、当業者に明らかである。

【００２１】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「アルキル」という用語は、完全飽和、一価不飽和、又は多価不飽和であり得、かつ指定された炭素原子の数（すなわち

、C_1-C_{10}は、１～１０個の炭素を意味する）を有する二価及び多価ラジカルを含むことができる、一価の直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖を意味する。例えば、「C_1-C_7アルキル」又は「C_1-C_4アルキル」という用語は、それぞれ１～７個（例えば、１、２、３、４、５、６、若しくは７個）、又は１～４個（例えば、１、２、３、若しくは４個）の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指す。C_1-C_7アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｓ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、及びｎ－ヘプチルが挙げられるが、これらに限定されない。C_1-C_4アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、及びｔ－ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２２】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「アルケニル」という用語は、１つ以上（例えば、１、２、３、又は４個）の二重結合を含む一価の直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖を意味する。二重結合は、鎖に沿った任意の安定した点で生じ得、炭素－炭素二重結合は、シス又はトランス配置のいずれかを有することができる。例えば、この定義は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、１，５－オクタジエニル、１，４，７－ノナトリエニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロペンチル、ｌ－ペンテニル－３－シクロヘキセニルなどを含むが、これらに限定されない。同様に、「ヘテロアルケニル」は、１つ以上の二重結合を有するヘテロアルキルを指す。アルケニル基の更なる例としては、ビニル、アリル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、及び５－ヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２３】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「アルキニル」という用語は、１つ以上（例えば、１、２、３、又は４個）の三重結合を含み、かつ鎖内に１つ以上（例えば、１、２、３、又は４個）の二重結合を任意選択的に含んでもよい、一価の直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖を意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、１－ヘキシニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、及び５－ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２４】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「アルコキシ」という用語は、酸素原子によって分子の残りの部分に付着した上記のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基のいずれかを意味する（アルキル－Ｏ－）。アルコキシ基の例としては、メトキシ（ＭｅＯ－として示される場合もある）、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ、及びブチルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２５】

「アルキレン」という用語は、それ自体、又は別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$によって例示されるがこれに限定されない、アルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基に由来する二価ラジカルを意味する。典型的には、アルキル（又はアルキレン）基は、１～２４個の炭素原子を有し、１０個以下の炭素原子を有する基が、本明細書に開示される化合物において好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、一般的に８個以下の炭素原子を有する、短鎖のアルキル基又はアルキレン基である。

【００２６】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「シクロアルキル」という用語

は、一価の単環式又は二環式の３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２員炭化水素基を意味する。環は、飽和又は部分不飽和であり得る。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びビシクロアルキル（例えば、［２．２．２］ビシクロオクタン又は［３．３．０］ビシクロオクタンなどのビシクロオクタン、［４．３．０］ビシクロノナンなどのビシクロノナン、及び［４．４．０］ビシクロデカン（デカリン）などのビシクロデカン、又はスピロ化合物）が挙げられるが、これらに限定されない。単環式シクロアルキルについて、環は、芳香族ではない。二環式シクロアルキルについて、一方の環が芳香族である場合、他方は、芳香族ではない。二環式シクロアルキルについて、一方又は両方の環が置換され得る。

【００２７】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体、又は別の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、少なくとも１つの炭素原子並びにＯ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、及びＳからなる群から選択される少なくとも１つのヘテロ原子からなる、安定した直鎖若しくは分岐鎖、又はそれらの組み合わせを意味し、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択的に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化され得る。ヘテロ原子Ｏ、Ｎ、Ｐ、Ｓ、及びＳｉは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、又はアルキル基が分子の残りの部分に付着している位置に配置され得る。例としては、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_3、－CH_2－CH_2－ＮＨ－CH_3、－CH_2－CH_2－Ｎ（CH_3）－CH_3、－CH_2－Ｓ－CH_2－CH_3、－CH_2－CH_2、－Ｓ（Ｏ）－CH_3、－CH_2－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_2$－CH_3、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－CH_3、－Ｓｉ（CH_3）$_3$、－CH_2－ＣＨ＝Ｎ－OCH_3、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（CH_3）－CH_3、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CH_2－CH_3、及び－ＣＮが挙げられるが、これらに限定されない。－CH_2－ＮＨ－OCH_3など、最大２つのヘテロ原子が連続的であり得る。

【００２８】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体、又は別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、－CH_2－CH_2－Ｓ－CH_2－CH_2－及び－CH_2－Ｓ－CH_2－CH_2－ＮＨ－CH_2－によって例示されるがこれらに限定されない、ヘテロアルキルに由来する二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子はまた、鎖末端のいずれか又は両方を占有し得る（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。なお更に、アルキレン連結基及びヘテロアルキレン連結基について、連結基の配向は、連結基の式が記述される方向によって暗示されない。例えば、式－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－は、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－及び－－Ｒ’Ｃ（Ｏ）$_2$－の両方を表す。上述のように、ヘテロアルキル基は、本明細書で使用される場合、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＯＲ’、－ＳＲ’、及び／又は－SO_2Ｒ’など、ヘテロ原子を通して分子の残りの部分に付着している基を含む。「ヘテロアルキル」が挙げられ、続いて、－ＮＲ’Ｒ’’などの特定のヘテロアルキル基が挙げられる場合、ヘテロアルキル及び－ＮＲ’Ｒ’’という用語は、冗長ではなく、又は互いに排他的でもないことが理解されるであろう。むしろ、特定のヘテロアルキル基が、明確にするために挙げられる。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、－ＮＲ’Ｒ’’などの特定のヘテロアルキル基を除外すると本明細書で解釈されるべきではない。

【００２９】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、一価Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、又はＩを意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むよう意図される。例えば、「ハロ（C_1－C_4）アルキル」という用語は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル、３－ブロモプロピルなどを含むが、これらに限定されない。

【００３０】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「アリール」という用語は、一

価の単環式又は二環式の５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２員芳香族炭化水素基を意味し、また、一緒に縮合される（すなわち、縮合環アリール）、又は共有結合される単一の環又は複数の環（好ましくは１～３個の環）であり得る、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味する。縮合環アリールは、縮合環のうちの少なくとも１つがアリール環である、一緒に縮合された複数の環を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、トリル、及びキシリルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式であるアリールについて、一方又は両方の環が置換され得る。

【００３１】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「ヘテロアリール」という用語は、一価の単環式又は二環式の５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２員炭化水素基を意味し、ここで、１、２、３、４、５、又は６個の炭素原子は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子から独立して選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、単環式又は二環式の環系は、芳香族である。ヘテロアリール基（又は環）は、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含有することができ、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択的に酸化されており、窒素原子は、任意選択的に四級化されている。したがって、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、縮合環のうちの少なくとも１つがヘテロ芳香族環である、一緒に縮合された複数の環）を含む。５，６－縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合された２つの環を指し、一方の環は、５員を有し、他方の環は、６員を有し、少なくとも１つの環は、ヘテロアリール環である。同様に、６，６－縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合された２つの環を指し、一方の環は、６員を有し、他方の環は、６員を有し、少なくとも１つの環は、ヘテロアリール環である。また、６，５－縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合された２つの環を指し、一方の環は、６員を有し、他方の環は、５員を有し、少なくとも１つの環は、ヘテロアリール環である。ヘテロアリール基は、炭素又はヘテロ原子を通して分子の残りの部分に付着し得る。ヘテロアリール基の例としては、チエニル（又はチオフェニル）、フリル、インドリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアキソリル、キノリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－Ｍｅ－ピラゾール－４－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、３，５－ジメチルイソキサゾリル、１Ｈ－ピロール－３－イル、３，５－ジ－Ｍｅ－ピラゾリル、及び１Ｈ－ピラゾール－４－イルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリールについて、一方の環がアリールである場合、他方は、ヘテロアリールである。二環式ヘテロアリールについて、一方又は両方の環が、１つ以上のヘテロ原子を有することができる。二環式ヘテロアリールについて、一方又は両方の環が置換され得る。

【００３２】

「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、それぞれアリール及びヘテロアリールに由来する二価ラジカルを意味する。したがって、「アリール」という用語は、安定した共有結合を形成することができる任意の環位置で共有結合した非置換、一置換、二置換、又は三置換の単環式、多環式のビアリール及び複素環式芳香族基を表すことができ、ある特定の好ましい付着点は、当業者に明らかである（例えば、３－インドリル、４－イミダゾリル）。アリール置換基は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメチル、Ｃ$_{1-16}$アルキル、アリールＣ$_{1-16}$アルキル、Ｃ$_{0-16}$アルキルオキシＣ$_{0-16}$アルキル、アリールＣ$_{0-16}$アルキルオキシＣ$_{0-16}$アルキル、Ｃ$_{0-16}$アルキルチオＣ$_{0-16}$アルキル、アリールＣ$_{0-16}$アルキルチオＣ$_{0-16}$アルキル、Ｃ$_{0-16}$アルキルアミノＣ$_{0-16}$アルキル、アリールＣ$_{0-16}$アルキルアミノＣ$_{0-16}$アルキル、ジ（アリールＣ$_{1-16}$アルキル）アミノＣ$_{0-16}$アルキル、Ｃ$_{1-16}$アルキルカルボニルＣ$_{0-16}$アルキル、アリールＣ$_{1-16}$アルキルカルボニルＣ$_{0-16}$アルキル、Ｃ$_{1-16}$アルキルカルボキシＣ$_{0-16}$アルキル、アリールＣ$_{1-16}$アルキルカルボキシＣ$_{0-16}$アルキル、Ｃ$_{1-16}$アルキルカルボニルアミノＣ$_{0-16}$アルキル、アリールＣ$_{1-16}$アルキルカルボニルアミノＣ$_{0-16}$アルキル、－Ｃ$_{0-16}$アルキルＣＯＯＲ$_4$、－Ｃ$_{0-16}$アルキルＣＯＮＲ$_5$Ｒ$_6$からなる群

から選択され、式中、R_4、R_5、及びR_6は、独立して、水素、C_1－C_{11}アルキル、アリールC_0－C_{11}アルキルから選択されるか、又はR_5及びR_6は、それらが付着している窒素と一緒になって、１つのC_{1-16}アルキル、アリールC_0－C_{16}アルキル、又はC_0－Cl$_{16}$アルキルアリール置換基を有するか、又は有しないで、３～８個の炭素原子を含有する環系を形成する。アリールとしては、ピラゾリル及びトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３３】

簡潔にするために、「アリール」という用語は、他の用語（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）と組み合わせて使用される場合、上記に定義されるアリール環及びヘテロアリール環の両方を含む。したがって、「アリールアルキル」、「アラルキル」などの用語は、アリール基がアルキル基に付着しているラジカル（例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど）を含むよう意図され、炭素原子（例えば、メチレン基）が、例えば、酸素原子（例えば、フェノキシメチル、２－ピリジルオキシメチル、３－（１－ナフチルオキシ）プロピルなど）、又は硫黄原子によって置き換えられているアルキル基を含む。したがって、「アリールアルキル」などの用語（例えば、（４－ヒドロキシフェニル）エチル、（２－アミノナフチル）ヘキシル、ピリジルシクロペンチル）は、示される数の炭素原子を有する上記に定義されるアルキル基を通して付着した上記に定義されるアリール基を表す。

【００３４】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それら自体、又は他の用語と組み合わせて、「ヘテロシクリル」とも称され、別段の記載がない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状型を意味する。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル、３－シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」という用語は、一価の単環式又は二環式の５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２員炭化水素を意味し、ここで、１、２、３、４、５、又は６個の炭素原子は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子から独立して選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、単環式又は二環式の環系は、芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルについて、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りの部分に付着している位置を占有することができる。ヘテロシクロアルキルの例としては、１－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジル）、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－モルホリニル、３－モルホリニル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロチエン－２－イル、テトラヒドロチエン－３－イル、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル、テトラヒドロピラン、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピロリジン－３－イル、又はピロリジン－４－イル）、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、又はピペラジン－４－イル）、ピペリジニル（例えば、ピペラディン－１－イル、ピペラディン－２－イル、ピペラディン－３－イル、又はピペラディン－４－イル）、及びモルホリニル（例えば、モルホリン－１－イル、モルホリン－２－イル、モルホリン－３－イル、又はモルホリン－４－イル）が挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロシクリルについて、一方の環が芳香族（例えば、単環式アリール又はヘテロアリール）である場合、他方の環は、芳香族ではない。二環式ヘテロシクリルについて、一方又は両方の環が、１つ以上のヘテロ原子を有することができる。二環式ヘテロシクリルについて、一方又は両方の環が置換され得るなどである。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルに由来する二価ラジカルを意味する。

【００３５】

本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「ヘテロ原子」という用語は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子から選択される原子を意味する。

【００３６】
本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」という用語は、一価の－ＯＨ基を意味する。
【００３７】
「アシル」という用語は、別段の記載がない限り、－Ｃ（Ｏ）Ｒを意味し、式中、Ｒは、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。
【００３８】
本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合している酸素を意味する。
【００３９】
本明細書で使用される場合、「アルキルスルホニル」という用語は、式－Ｓ（$Ｏ_2$）－Ｒ’を有する部分を意味し、式中、Ｒ’は、上記に定義されるアルキル基である。Ｒ’は、指定された数の炭素を有することができる（例えば、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキルスルホニル）。
【００４０】
「カルボニルオキシ」という用語は、酸素架橋を通して付着したカルボニル基を表す。
【００４１】
上記の定義では、当業者に明らかであるように、安定した化学実体が形成される限りにおいて、「アルキル」及び「アルケニル」という用語は、互換的に使用され得る。
【００４２】
「リンカー」という用語は、置換基の間に介在する付着基を指す。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミド（－ＣＯＮＨ－$Ｒ^n$若しくは－ＮＨＣＯ－$Ｒ^n$）、チオアミド（－ＣＳＮＨ－$Ｒ^n$若しくは－ＮＨＣＳ－$Ｒ^n$）、カルボキシル（－$ＣＯ_2$－$Ｒ^n$若しくは－ＯＣＯ$Ｒ^n$）、カルボニル（－ＣＯ－$Ｒ^n$）、尿素（－ＮＨＣＯＮＨ－$Ｒ^n$）、チオ尿素（－ＮＨＣＳＮＨ－$Ｒ^n$）、スルホンアミド（－ＮＨ$ＳＯ_2$－$Ｒ^n$若しくは－$ＳＯ_2$ＮＨ－$Ｒ^n$）、エーテル（－Ｏ－$Ｒ^n$）、スルホニル（－$ＳＯ_2$－$Ｒ^n$）、スルホキシル（－ＳＯ－$Ｒ^n$）、カルバモイル（－ＮＨ$ＣＯ_2$－$Ｒ^n$又は－ＯＣＯＮＨ－$Ｒ^n$）、又はアミノ（－ＮＨ$Ｒ^n$）連結部分を含む。
【００４３】
上記の用語の各々（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」など）は、指示されたラジカルの置換及び非置換の両方の形態を含む。各タイプのラジカルに対する好ましい置換基が、本明細書に提供される。
【００４４】
本明細書で使用される場合（別段の指定がない限り）、「置換された」という用語（例えば、置換アルキルにおけるような）は、（１つ以上の水素原子を有する）化学基の１つ以上の水素原子が、指定された選択肢から選択される１つ以上の非水素置換基によって置き換えられ得ることを意味する。置き換えは、１つ以上の位置で生じ得る。「任意選択的に置換された」という用語は、（１つ以上の水素原子を有する）化学基の１つ以上の水素原子が置換され得るが、置換される必要はないことを意味する。
【００４５】
本明細書で使用される場合、「置換基」とは、以下の部分から選択される基であってもよく、好ましくは、そうである非水素置換基を意味する：
（Ａ）－$ＮＨ_2$、－ＳＨ、－ＣＮ、－$ＣＦ_3$、－$ＮＯ_2$、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－$ＣＯ_2$Ｈ）、ニトロ（－$ＮＯ_2$）、－Ｎ（$ＣＨ_3$）$_2$、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－$ＳＯ_3$Ｈ）、ＣＯ$ＮＨ_2$、－ＣＯＮ（$ＣＨ_3$）$_2$、非置換$Ｃ_1$－$Ｃ_7$アルキル、非置換$Ｃ_1$－$Ｃ_7$ヘテロアルキル、非置換$Ｃ_1$－$Ｃ_7$ペルフルオロアルキル、非置換$Ｃ_1$－$Ｃ_7$アルコキシ、非置換$Ｃ_1$－$Ｃ_7$ハロアルコキシ、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、並びに

（Ｂ）以下から選択される少なくとも１つの置換基で置換された、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ペルフルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール：

（ｉ）－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_3$Ｈ）、ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヘテロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ペルフルオロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルコキシ、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、並びに

（ｉｉ）以下から選択される少なくとも１つの置換基で置換された、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ペルフルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール：

（ａ）－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_3$Ｈ）、ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヘテロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ペルフルオロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルコキシ、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、並びに

（ｂ）以下から選択される少なくとも１つの置換基で置換された、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ペルフルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール：－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_3$Ｈ）、ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ヘテロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ペルフルオロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルコキシ、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール。

【００４６】

「サイズ制限された置換基（ｓｉｚｅ－ｌｉｍｉｔｅｄ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ）」又は「サイズ制限された置換基（ｓｉｚｅ－ｌｉｍｉｔｅｄ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ　ｇｒｏｕｐ）」とは、本明細書で使用される場合、例えば、置換基について上述した置換基の全てから選択される基を意味し、ここで、各置換又は非置換アルキルは、置換又は非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{20}$アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは、置換又は非置換２～２０員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは、置換又は非置換Ｃ$_4$－Ｃ$_8$シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、置換又は非置換４～８員ヘテロシクロアルキルである。

【００４７】

「低級置換基（ｌｏｗｅｒ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ）」又は「低級置換基（ｌｏｗｅｒ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ　ｇｒｏｕｐ）」とは、本明細書で使用される場合、例えば、置換基について上述した置換基の全てから選択される基を意味し、ここで、各置換又は非置換アルキルは、置換又は非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは、置換又は非置換２～８員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは、置換又は非置換Ｃ$_5$－Ｃ$_7$シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、置換又は非置換５～７員ヘテロシクロアルキルである。

【００４８】

数値の文脈で使用される「約」という用語は、別段の明示的な指示がない限り、その数値の＋／－１０％の範囲を示す。

【００４９】

本発明の一部の化合物は、１つ以上のキラル中心を有することができ、１つ以上のキラル中心のうちのいずれかについて、光学的に活性かつラセミの形態で存在することができ、かつその形態で単離され得る。一部の化合物は、多型を示し得る。本発明の化合物（例えば、式Ｉ）は、任意の光学的に活性なラセミ体、立体異性体形態、多型、又はそれらの混合物を包含する。キラル中心が化学構造中のその配置（すなわち、Ｒ又はＳ）の表示を提供しない場合、それはＲ、Ｓ、又はラセミ体を表すとみなされるべきである。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「試料」という用語は、対象又は患者から得られた試料を包含する。試料は、任意の生体組織又は生体液のものであり得る。そのような試料としては、痰、唾液、頬側試料、口腔試料、血液、血清、粘液、血漿、尿、血液細胞（例えば、白血球）、循環細胞（例えば、血中の幹細胞若しくは内皮細胞）、組織、コア針若しくは細針生検試料、細胞含有体液、浮遊核酸、尿、便、腹水、及び胸膜液、涙液、又はそれらからの細胞が挙げられるが、これらに限定されない。試料はまた、組織学的目的で採取された凍結切片若しくは固定切片、又は顕微解剖細胞若しくはその細胞外部分などの組織の切片を含み得る。分析される試料は、吸引若しくはパンチ切除によって、又は生検若しくは切除された細胞材料をもたらす任意の他の外科手術方法によって得られた組織生検からの組織材料であり得る。かかる試料は、対象又は患者から得られた細胞を含み得る。いくつかの実施形態では、試料は、例えば、血液流体、血清、粘液、血漿、リンパ、腹水、婦人科管、又は尿を含むが、これらの流体に限定されない体液である。いくつかの実施形態では、試料は、例えば、生理食塩水ブクブクうがい（ｓｗｉｓｈ）、頬側こすり取り、頬側スワブなどの非侵襲的な試料であり得る。

【００５１】

本明細書で使用される場合、血液は、例えば、血漿、血清、全血、血液溶解物などを含み得る。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「評価すること」という用語は、任意の形態の測定を含み、要素が存在するかどうかを判断することを含む。「決定すること」、「測定すること」、「評価すること（ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ）」、「評価すること（ａｓｓｅｓｓｉｎｇ）」、「分析すること」、及び「アッセイすること」という用語は、互換的に使用され得、定量的及び／又は定性的な決定を含み得る。

【００５３】

本明細書で使用される場合、あるタイプのがんに関して「監視すること」という用語は、そのタイプのがんの重症度若しくは程度を決定する、又は死亡のリスク及び／若しくは確率に基づいてそのタイプのがんを階層化する方法又はプロセスを指す。いくつかの実施形態では、監視することは、患者に投与される治療の治療有効性を決定する方法又はプロセスに関する。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「転帰」は、研究された転帰を指し得る。いくつかの実施形態では、“転帰」は、所与の分析期間にわたる生存／死亡率を指し得る。例えば、「転帰」は、１か月、３か月、６か月、１年、５年、又は１０年以上にわたる生存／死亡率を指し得る。いくつかの実施形態では、不良な転帰のリスクの増加は、療法が不十分な有効性を有したことを示し、不良な転帰のリスクの低減は、療法が良好な有効性を有したことを示す。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「高リスク臨床試験」という用語は、試験薬が「最低限以上のリスク」（治験審査委員会又はＩＲＢによって使用される用語によって定義される）を有するものを指す。いくつかの実施形態では、高リスク臨床試験は、治験である。

【００５６】
本明細書で使用される場合、「低リスク臨床試験」という用語は、試験薬が「最低限のリスク」（ＩＲＢによって使用される用語によって定義される）を有するものを指す。いくつかの実施形態では、低リスク臨床試験は、治験ではないものである。いくつかの実施形態では、低リスク臨床試験は、モニター又は臨床診療プロセスの使用を伴うものである。いくつかの実施形態では、低リスク臨床試験は、観察臨床試験である。
【００５７】
本明細書で使用される場合、「調節された」若しくは「調節」、又は「制御された」若しくは「制御」、及び「差次的に制御された」という用語は、特定の使用の文脈から別段の指定がないか、又は明らかではない限り、上方制御（すなわち、例えば、作動又は増強による活性化又は刺激）及び下方制御（すなわち、例えば、拮抗、減少、又は阻害による阻害又は抑制）の両方を指し得る。
【００５８】
本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物界の任意の好適な（例えば、治療可能な）メンバーを指す。方法では、対象は、哺乳動物あることが好ましい。方法では、対象は、ヒト患者であることが好ましい。方法では、対象は、哺乳動物の小児患者であってもよい。方法では、小児患者が、１８歳未満の哺乳動物（例えば、好ましくはヒト）患者である一方で、成人患者は、１８歳以上である。
【００５９】
本明細書で使用される場合、「治療すること」という用語（及び「治療」、「治療すること」、「治療する」などのその変化形）は、別段の記載がない限り、その最も広い文脈で考慮されるべきであり、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を得ることを指す。具体的には、例えば、「治療すること」という用語は、動物が完全回復まで治療されることを必ずしも暗示しないか、又は必要としない場合がある。したがって、「治療すること」には、症状の改善、状態に関連する症状若しくは影響からの軽減、状態の重症度の減少、又は症状の予防、予防的な改善、又は別の方法で特定の状態を発症するリスクの低減が含まれる。いくつかの態様では、「治療すること」は、予防を必要としないか、又は含まない場合がある。本明細書で使用される場合、動物を「治療すること」への言及には、予防的処置及び治療的処置が含まれるが、これらに限定されない。効果は、疾患若しくはその症状を完全に若しくは部分的に予防する観点から予防的であり得、かつ／又は疾患及び／若しくは疾患に起因する有害作用に対する部分的若しくは完全な治癒の観点から治療的であり得る。本明細書で使用される場合、「治療」は、対象における、好ましくは哺乳動物における（例えば、ヒトにおける）疾患の任意の治療を包含し、（ａ）その疾患にかかりやすい可能性があるが、まだそれを有すると診断されていない対象において疾患が生じるのを予防すること、（ｂ）その疾患を阻害すること、すなわち、その発生を停止すること、並びに（ｃ）疾患を軽減すること、すなわち、疾患の退縮若しくは除去を引き起こすこと、及び／又は１つ以上の疾患症状を軽減すること、のうちの１つ以上を含み得る。制御不全のＩＲＡＫ発現又は制御不全（例えば、超活性）のＩＲＡＫ媒介性シグナル伝達経路を特徴とする状態又は障害など、方法の特定の態様では、治療は、かかる発現又はシグナル伝達を低減することであってもよく、又は低減を含んでもよい。「治療」はまた、疾患又は状態が存在しない場合でも、薬理学的効果を提供するために、薬剤の送達又は療法の投与を包含することができる。本明細書に記載される組成物（例えば、医薬組成物）のうちのいずれかを使用して、好適な対象を治療することができる。
【００６０】
「治療有効量」とは、所望の効果及び／又は有益な効果を達成するために有効な量を意味する。有効量は、１回以上の投与で投与され得る。方法では、治療有効量は、適応症を治療するのに適切な量である。適応症を治療することとは、例えば、疾患進行を緩和する、改善する、安定化する、逆転する、減速させる、若しくは遅延させること、生活の質を高めること、又は寿命を延長することのうちの１つ以上など、任意の望ましい効果を達成することを意味する。かかる達成は、腫瘍サイズ若しくは血球数の測定、又は任意の他の

好適な測定などの任意の好適な方法によって測定され得る。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「マーカー」又は「バイオマーカー」という用語は、例えば、核酸、ペプチド、タンパク質、ホルモンなどの生物学的分子を指し、その存在又は濃度を検出し、疾患状態などの既知の状態と相関させることができる。これはまた、その発現パターンが、健康な状態又は疾患状態における予測、予後、若しくは診断プロセスの一部として利用され得るか、又は代替的に、有用な治療若しくは予防療法を特定するための方法で使用され得る、差次的に発現された遺伝子を指すために使用され得る。

【００６２】

本明細書で使用される場合、ｍＲＮＡ「アイソフォーム」は、特定のｍＲＮＡ又は遺伝子の代替転写物である。この用語は、プレｍＲＮＡ、未成熟ｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ、開裂若しくは別の方法で切断された、短縮された、又は異常なｍＲＮＡ、修飾ｍＲＮＡ（例えば、任意の残基修飾、キャッピングバリアント、ポリアデニル化バリアントなどを含有する）などを含む。

【００６３】

「抗体」又は「抗体ペプチド」は、特異的結合についてインタクトな抗体と競合するインタクトな抗体又はその結合断片を指し、この定義はまた、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を包含する。結合断片は、組換えＤＮＡ技術によって、又はインタクトな抗体の酵素的若しくは化学的切断によって産生される。結合断片としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）2、Ｆｖ、及び一本鎖抗体が挙げられる。「二重特異性」又は「二官能性」抗体以外の抗体は、その結合部位の各々が同一であると理解される。抗体は、例えば、過剰抗体が、対抗受容体に結合した受容体の量を少なくとも約２０％、４０％、６０％、又は８０％、より一般的には約８５％超（インビトロ競合結合アッセイで測定される場合）低減するとき、受容体の対抗受容体への接着を実質的に阻害する。

【００６４】

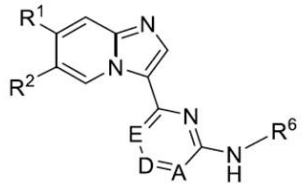
本明細書に記載される本発明の実施形態は、本発明の化合物（例えば、式（ＩＩ）及び式（ＩＩＩ）の化合物などの式（Ｉ）の化合物）を含む。他の実施形態は、本発明の化合物を含む組成物（例えば、医薬組成物）を含む。本発明の更に他の実施形態は、例えば、本発明の化合物を使用して、ある特定の疾患を治療するための組成物（例えば、医薬組成物）を含む。いくつかの実施形態は、投与及び（例えば、がん又は血液障害などの疾患を）治療するために、（例えば、組成物又は医薬組成物において）本発明の化合物を使用する方法を含む。いくつかの実施形態は、患者が特定の治療に適しているか、又は特定の治療に好ましく応答する可能性が高いかどうかを判断する方法を含む。更なる実施形態は、本発明の化合物を作製するための方法を含む。本発明の追加の実施形態も本明細書で考察される。

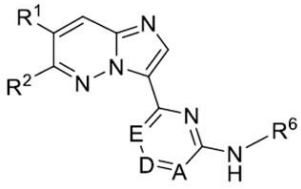
【００６５】

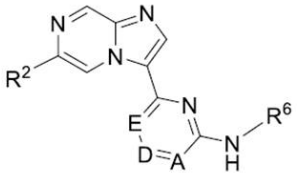
医薬組成物を含む化合物及び組成物

一態様では、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、若しくは（ＩＩＩ）の化合物：

【化４８】


（Ｉ）


（ＩＩ）


（ＩＩＩ）

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、若しくは誘導体に関する。一実施形態では、化合物は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物の薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、又は誘導体である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物のエステルではなく、溶媒和物ではなく、プロドラッグではない。

【００６６】

一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＡは、Ｎ及びＣＲ^{5}から選択される。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＤは、Ｎ及びＣＲ^{4}から選択される。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＥは、Ｎ及びＣＲ^{3}から選択される。一実施形態では、Ａ、Ｄ、又はＥのうちの１つは、Ｎである。別の実施形態では、Ａは、ＣＲ^{5}であり、Ｄは、ＣＲ^{4}であり、Ｅは、ＣＲ^{3}である。

【００６７】

例示的な実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、アミド、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、アミド、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_{2}$）、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_{3}$Ｈ）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ペルフルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されている。

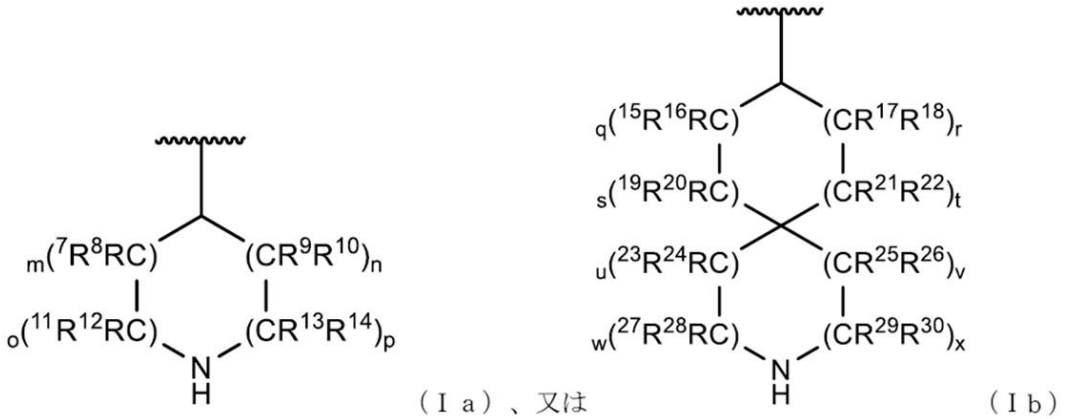
【００６８】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、アミド、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_1－C_7ヘテロアルキル、C_1－C_7アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールであり得、アミド、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_2－C_6アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、ニトロ（－NO_2）、－NH_2、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－SO_3H）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ヘテロアルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ペルフルオロアルキル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1－C_7アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されており、R^2は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、アミノ、－Ｏ－アリール、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_1－C_7アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロ縮合シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールであり得、アミノ、－Ｏ－アリール、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_1－C_7ヘテロアルキル、C_1－C_7アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、ニトロ（－NO_2）、－NH_2、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－SO_3H）、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ヘテロアルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ペルフルオロアルキル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロ縮合シクロアルキル、アリール、縮合環アリール、ヘテロアリール、縮合環ヘテロアリール、又はシクロアルキルで置換されているC_1－C_7アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されており、R^3、R^4、及びR^5は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_1－C_7アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールであり得、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_1－C_7アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、ニトロ（－NO_2）、－NH_2、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－SO_3H）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ハロアルキル、C_1－C_7ペルフルオロアルキル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1－C_7アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されている。

【００６９】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{6}は、

【化４９】



（Ｉａ）、又は （Ｉｂ）

であり得、

【００７０】

式（Ｉａ）のＲ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールであり得、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{23}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、Ｒ^{27}、Ｒ^{29}、Ｒ^{29}、及びＲ^{30}は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールであり得、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、ｍ、ｎ、ｏ、ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、ｔ、ｕ、ｖ、ｗ、及びｘは、０、１、２、３、４、又は５であり得、ｑ＋ｒ＋ｓ＋ｔは、少なくとも１であり、ｕ＋ｖ＋ｗ＋ｘは、少なくとも１である。

【００７１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ベンジル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、又はシクロアルキルであり、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、又はシクロアルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルキルで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃｌ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであり、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルは、１つ以上のＦ、－ＯＨ、メチル、又はＣＦ$_{3}$で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈではない。

【００７２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{2}は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｏ－アリール、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、

C_2-C_7アルキニル、C_1-C_7アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、縮合環アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールであり、Ｏ－アリール、アミノ、C_1-C_7アルキル、C_2-C_7アルケニル、C_2-C_7アルキニル、C_2-C_6アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、縮合環アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、縮合環アリール、縮合環ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、C_1-C_7アルキル、C_1-C_7ハロアルキル、C_1-C_7ペルフルオロアルキル、C_1-C_7アルコキシ、C_1-C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1-C_7アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｏ－アリール、アミノ、C_1-C_7アルキル、C_1-C_7アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、縮合環アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールであり、Ｏ－アリール、アミノ、C_1-C_7アルキル、C_2-C_7アルケニル、C_2-C_7アルキニル、C_2-C_6アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、C_1-C_7アルキル、C_1-C_7ハロアルキル、C_1-C_7ペルフルオロアルキル、C_1-C_7アルコキシ、C_1-C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1-C_7アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｃｌ、ヒドロキシ、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＰｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、非置換C_1-C_7アルキル、置換アミノ、置換C_1-C_7アルキル、置換シクロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、置換ピラゾリル、置換縮合環ヘテロアリール、又は非置換縮合環ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈではない。

【００７３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のR^3は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、C_1-C_7アルキル、又はC_1-C_7アルコキシであり、C_1-C_7アルキル、又はC_2-C_6アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_3$Ｈ）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、C_1-C_7アルキル、C_1-C_7ペルフルオロアルキル、C_1-C_7アルコキシ、C_1-C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1-C_7アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、メチル、－ＣＦ$_3$、又はメトキシである。

【００７４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のR^4は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、C_1-C_7アルキル、又はC_1-C_7アルコキシであり、C_1-C_7アルキル、又はC_2-C_6アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_3$Ｈ）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、C_1-C_7アルキル、C_1-C_7ペルフルオロアルキル、C_1-C_7アルコキシ、C_1-C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1-C_7アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、

－ＣＮ、メチル、－ＣＦ$_3$、又はメトキシである。

【００７５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、又はＣ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシであり、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、又はＣ$_2$－Ｃ$_6$アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_3$Ｈ）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ペルフルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているＣ$_1$－Ｃ$_7$アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、メチル、－ＣＦ$_3$、又はメトキシである。

【００７６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{4}は、メチル又は－ＣＦ$_3$であり、Ｒ^{3}及びＲ^{5}のうちの少なくとも１つは、Ｈ又はハロゲンである。

【００７７】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}付着炭素にキラル中心がある。いくつかの実施形態では、キラル中心は、Ｒキラル中心、Ｓキラル中心、又はラセミ体である。ある特定の実施形態では、キラル中心は、以下の結合

【化５０】

によって表され得る。当業者によって理解されるように、式（Ｉ）に従った化合物の他の位置でキラル中心が可能である場合、示される直鎖結合はまた、

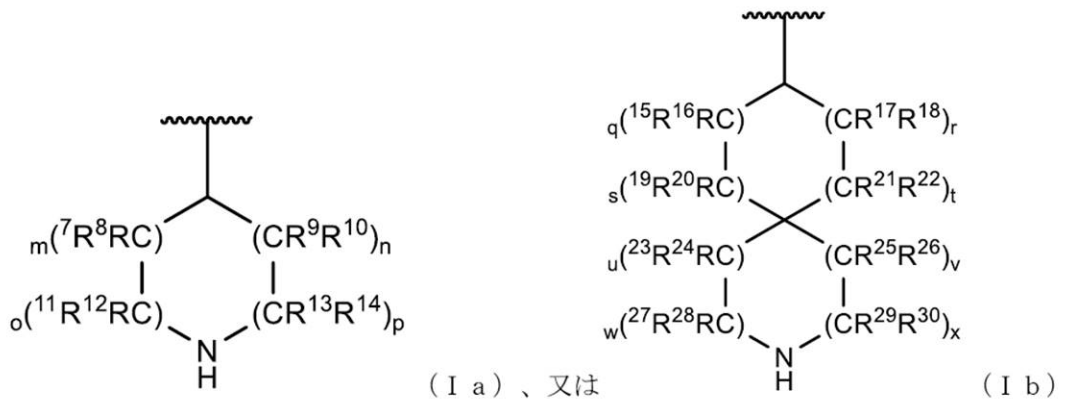
【化５１】

であり得る。

【００７８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{6}は、

【化５２】



（Ｉａ）、又は （Ｉｂ）

である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、（Ｉａ）のＲ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^1

^{3}、R^{14}は、独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_1－C_7アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{31}R^{32}$、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_2－C_6アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、ニトロ（－NO_2）、－NH_2、－$N(CH_3)_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－SO_3H）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ペルフルオロアルキル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1－C_7アルキルで任意選択的に置換されており、ただし、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、及びR^{14}のうちの少なくとも１つが、Ｈではないことを条件とする。いくつかの実施形態では、（Ｉｂ）のR^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}、及びR^{30}は、独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_1－C_7アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、C_1－C_7アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_2－C_6アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－CO_2H）、ニトロ（－NO_2）、－NH_2、－$N(CH_3)_2$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－SO_3H）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、C_1－C_7アルキル、C_1－C_7ペルフルオロアルキル、C_1－C_7アルコキシ、C_1－C_7ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているC_1－C_7アルキルで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ｍ、ｎ、ｏ、ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、ｔ、ｕ、ｖ、ｗ、及びｘは、独立して、０、１、２、３、４、又は５から選択され、ｑ＋ｒ＋ｓ＋ｔは、少なくとも１であり、ｕ＋ｖ＋ｗ＋ｘは、少なくとも１である。

【００８０】

一実施形態では、（Ｉａ）のR^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、及びR^{14}のうちの少なくとも１つは、Ｈではない。別の実施形態では、（Ｉａ）のR^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、及びR^{14}の各々は、存在する場合、Ｈである。

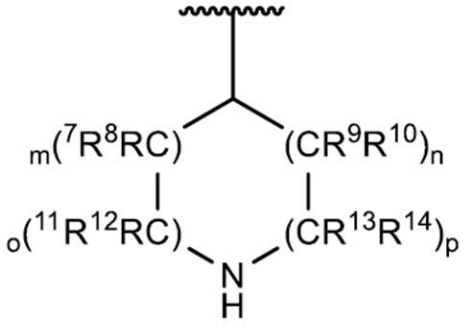
【００８１】

一実施形態では、（Ｉａ）のR^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}、及びR^{30}のうちの少なくとも１つは、Ｈではない。別の実施形態では、（Ｉａ）のR^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}、及びR^{30}の各々は、存在する場合、Ｈである。

【００８２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のR^{6}は、

【化５３】



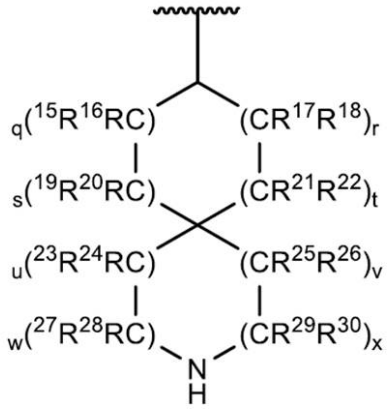
（Ｉａ）

である。

【００８３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）のＲ^{6}は、

【化５４】



（Ｉｂ）

である。

【００８４】

いくつかの実施形態では、（Ｉａ）のＲ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_{2}$Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ$_{2}$）、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ$_{3}$Ｈ）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ペルフルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルで任意選択的に置換されており、ただし、（Ｉａ）のＲ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}のうちの少なくとも１つは、Ｈではない。別の実施形態では、（Ｉａ）のＲ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}の各々は、Ｈである。いくつかの実施形態では、（Ｉｂ）のＲ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ

２３、Ｒ２４、Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ２７、Ｒ２９、Ｒ２９、及びＲ３０は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ２Ｈ）、Ｃ１－Ｃ７アルキル、Ｃ２－Ｃ７アルケニル、Ｃ２－Ｃ７アルキニル、Ｃ１－Ｃ７アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ２Ｈ）、Ｃ１－Ｃ７アルキル、Ｃ２－Ｃ７アルケニル、Ｃ２－Ｃ７アルキニル、Ｃ２－Ｃ６アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ２Ｈ）、ニトロ（－ＮＯ２）、－ＮＨ２、－Ｎ（ＣＨ３）２、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、スルホ（－ＳＯ３Ｈ）、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－ＣＯ－モルホリン－４－イル、－ＣＯＮＨ２、－ＣＯＮ（ＣＨ３）２、Ｃ１－Ｃ７アルキル、Ｃ１－Ｃ７ペルフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ７アルコキシ、Ｃ１－Ｃ７ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されているＣ１－Ｃ７アルキルで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ｍ、ｎ、ｏ、ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、ｔ、ｕ、ｖ、ｗ、及びｘは、独立して、０、１、２、３、４、又は５から選択され、ｑ＋ｒ＋ｓ＋ｔは、少なくとも１であり、ｕ＋ｖ＋ｗ＋ｘは、少なくとも１である。

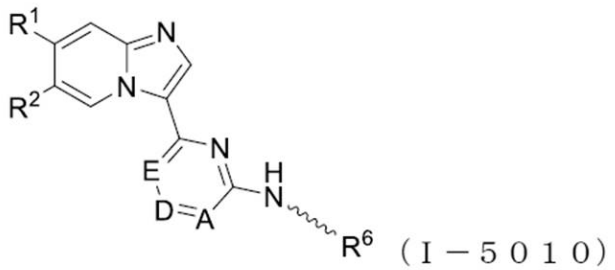
【００８５】

一実施形態では、Ｒ３１及びＲ３２の各々は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルは各々、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されている。

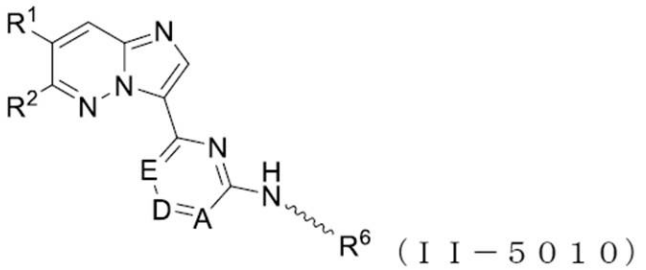
【００８６】

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－５０１０）、（ＩＩ－５０１０）、又は（ＩＩＩ－５０１０）の化合物

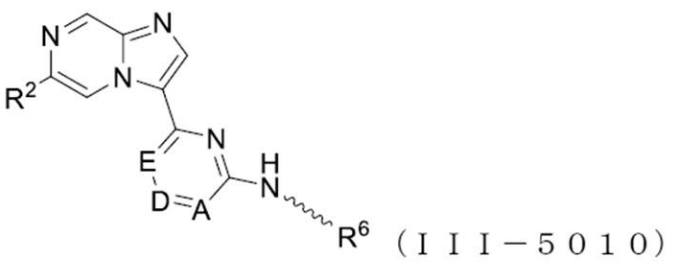
【化５５】



（Ｉ－５０１０）

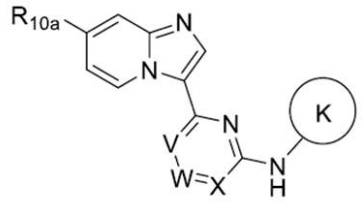


（ＩＩ－５０１０）



（ＩＩＩ－５０１０）

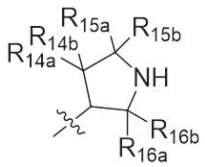
であり、
式中、Ａ、Ｄ、Ｅ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{6}は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＩＩ）に定義されるとおりである。
【００８７】
式（Ｉａ）
一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）の化合物：
【化５６】



（Ｉａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、
式中、
Ｖは、Ｎ又はＣＲ$_{11}$であり、
Ｗは、Ｎ又はＣＲ$_{12}$であり、
Ｘは、Ｎ又はＣＲ$_{13}$であり、
【化５７】

は、
【化５８】



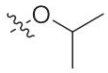
であり、
Ｒ$_{10a}$は、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{18a}$Ｒ$_{18b}$から選択され、式中、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、及びＲ$_{13}$は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{14a}$、Ｒ$_{14b}$、Ｒ$_{15a}$、Ｒ$_{15b}$、Ｒ$_{16a}$、Ｒ$_{16b}$、Ｒ$_{18a}$、及びＲ$_{18b}$は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシから選択され、式中、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである。
【００８８】
一実施形態では、式（Ｉａ）のＲ$_{14a}$、Ｒ$_{14b}$、Ｒ$_{15a}$、Ｒ$_{15b}$、Ｒ$_{16a}$、及びＲ$_{16b}$のうちの１つ以上は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシから選択される。一実施形態では、Ｒ$_{15a}$、Ｒ$_{15b}$、Ｒ$_{16a}$、及びＲ$_{16b}$の各々は、Ｈであり、Ｒ$_{14a}$及び

／又はＲ１４ｂは、ハロゲンである。一実施形態では、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々は、Ｈであり、Ｒ１４ａ及び／又はＲ１４ｂは、Ｆである。一実施形態では、Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々は、Ｈであり、Ｒ１４ａは、Ｆである。

【００８９】

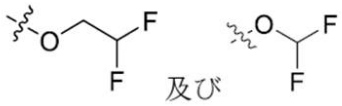
一実施形態では、式（Ｉａ）のＲ１０ａは、非置換Ｃ１－Ｃ６アルコキシである。一実施形態では、Ｒ１０ａは、－ＯＣＨ３及び

【化５９】



から選択される。一実施形態では、Ｒ１０ａは、非置換－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）である。一実施形態では、Ｒ１０ａは、非置換－Ｏ－（Ｃ３シクロアルキル）である。別の実施形態では、Ｒ１０ａは、１つ以上のハロゲンで置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシである。一実施形態では、Ｒ１０ａは、

【化６０】

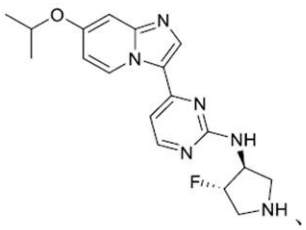
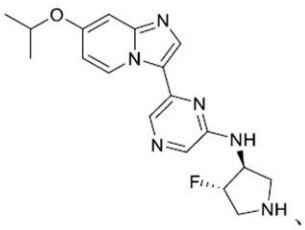
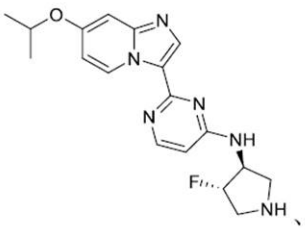
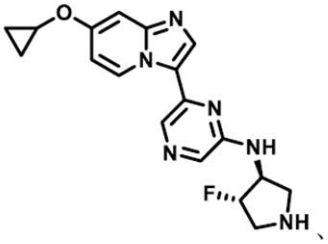
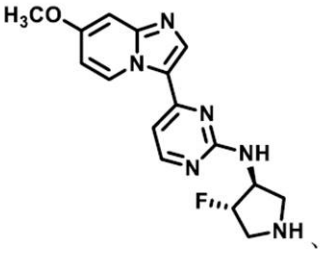
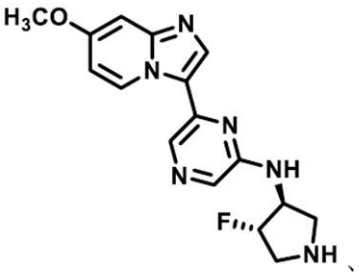
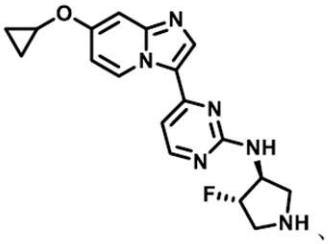
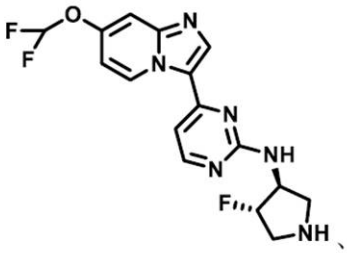
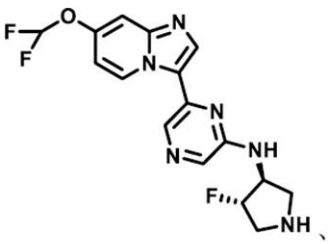
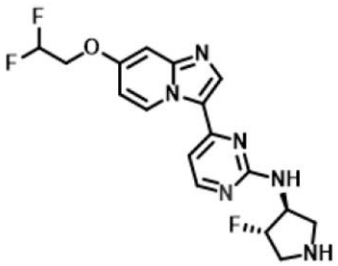
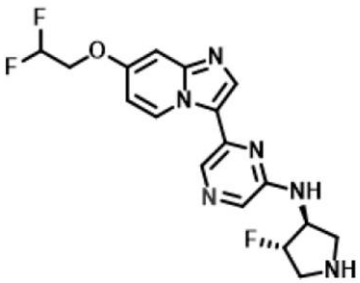


から選択される。

【００９０】

一実施形態では、式（Ｉａ）の化合物は、

【化６１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、及び

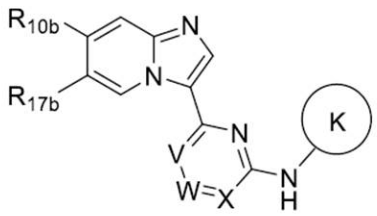
から選択される。

【００９１】

式（Ｉｂ）

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｂ）の化合物：

【化６２】


（Ｉｂ）、

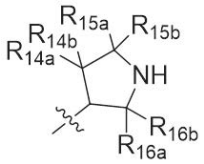
又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、
Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、
【化６３】

は、
【化６４】



であり、
Ｒ１０ｂは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ１７ｂは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、
Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、Ｒ１６ｂ、Ｒ１８ａ、及びＲ１８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである。
【００９２】
一実施形態では、式（Ｉｂ）のＲ１４ａ、Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂのうちの１つ以上は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される。一実施形態では、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々は、Ｈであり、Ｒ１４ａ及び／又はＲ１４ｂは、ハロゲンである。一実施形態では、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々は、Ｈであり、Ｒ１４ａ及び／又はＲ１４ｂは、Ｆである。一実施形態では、Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々は、Ｈであり、Ｒ１４ａは、Ｆである。
【００９３】
一実施形態では、Ｒ１０ｂは、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ１０ｂは、非置換Ｃ１－Ｃ６アルコキシである。一実施形態では、Ｒ１０ｂは、－ＯＣＨ３である。
【００９４】
一実施形態では、Ｒ１７ｂは、１つの－ＯＨ及び／又はハロゲンで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。一実施形態では、Ｒ１７ｂは、

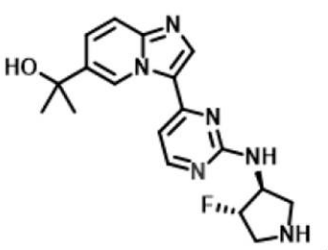
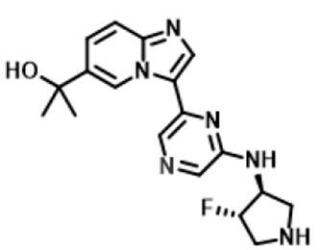
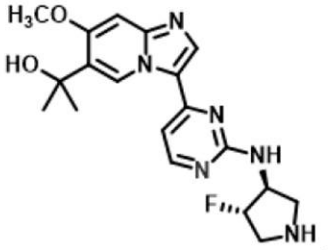
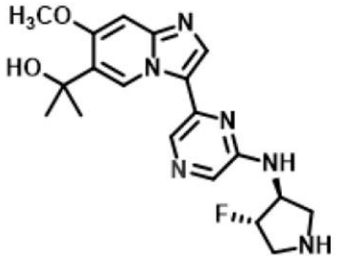
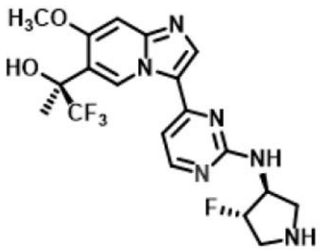
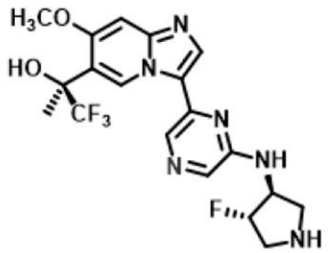
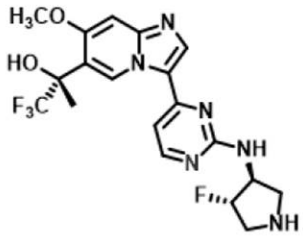
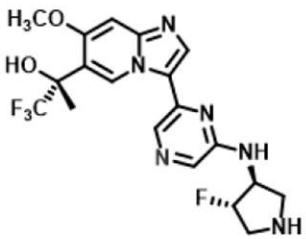
【化６５】

から選択される。

【００９５】

一実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物は、

【化６６】


、

、

、

、

、

、

、及び


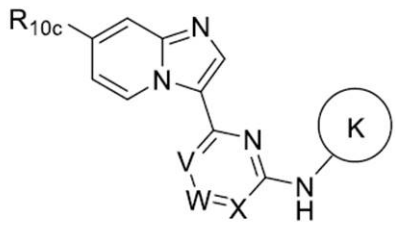
から選択される。

【００９６】

式Ｉｃ

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｃ）の化合物：

【化６７】



（Ｉｃ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

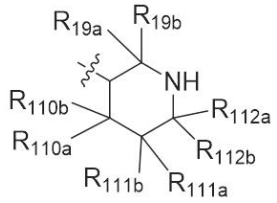
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化６８】

は、

【化６９】



であり、

Ｒ１０ｃは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ１８ａ、Ｒ１８ｂ、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである。

【００９７】

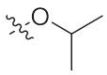
一実施形態では、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々は、Ｈである。別の実施形態では、１つ以上のＲ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシから選択される。一実施形態では、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々は、Ｈであり、Ｒ１１０ａ及び／又はＲ１１０ｂは、ハロゲンである。一実施形態では、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々は、Ｈであり、Ｒ１１０ａ及び／又はＲ

１１０ｂは、Ｆである。一実施形態では、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、Ｈであり、Ｒ１１０ａは、Ｆである。

【００９８】

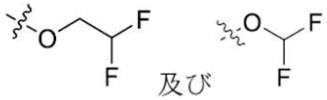
一実施形態では、式（Ｉｃ）のＲ１０ｃは、非置換Ｃ１－Ｃ６アルコキシである。一実施形態では、Ｒ１０ｃは、－ＯＣＨ３及び

【化７０】



から選択される。一実施形態では、Ｒ１０ｃは、非置換－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）である。一実施形態では、Ｒ１０ｃは、非置換－Ｏ－（Ｃ３シクロアルキル）である。別の実施形態では、Ｒ１０ｃは、１つ以上のハロゲンで置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシである。一実施形態では、Ｒ１０ｃは、

【化７１】

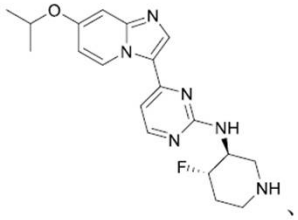
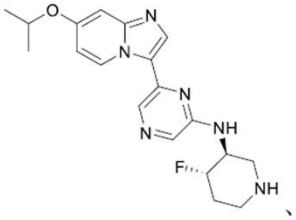
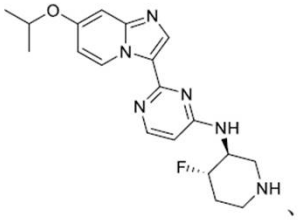
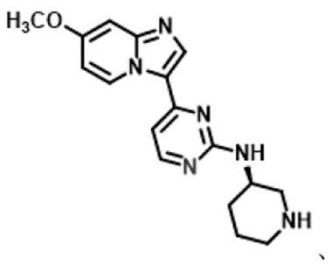
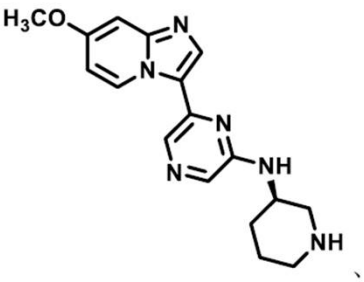
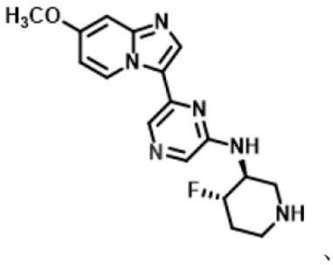
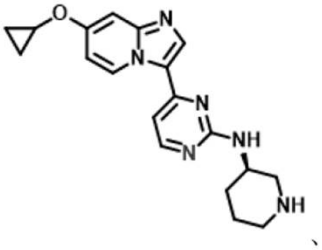
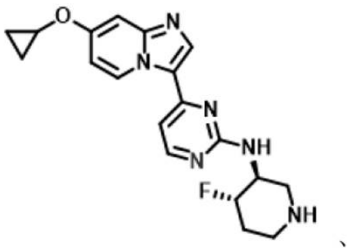
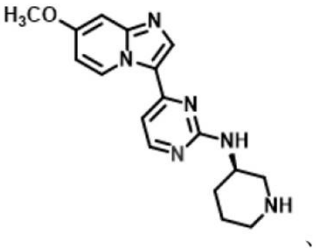
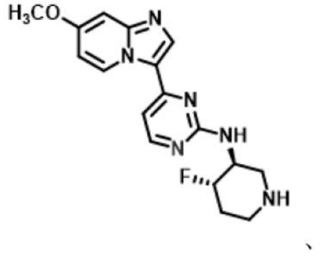
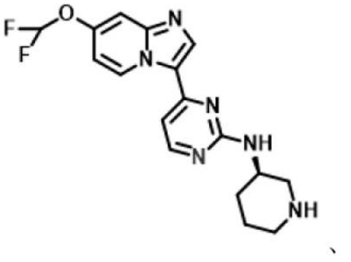


から選択される。

【００９９】

一実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物は、

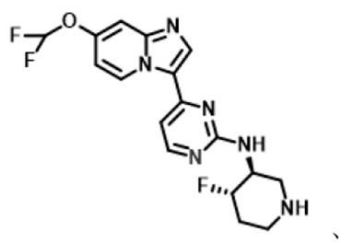
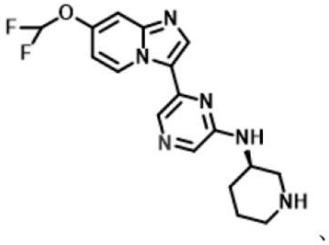
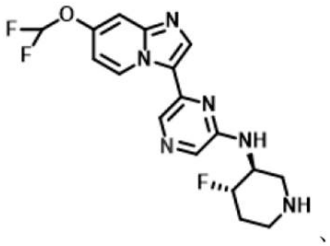
【化７２－１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

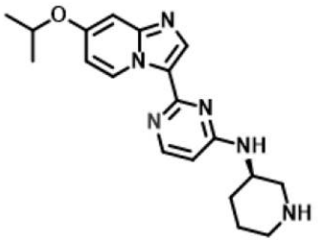
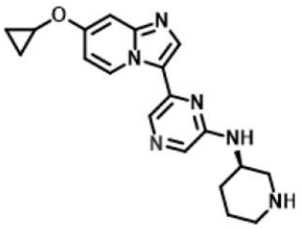
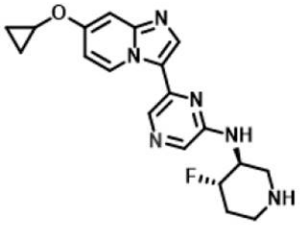
、

、

【化７２－２】


、

、

、

【化７２－３】


、

、及び


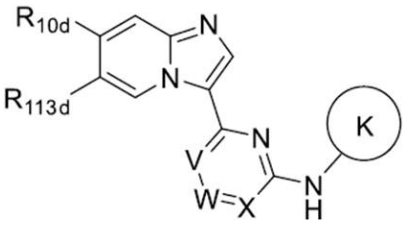
から選択される。

【０１００】

式（Ｉｄ）

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｄ）の化合物：

【化７３】


（Ｉｄ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

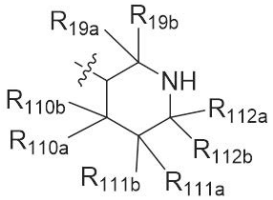
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化７４】

は、

【化７５】



であり、

Ｒ１０ｄは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び

－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{18a}$Ｒ$_{18b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ$_{113d}$は、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{18a}$Ｒ$_{18b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、及びＲ$_{13}$は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{18a}$、Ｒ$_{18b}$、Ｒ$_{19a}$、Ｒ$_{19b}$、Ｒ$_{110a}$、Ｒ$_{110b}$、Ｒ$_{111a}$、Ｒ$_{111b}$、Ｒ$_{112a}$、及びＲ$_{112b}$は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである。

【０１０１】

一実施形態では、Ｒ$_{19a}$、Ｒ$_{19b}$、Ｒ$_{110a}$、Ｒ$_{110b}$、Ｒ$_{111a}$、Ｒ$_{111b}$、Ｒ$_{112a}$、及びＲ$_{112b}$の各々は、Ｈである。別の実施形態では、１つ以上のＲ$_{19a}$、Ｒ$_{19b}$、Ｒ$_{110a}$、Ｒ$_{110b}$、Ｒ$_{111a}$、Ｒ$_{111b}$、Ｒ$_{112a}$、及びＲ$_{112b}$は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから選択される。一実施形態では、Ｒ$_{19a}$、Ｒ$_{19b}$、Ｒ$_{111a}$、Ｒ$_{111b}$、Ｒ$_{112a}$、及びＲ$_{112b}$の各々は、Ｈであり、Ｒ$_{110a}$及び／又はＲ$_{110b}$は、ハロゲンである。一実施形態では、Ｒ$_{19a}$、Ｒ$_{19b}$、Ｒ$_{111a}$、Ｒ$_{111b}$、Ｒ$_{112a}$、及びＲ$_{112b}$の各々は、Ｈであり、Ｒ$_{110a}$及び／又はＲ$_{110b}$は、Ｆである。一実施形態では、Ｒ$_{19a}$、Ｒ$_{19b}$、Ｒ$_{110b}$、Ｒ$_{111a}$、Ｒ$_{111b}$、Ｒ$_{112a}$、及びＲ$_{112b}$は、Ｈであり、Ｒ$_{110a}$は、Ｆである。

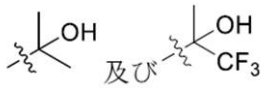
【０１０２】

一実施形態では、Ｒ$_{10d}$は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ$_{10d}$は、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシである。一実施形態では、Ｒ$_{10b}$は、－ＯＣＨ$_3$である。

【０１０３】

一実施形態では、Ｒ$_{113d}$は、１つの－ＯＨ及び／又はハロゲンで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。一実施形態では、Ｒ$_{113d}$は、

【化７６】

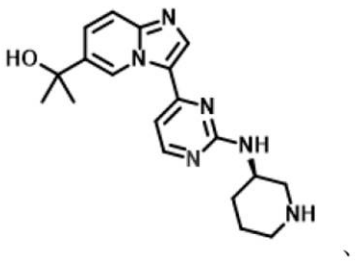
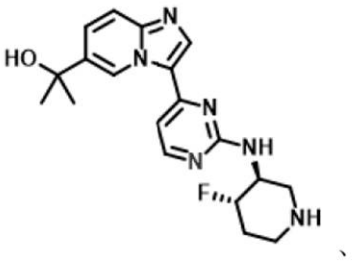
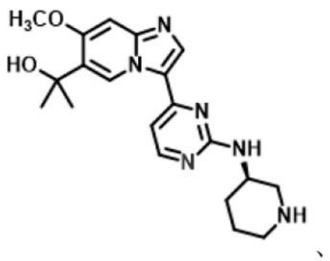
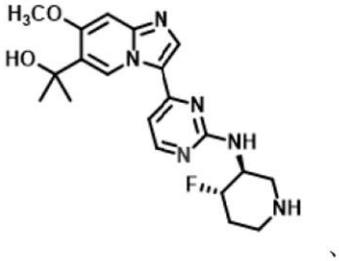
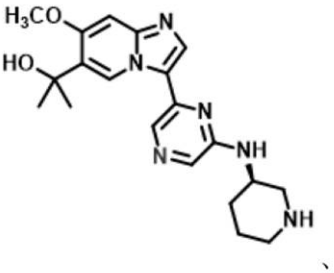
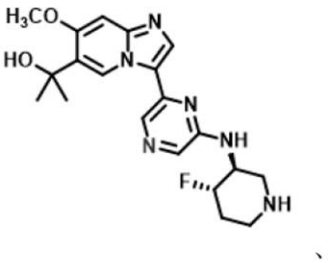
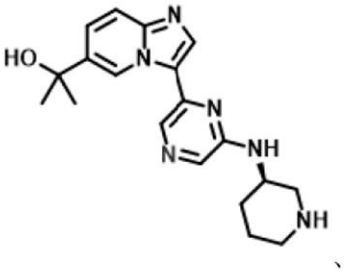


から選択される。

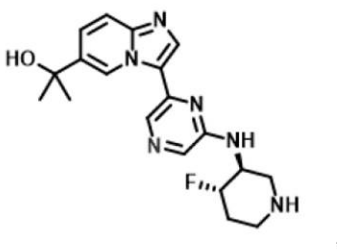
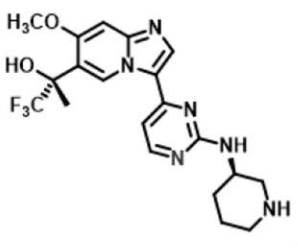
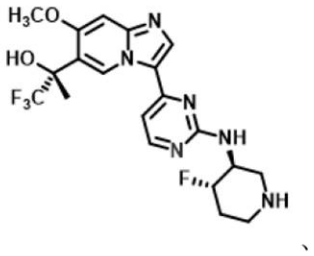
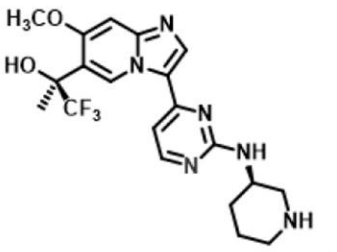
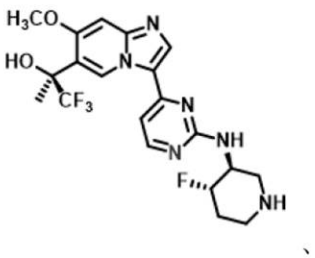
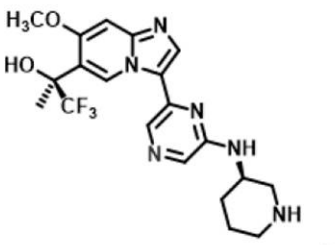
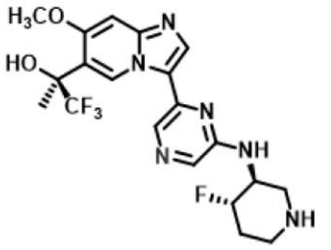
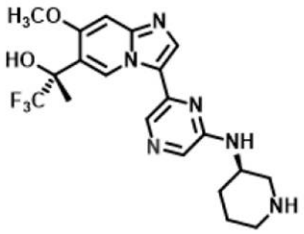
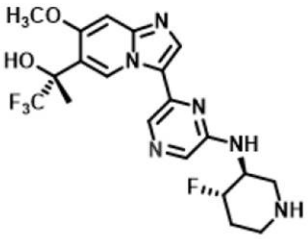
【０１０４】

一実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物は、

【化７７－１】


、

、

、

、

、

、

、

【化７７－２】


、

、

、

、

、

、

、

、及び


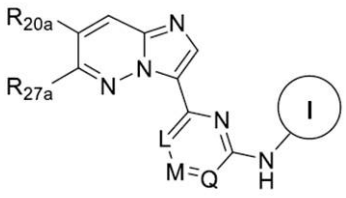
から選択される。

【０１０５】

式（ＩＩａ）

一実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩａ）の化合物：

【化７８】


（ＩＩａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｌは、Ｎ又はＣＲ２１であり、

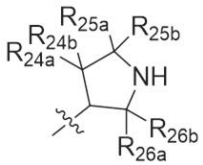
Ｍは、Ｎ又はＣＲ２２であり、

Ｑは、Ｎ又はＣＲ２３であり、

【化７９】

は、

【化８０】



であり、

R_{20a}は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{27a}は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{21}、R_{22}、及びR_{23}は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

R_{24a}、R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、R_{26b}、R_{28a}、及びR_{28b}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｌ、Ｍ、又はＱのうちの１つは、Ｎである。

【０１０６】

一実施形態では、式（ＩＩａ）のR_{24a}、R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、及びR_{26b}のうちの１つ以上は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキル、及び任意選択的に置換されたC_1－C_6アルコキシから選択される。一実施形態では、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、及びR_{26b}の各々は、Ｈであり、R_{24a}及び／又はR_{24b}は、ハロゲンである。一実施形態では、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、及びR_{26b}の各々は、Ｈであり、R_{24a}及び／又はR_{24b}は、Ｆである。一実施形態では、R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、及びR_{26b}の各々は、Ｈであり、R_{24a}は、Ｆである。

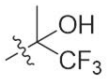
【０１０７】

一実施形態では、式（ＩＩａ）のR_{20a}は、Ｈではない。一実施形態では、R_{20a}は、非置換C_1－C_6アルコキシである。一実施形態では、R_{20a}は、－ＯＣＨ$_3$である。

【０１０８】

一実施形態では、式（ＩＩａ）のR_{27a}は、非置換C_3－C_6シクロアルキルである。一実施形態では、R_{27a}は、非置換C_3シクロアルキルである。一実施形態では、R_{27a}は、１つの－ＯＨ及び／又はハロゲンで置換されたC_1－C_6アルキルである。一実施形態では、R_{27a}は、

【化８１】

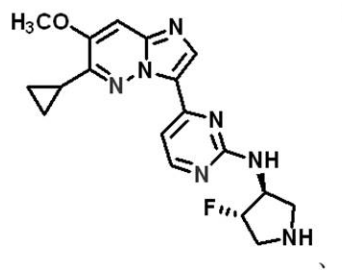
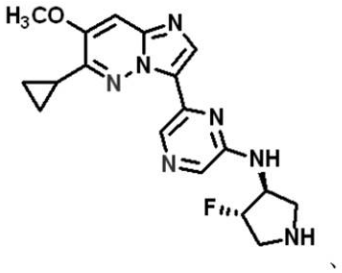
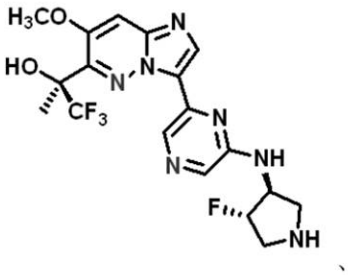
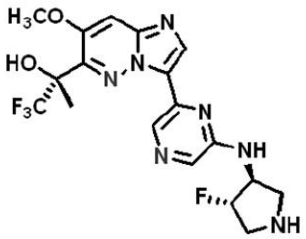


である。

【０１０９】

一実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物は、

【化８２】


、

、


、及び

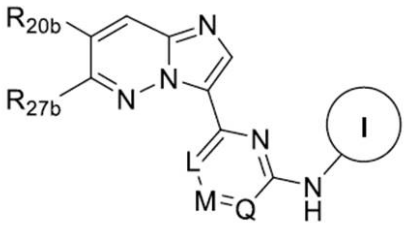
から選択される。

【０１１０】

式（ＩＩｂ）

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩｂ）の化合物：

【化８３】


（ＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｌは、Ｎ又はＣＲ$_{21}$であり、

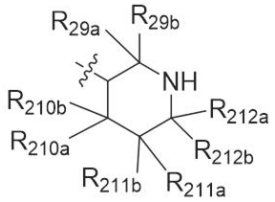
Ｍは、Ｎ又はＣＲ$_{22}$であり、

Ｑは、Ｎ又はＣＲ$_{23}$であり、

【化８４】

は、

【化８５】



であり、

R_{20b}は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{27b}は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{21}、R_{22}、及びR_{23}は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

R_{24a}、R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、R_{26b}、R_{28a}、及びR_{28b}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｌ、Ｍ、又はＱのうちの１つは、Ｎである。

【０１１１】

一実施形態では、式（ＩＩｂ）のR_{29a}、R_{29b}、R_{210a}、R_{210b}、R_{211a}、R_{211b}、R_{212a}、及びR_{212b}の各々は、Ｈである。別の実施形態では、R_{29a}、R_{29b}、R_{210a}、R_{210b}、R_{211a}、R_{211b}、R_{212a}、及びR_{212b}のうちの１つ以上は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキル、及び任意選択的に置換されたC_1－C_6アルコキシから選択される。一実施形態では、R_{29a}、R_{29b}、R_{211a}、R_{211b}、R_{212a}、及びR_{212b}の各々は、Ｈであり、R_{210a}及び／又はR_{210b}は、ハロゲンである。一実施形態では、R_{29a}、R_{29b}、R_{211a}、R_{211b}、R_{212a}、及びR_{212b}の各々は、Ｈであり、R_{210a}及び／又はR_{210b}は、Ｆである。一実施形態では、R_{29a}、R_{29b}、R_{210b}、R_{211a}、R_{211b}、R_{212a}、及びR_{212b}の各々は、Ｈであり、R_{210a}は、Ｆである。

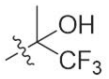
【０１１２】

一実施形態では、式（ＩＩｂ）のR_{20b}は、Ｈではない。一実施形態では、R_{20b}は、非置換C_1－C_6アルコキシである。一実施形態では、R_{20b}は、$-OCH_3$である。

【０１１３】

一実施形態では、式（ＩＩｂ）のR_{27b}は、非置換C_3－C_6シクロアルキルである。一実施形態では、R_{27b}は、非置換C_3シクロアルキルである。一実施形態では、R_{27b}は、１つの－ＯＨ及び／又はハロゲンで置換されたC_1－C_6アルキルである。一実施形態では、R_{27b}は、

【化８６】

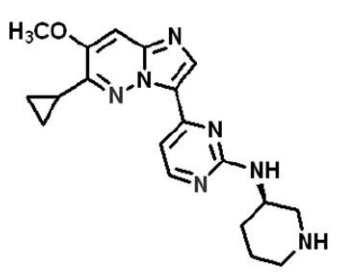
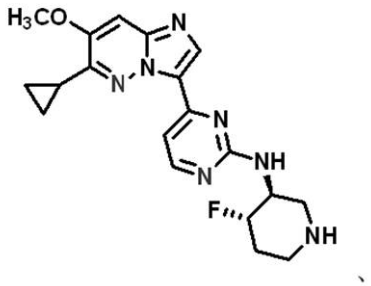
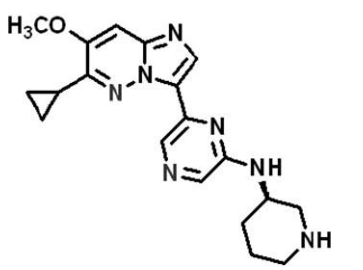
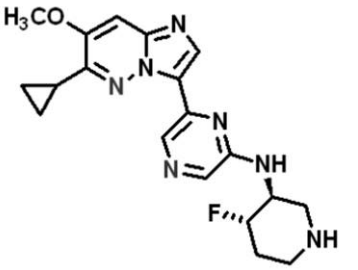
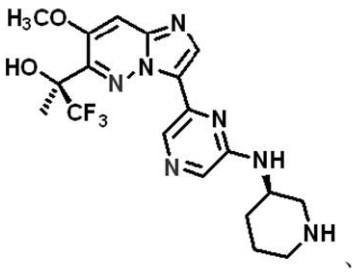
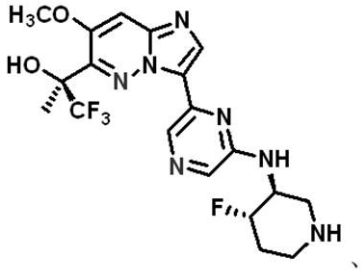
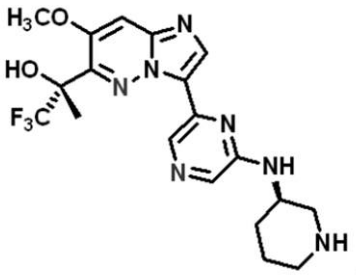
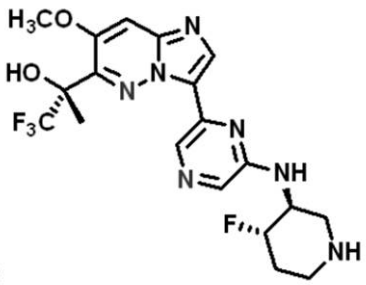


である。

【０１１４】

一実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物は、

【化８７】


、

、

、

、

、

、

、

、及び

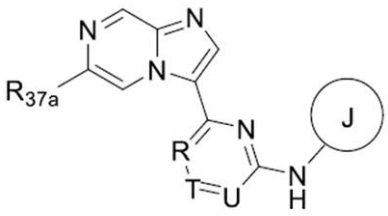
から選択される。

【０１１５】

式（ＩＩＩａ）

別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩａ）の化合物：

【化８８】



（ＩＩＩａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｒは、Ｎ又はＣＲ$_{31}$であり、

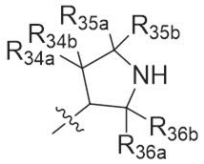
Ｔは、Ｎ又はＣＲ$_{32}$であり、

Ｕは、Ｎ又はＣＲ$_{33}$であり、

【化８９】

は、

【化９０】



であり、

Ｒ$_{37a}$は、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{38a}$Ｒ$_{38b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ$_{31}$、Ｒ$_{32}$、及びＲ$_{33}$は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ$_{34a}$、Ｒ$_{34b}$、Ｒ$_{35a}$、Ｒ$_{35b}$、Ｒ$_{36a}$、Ｒ$_{36b}$、Ｒ$_{38a}$、及びＲ$_{38b}$は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである。

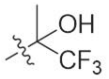
【０１１６】

一実施形態では、式（ＩＩＩａ）のＲ$_{34a}$、Ｒ$_{34b}$、Ｒ$_{35a}$、Ｒ$_{35b}$、Ｒ$_{36a}$、及びＲ$_{36b}$のうちの１つ以上は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから選択される。一実施形態では、Ｒ$_{35a}$、Ｒ$_{35b}$、Ｒ$_{36a}$、及びＲ$_{36b}$の各々は、Ｈであり、Ｒ$_{34a}$及び／又はＲ$_{34b}$は、ハロゲンである。一実施形態では、Ｒ$_{35a}$、Ｒ$_{35b}$、Ｒ$_{36a}$、及びＲ$_{36b}$の各々は、Ｈであり、Ｒ$_{34a}$及び／又はＲ$_{34b}$は、Ｆである。一実施形態では、Ｒ$_{34b}$、Ｒ$_{35a}$、Ｒ$_{35b}$、Ｒ$_{36a}$、及びＲ$_{36b}$の各々は、Ｈであり、Ｒ$_{34a}$は、Ｆである。

【０１１７】

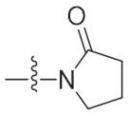
一実施形態では、式（ＩＩＩａ）のＲ３７ａは、１つの－ＯＨ及び／又はハロゲンで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。一実施形態では、Ｒ３７ａは、

【化９１】



である。一実施形態では、Ｒ３７ａは、２－ピロリジノニルである。一実施形態では、Ｒ３７ａは、

【化９２】

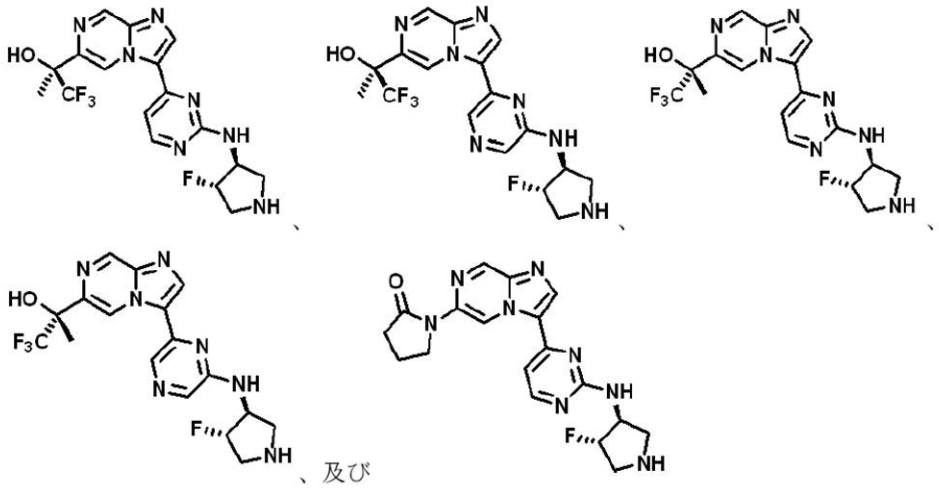


である。

【０１１８】

一実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物は、

【化９３】



、及び

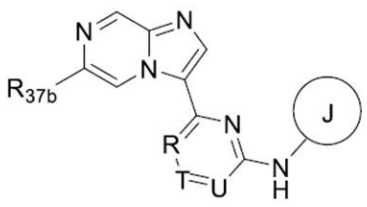
から選択される。

【０１１９】

式（ＩＩＩｂ）

別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩｂ）の化合物：

【化９４】



（ＩＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｒは、Ｎ又はＣＲ３１であり、

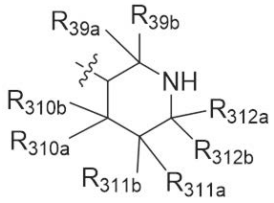
Ｔは、Ｎ又はＣＲ３２であり、

Ｕは、Ｎ又はＣＲ３３であり、

【化９５】

は、

【化９６】



であり、

R_{37b}は、ハロゲン、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_6シクロアルキル、－Ｏ－（C_3-C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）$NR_{38a}R_{38b}$から選択され、式中、C_1-C_6アルキル及びC_1-C_6アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3-C_6シクロアルキル及び－Ｏ－（C_3-C_6シクロアルキル）は各々、C_1-C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{31}、R_{32}、及びR_{33}は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

R_{38a}、R_{38b}、R_{39a}、R_{39b}、R_{310a}、R_{310b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、及びC_1-C_6アルコキシから選択され、式中、C_1-C_6アルキル及びC_1-C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである。

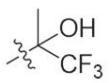
【０１２０】

一実施形態では、式（ＩＩＩｂ）のR_{39a}、R_{39b}、R_{310a}、R_{310b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}の各々は、Ｈである。別の実施形態では、R_{39a}、R_{39b}、R_{310a}、R_{310b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}のうちの１つ以上は、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキル、及び任意選択的に置換されたC_1-C_6アルコキシから選択される。一実施形態では、R_{39a}、R_{39b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}の各々は、Ｈであり、R_{310a}及び／又はR_{310b}は、ハロゲンである。一実施形態では、R_{39a}、R_{39b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}の各々は、Ｈであり、R_{310a}及び／又はR_{310b}は、Ｆである。一実施形態では、R_{39a}、R_{39b}、R_{310b}、R_{311a}、R_{311b}、R_{312a}、及びR_{312b}の各々は、Ｈであり、R_{310a}は、Ｆである。

【０１２１】

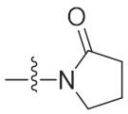
一実施形態では、式（ＩＩＩｂ）のR_{37b}は、１つの－ＯＨ及び／又はハロゲンで置換されたC_1-C_6アルキルである。一実施形態では、R_{37b}は、

【化９７】



である。一実施形態では、R_{37b}は、２－ピロリジノニルである。一実施形態では、R_{37b}は、

【化９８】

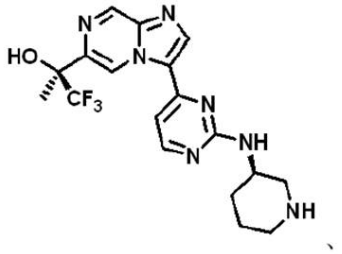
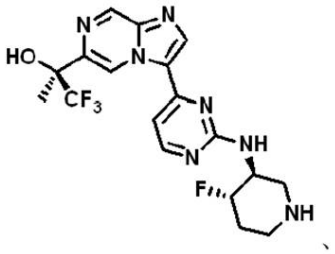
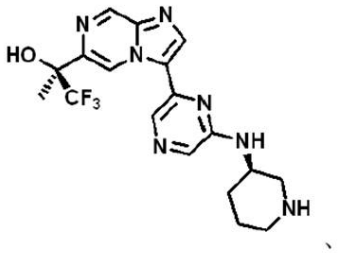
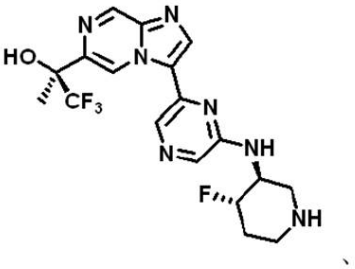
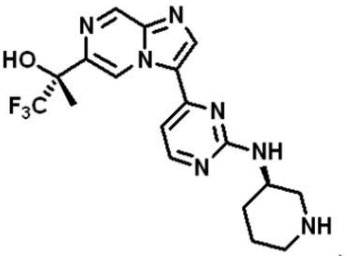
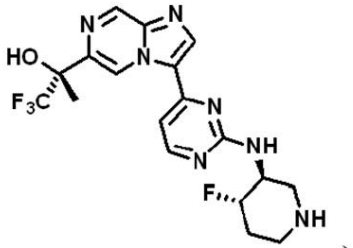
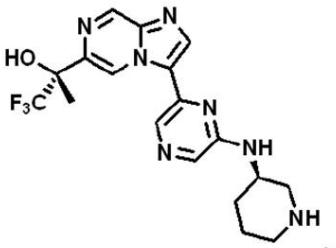
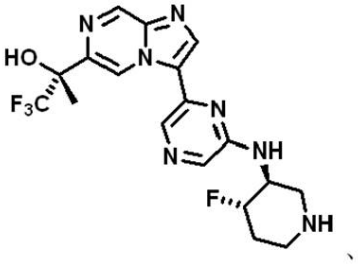
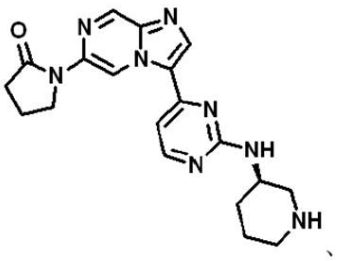
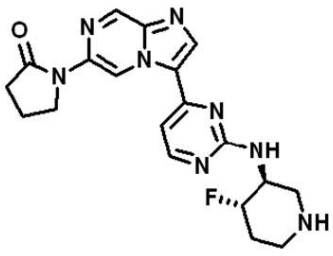


である。

【０１２２】

一実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物は、

【化９９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、及び

から選択される。

【０１２３】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、塩、光学異性体及び幾何異性体、並びに異性体の塩の形態であり得る。他の実施形態では、化合物は、非荷電分子、分子複合体の構成成分、又は非刺激性の薬理学的に許容可能な塩などの様々な形態であり得、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、及びサリチル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合では、酸性化合物について、塩は、金属、アミン、又は有機カチオン（例えば、四級アンモニウム）を含み得る。更に他の実施形態では、望ましい保持及び放出特徴を有するが、体内ｐＨ、酵素、又は他の好適な手段によって容易に加水分解される化合物の単純な誘導体（例えば、エーテル、エステル、又はアミド）が用いられ得る。

【０１２４】
いくつかの実施形態では、キラル中心を有する本発明の化合物は、光学的に活性かつラセミの形態で存在し、かつ光学的に活性かつラセミの形態で単離され得る。他の実施形態では、化合物は多型を示し得る。本発明のいくつかの実施形態は、同位体標識及び放射性標識化合物を含む、本明細書に記載される化合物の任意のラセミの、光学的に活性な、多型の、若しくは立体異性の形態、又はそれらの混合物を包含する。例えば、Ｇｏｄｉｎｇ，１９８６，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ；Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，ｐ．１０４を参照されたい。そのような異性体は、例えば、分別結晶化、キラルクロマトグラフィーなどを含む標準的な分解能技術によって単離され得る。例えば、Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ． ＆ Ｗｉｌｅｎ Ｓ．Ｈ．，１９９３，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ；Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照されたい。光学的に活性な形態の調製は、再結晶化技術によるラセミ形態の分解、光学的に活性な出発物質からの合成、キラル合成、又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離を含むがこれらに限定されない、任意の好適な方法によって達成され得る。

【０１２５】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、不斉中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物として、及び個々のエナンチオマー又はジアステレオ異性体として生じ得、全ての異性体形態並びにそれらの混合物は、本明細書に記載される化合物及び方法での使用が企図される。本明細書に記載される化合物及び方法での使用が企図される化合物は、不安定すぎて合成及び／又は単離できないことが当該技術分野において知られているものを含まない。

【０１２６】
本明細書に開示される化合物はまた、かかる化合物を構成する原子のうちの１つ以上に、原子同位体の非天然の割合を含有し得る。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。本明細書に開示される化合物の全ての同位体変化は、放射性か否かにかかわらず、企図される範囲内に包含される。

【０１２７】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の代謝産物は、本明細書に開示される方法に有用である。

【０１２８】
いくつかの実施形態では、本明細書で企図される化合物は、プロドラッグの形態で提供され得る。「プロドラッグ」という用語は、インビボで本明細書に記載される化合物（例えば、生物学的に活性な化合物）に変換され得る化合物を指す。プロドラッグは、例えば、経口投与におけるバイオアベイラビリティの強化などによる投与の容易さを含む、当該技術分野において既知の様々な理由で有用であり得る。プロドラッグはまた、生物学的に活性な化合物よりも改善された医薬組成物中での溶解性を有し得る。プロドラッグの一例は、限定されないが、水溶性が可動度に対して有害である細胞膜をわたる伝達を促進するためのエステル（すなわち、「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで、水溶性が

有益である細胞内に入ると、活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される化合物である。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の手順は、例えば、Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（ｅｄ．Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）に記載されており、これは、好適なプロドラッグ誘導体の手順及び調製を記載する限定された目的で、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２９】

本明細書に開示されるある特定の化合物は、非溶媒和形態並びに水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、企図される化合物の範囲内に包含される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶性形態又は非晶質性形態で存在し得る。一般的に、全ての物理的形態は、本明細書で企図される化合物及び方法について同等であり、本明細書に開示される範囲内であることが意図される。

【０１３０】

ある特定の実施形態では、本発明の１つ以上の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ））は、組成物の一部であり得、少なくとも約０．０００１％、少なくとも約０．００１％、少なくとも約０．１０％、少なくとも約０．１５％、少なくとも約０．２０％、少なくとも約０．２５％、少なくとも約０．５０％、少なくとも約０．７５％、少なくとも約１％、少なくとも約１０％、少なくとも約２５％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．９９％、約７５％以下、約９０％以下、約９５％以下、約９９％以下、又は約９９．９９％以下、０．０００１％～約９９％、０．０００１％～約５０％、約０．０１％～約９５％、約１％～約９５％、約１０％～約９０％、又は約２５％～約７５％の量（総組成物の重量による）であり得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、本発明の１つ以上の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ））は、少なくとも約０．０００１％、少なくとも約０．００１％、少なくとも約０．１０％、少なくとも約０．１５％、少なくとも約０．２０％、少なくとも約０．２５％、少なくとも約０．５０％、少なくとも約０．７５％、少なくとも約１％、少なくとも約１０％、少なくとも約２５％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．９９％、約７５％以下、約９０％以下、約９５％以下、約９９％以下、約９９．９９％以下、０．０００１％～約９９％、０．０００１％～約５０％、約０．０１％～約９５％、約１％～約９５％、約１０％～約９０％、又は約２５％～約７５％の量（総組成物の重量による）で精製又は単離され得る。

【０１３２】

式（Ｉ、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物を調製するための方法

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物は、本明細書の実施例に記載される工程のうちの１つ以上を含んで調製され得る。実施例に示され、記載される合成経路は、例えば、表に記載される本明細書の化合物、及び構造的に関連する化合物を調製するために使用され得る。

【０１３３】

医薬組成物及び製剤

本発明のいくつかの実施形態は、本発明の１つ以上の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ））を含む組成物を含む。ある特定の実施形態では、組成物は、動物（例えば、哺乳動物、霊長類、サル、ヒト、イヌ、ネコ、ブタ、マウス、ウサギ、ラットなど）への投与に適した組成物などの医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む医薬組成物が提供される。化合物は、本明細書に開示される式（Ｉ）～（ＩＩＩ）のうちのいずれかの化合物、表に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、若しくは誘導体であり得る。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書の表のうちのいずれかに記載される。

【０１３４】
「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本明細書に記載される化合物上に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基で調製される活性化合物の塩を含むよう意図される。本明細書に開示される化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、かかる化合物の中性形態を、未希釈の又は好適な不活性溶媒中のいずれかの十分な量の所望の塩基と接触させることによって得られ得る。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、若しくはマグネシウム塩、又は類似の塩が挙げられる。本明細書に開示される化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、かかる化合物の中性形態を、未希釈の又は好適な不活性溶媒中のいずれかの十分な量の所望の酸と接触させることによって得られ得る。薬学的に許容可能な酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸塩、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギン酸などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクツロン酸のような有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９を参照されたい）。本明細書に開示されるある特定の特定の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩のうちのいずれかに変換されることを可能にする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含有する。

【０１３５】
本明細書に開示される化合物は、薬学的に許容可能な酸などの塩として存在し得る。したがって、本明細書で企図される化合物は、かかる塩を含む。かかる塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、（＋）－酒石酸塩、（－）－酒石酸塩、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸などのアミノ酸を含む塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に既知の方法によって調製され得る。

【０１３６】
化合物の中性形態は、従来の方法で塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生されることが好ましい。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解性などのある特定の物理的特性において、様々な塩形態とは異なる。

【０１３７】
塩基性基又は酸性基が構造中に存在する上記の化合物の薬学的に許容可能な塩も、本明細書で企図される化合物の範囲内に含まれる。－ＮＨＳＯ$_3$Ｈ、－ＣＯＯＨ、及び－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$などの酸性置換基が存在する場合、剤形として使用するためのアンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム塩などが形成され得る。アミノ若しくは塩基性ヘテロアリールラジカル又はピリジルなどの塩基性基、及び塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、パルモ酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩など酸性塩が、剤形として使用され得る。

【０１３８】
また、Ｒ－ＣＯＯＨが存在する実施形態では、薬学的に許容可能なエステル、例えば、メチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ピバロイルオキシメチルなど、及び徐放性製剤又はプロドラッグ製剤として使用するために溶解性又は加水分解特徴を改変するための当該技術分野で既知のエステルが用いられ得る。

【０１３９】
いくつかの場合では、医薬組成物は、非毒性であるか、副作用を引き起こさないか、又はその両方である。いくつかの実施形態では、固有の副作用があり得る（例えば、患者に

害を与える可能性があるか、又は一部の患者においてある程度毒性若しくは有害である可能性がある）。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、本発明の１つ以上の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ））は、医薬組成物の一部であり得、少なくとも約０．０００１％、少なくとも約０．００１％、少なくとも約０．１０％、少なくとも約０．１５％、少なくとも約０．２０％、少なくとも約０．２５％、少なくとも約０．５０％、少なくとも約０．７５％、少なくとも約１％、少なくとも約１０％、少なくとも約２５％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．９９％、約７５％以下、約９０％以下、約９５％以下、約９９％以下、約９９．９９％以下、０．００１％～約９９％、０．００１％～約５０％、約０．１％～約９９％、約１％～約９５％、約１０％～約９０％、又は約２５％～約７５％の量であり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所、皮下、髄腔内、腹腔内、経口、非経口、直腸、皮膚、鼻腔、膣、又は眼投与経路に適した剤形で提示され得る。他の実施形態では、医薬組成物は、非経口投与、粘膜投与、静脈内投与、皮下投与、局所投与、皮内投与、経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、又は筋肉内投与に適した剤形で提示され得る。医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、丸薬、造粒顆粒、懸濁液、エマルション、溶液、ゲル（ハイドロゲルを含む）、ペースト、軟膏、クリーム、硬膏、水薬、送達デバイス、坐剤、浣腸剤、注射剤、インプラント、スプレー、エアロゾル、又は他の好適な形態であり得る。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、錠剤、水性若しくは油性の懸濁液、ドロップ、トローチ、粉末、顆粒、エマルション、カプセル、シロップ、又はエリキシル剤として経口投与され得る。経口使用のための組成物は、薬学的に上品で口当たりのよい調製物を生成するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤の群から選択される１つ以上の薬剤を含有し得る。したがって、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と、本明細書に開示される１つ以上の化合物と、を含む医薬組成物も提供される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合された作用成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、（１）炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、（２）トウモロコシデンプン又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤、（３）デンプン、ゼラチン、又はアカシアなどの結合剤、及び（４）ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクなどの滑沢剤であり得る。これらの錠剤は、コーティングされてなくてもよいか、又は胃腸管内の崩壊及び吸収を遅延させ、それによってより長期間にわたって持続的な作用を提供するための既知の技術によってコーティングされ得る。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。

【０１４３】

本明細書に開示される化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容可能な担体は、固体又は液体のいずれかであり得る。固体形態調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、又は封入材料としても作用することができる１つ以上の物質であり得る。

【０１４４】

遊離化合物、又は薬学的に許容可能なプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物、又は塩の形態での、本明細書に開示される化合物は、インビボ適用のために、注射によって、又は経時的な段階的灌流によって非経口的に投与され得る。投与は、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、腔内、又は経皮であり得る。インビトロ研究のために、化合物は、適切な生物学的に許容可能な緩衝液に添加又は溶解され、細胞又は組織に添加され得る

。

【０１４５】

粉末では、担体は、微粉化された活性構成成分との混合物中の微粉化された固体である。錠剤では、活性構成成分は、好適な割合で必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。

【０１４６】

粉末及び錠剤は、５％～７０％の活性化合物を含有することが好ましい。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどである。「調製」という用語は、他の担体を含むか又は含まない活性構成成分が担体によって包囲されており、これがしたがって担体に関連しているカプセルを提供する担体として封入材料を含む活性化合物の製剤を含むことが意図される。同様に、カシェ剤及びドロップが含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤、及びドロップは、経口投与に適した固形剤形として使用され得る。

【０１４７】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物などの低融点ワックスが最初に溶融され、活性構成成分が、撹拌などによってその中に均一に分散される。次いで、溶融した均一な混合物が、便利なサイズの型に注がれ、冷却させられ、それによって固化する。

【０１４８】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液、及びエマルション、例えば、水又は水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射について、液体調製物は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液で製剤化され得る。

【０１４９】

非経口適用が必要とされるか又は所望される場合、本明細書に開示される化合物に特に適した混合物は、注射可能な滅菌溶液、好ましくは油性又は水溶液、並びに坐剤を含む懸濁液、エマルション、又はインプラントである。この懸濁液は、上述されている好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用する既知の方法に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であり得る。用いられ得る許容可能なビヒクル、担体、及び溶媒の中には、水、リンゲル溶液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌された固定油は、従来、溶媒又は懸濁媒体として用いられる。この目的で、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激固定油が用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製において使用される。具体的には、非経口投与のための担体としては、デキストロースの水溶液、生理食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ピーナッツ油、ゴマ油、ポリオキシエチレン－ブロックポリマーなどが挙げられる。アンプルは、便利な単位投与量である。本明細書に開示される化合物はまた、リポソームに組み込まれ得るか、又は経皮ポンプ若しくはパッチを介して投与され得る。本明細書に開示される医薬組成物及び方法で使用するのに適した医薬混合物には、例えば、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１７ｔｈ Ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）及びＷＯ９６／０５３０９に記載されるものが含まれ、それらの両方の教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、非経口投与のための調製物としては、滅菌の水溶液又は非水溶液、懸濁液、及びエマルションが挙げられる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。水性担体としては、水、アルコール溶液／水溶液、エマルション、又は懸濁液が挙げられ、生理食塩水及び緩衝媒体が挙げられる。頻繁に使用される担

体又は補助剤としては、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール、及び他の糖、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン、セルロース及びその誘導体、動物油及び植物油、ポリエチレングリコール、並びに滅菌水、アルコール、グリセロール、及び多価アルコールなどの溶媒が挙げられる。静脈内ビヒクルとしては、流体及び栄養補給剤が挙げられる。非経口ビヒクルとしては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース、及び塩化ナトリウムが挙げられ、乳酸リンゲルの静脈内ビヒクルとしては、流体及び栄養補給剤、電解質補給剤（リンゲルデキストロースに基づくものなど）などが挙げられる。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、成長因子、及び不活性ガスなどの防腐剤及び他の添加剤も存在し得る。

【０１５１】

防腐剤としては、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、及び不活性ガスが挙げられる。他の薬学的に許容可能な担体としては、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１５ｔｈ ｅｄ． Ｅａｓｔｏｎ：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，１４０５－１４１２，１４６１－１４８７（１９７５）及びＴｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ ＸＩＶ．，１４ｔｈ ｅｄ． Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ： Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ（１９７５）（それらの内容は参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、塩、防腐剤、緩衝液などを含む、水溶液、非毒性賦形剤が挙げられる。医薬組成物の様々な構成成分のｐＨ及び正確な濃度は、当該技術分野の日常的な技術に従って調整される。例えば、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ（ｅｄｓ．），１９９０，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｆｏｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（７ｔｈ ｅｄ．）を参照されたい。

【０１５２】

経口使用に適した水溶液は、活性構成成分を水に溶解し、所望に応じて好適な着色剤、香味剤、安定剤、及び増粘剤を添加することによって調製され得る。経口用途に適した水性懸濁液は、天然ガム又は合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤などの粘性材料を用いて、微粉化された活性構成成分を水中に分散させることによって作製され得る。水性懸濁液は通常、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して活性物質を含有する。かかる賦形剤は、（１）カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアカシアガムなどの懸濁剤、（２）（ａ）レシチンなどの自然発生のホスファチド、（ｂ）脂肪酸を含むアルキレンオキシドの縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、（ｃ）長鎖脂肪族アルコールを含むエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、（ｄ）脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルを含むエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、又は（ｅ）脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルを含むエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る分散剤又は湿潤剤であり得る。

【０１５３】

また、使用直前に経口投与のための液体形態調製物に変換されることが意図される固体形態調製物も含まれる。かかる液体形態としては、溶液、懸濁液、及びエマルションが挙げられる。これらの調製物は、活性構成成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝液、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。

【０１５４】

医薬調製物は、単位剤形であることが好ましい。かかる形態では、調製物は、適切な量の活性構成成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、パッケージ化された調製物であってもよく、パッケージは、バイアル又はアンプル中にパケット化された錠剤、カプセル、及び粉末などの調製物の個別の量を含有する。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、若しくはドロップ自体であってもよく、又はパッケージ化形態にあるこれ

らのうちのいずれかの適切な数であり得る。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１つ以上の処方成分を含み得る。「処方成分」は、任意の好適な成分（例えば、薬物、薬物の投与量、薬物の放出のタイミング、疾患状態、又は送達経路に適した）であり得、水（例えば、沸騰した水、蒸留水、濾過水、パイロジェンフリー水、又はクロロホルムを含む水）、糖（例えば、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、又はそれから作製されたシロップ）、エタノール、グリセロール、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アセトン、エーテル、ＤＭＳＯ、界面活性剤（例えば、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性イオン界面活性剤、又は非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート））、油（例えば、動物油、植物油（例えば、ココナッツ油若しくはラッカセイ油）、又は鉱油）、油誘導体（例えば、オレイン酸エチル、モノステアリン酸グリセリル、又は水添グリセリド）、賦形剤、防腐剤（例えば、システイン、メチオニン、抗酸化剤（例えば、ビタミン（例えば、Ａ、Ｅ、又はＣ）、セレン、パルミチン酸レチニル、クエン酸ナトリウム、クエン酸、クロロホルム、又はパラベン（例えば、メチルパラベン又はプロピルパラベン））、あるいはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０１５６】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、実質的に投与の直後、又は任意の実質的に所定の時間、又は投与後の時間に、活性成分（例えば、式（Ｉ）などの本発明の１つ以上の化合物）を放出するように製剤化され得る。かかる製剤は、例えば、様々な制御放出組成物及びコーティングなどの制御放出製剤を含み得る。

【０１５７】

他の製剤（例えば、医薬組成物の製剤）は、ある特定の実施形態では、薬物（又は対照放出製剤）を食品、食料、飼料、又は飲料に組み込むものを含み得る。

【０１５８】

一部の化合物は、水溶性が制限され得、したがって、界面活性剤又は他の適切な共溶媒を組成物中に必要とする可能性がある。かかる共溶媒としては、ポリソルベート２０、６０、及び８０、プルロニック（登録商標）Ｆ－６８、Ｆ－８４、及びＰ－１０３、シクロデキストリン、並びにポリオキシル３５ヒマシ油が挙げられる。かかる共溶媒は典型的には、約０．０１重量％～約２重量％のレベルで用いられる。

【０１５９】

単純な水溶液の粘度よりも大きい粘度は、製剤の分注の変動性を減少させるため、製剤の懸濁液若しくはエマルションの構成成分の物理的分離を減少させるため、及び／又は別の方法で製剤を改善するために望ましい場合がある。かかる粘度上昇剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに前述の組み合わせが挙げられる。かかる薬剤は典型的には、約０．０１重量％～約２重量％のレベルで用いられる。

【０１６０】

本明細書に開示される組成物は、徐放性及び／又は快適さを提供するための構成成分を追加的に含み得る。かかる構成成分としては、高分子量のアニオン性粘液模倣ポリマー、ゲル化多糖類、及び微粉化された薬物担体基質が挙げられる。これらの構成成分は、米国特許第４，９１１，９２０号、同第５，４０３，８４１号、同第５，２１２，１６２号、及び同第４，８６１，７６０号により詳細に考察されている。これらの特許の全内容は、全ての目的で参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０１６１】

ある特定の疾患及び障害を改善するのに有用な様々な医薬組成物が提供される。一実施形態に従った医薬組成物は、担体、賦形剤、及び添加剤又は補助剤を使用して対象に投与するのに適した、単独又は他の医薬品と一緒のいずれかでの遊離化合物、又は薬学的に許

容可能なプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物、若しくは塩の形態で、本明細書に開示される化合物を製剤化することによって調製される。頻繁に使用される担体又は補助剤としては、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール、及び他の糖、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン、セルロース及びその誘導体、動物油及び植物油、ポリエチレングリコール、並びに滅菌水、アルコール、グリセロール、及び多価アルコールなどの溶媒が挙げられる。静脈内ビヒクルとしては、流体及び栄養補給剤が挙げられる。

【０１６２】

ある特定の疾患及び障害を改善するのに有用な様々な医薬組成物が提供される。一実施形態に従った医薬組成物は、担体、賦形剤、及び添加剤又は補助剤を使用して対象に投与するのに適した、単独又は他の医薬品と一緒のいずれかでの遊離化合物、又は薬学的に許容可能なプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物、若しくは塩の形態で、本明細書に開示される化合物を製剤化することによって調製される。頻繁に使用される担体又は補助剤としては、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール、及び他の糖、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン、セルロース及びその誘導体、動物油及び植物油、ポリエチレングリコール、並びに滅菌水、アルコール、グリセロール、及び多価アルコールなどの溶媒が挙げられる。静脈内ビヒクルとしては、流体及び栄養補給剤が挙げられる。

【０１６３】

疾患を治療及び予防する方法

ＩＲＡＫを阻害する能力に加えて、ＩＲＡＫ阻害剤は、複数のキナーゼに対する選択性を有することが実証されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、インターロイキン－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）及びＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）などの１つ以上のキナーゼに対する阻害作用を有する。ＩＲＡＫ及びＦＬＴ３などの１つ以上のキナーゼに対する阻害作用は、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））を使用して、造血がん（例えば、骨髄における造血幹細胞の障害又は骨髄系統に関連する障害）、ＭＤＳ、ＡＭＬ、骨髄増殖性疾患、並びにＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及び／又はＦＬＴ３（例えば、ＦＬＴ３の膜近傍領域の変異、ＦＬＴ３のキナーゼドメインの変異、ＦＬＴ３点変異、ＦＬＴ３内部タンデム重複変異、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異、Ｄ８３５Ｙ　ＦＬＴ３変異、Ｄ８３５Ｖ　ＦＬＴ３変異、Ｆ６９１Ｌ　ＦＬＴ３変異、又はＲ８３４Ｑ　ＦＬＴ３変異）の変異に関連する疾患（例えば、造血がん）が挙げられるがこれらに限定されない、動物（例えば、哺乳動物、ブタ、イヌ、トリ（例えば、ニワトリ）、ウシ、ネコ、霊長類、齧歯類、サル、ウサギ、マウス、ラット、及びヒト）における疾患の治療及び／又は予防を可能にすることができる。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＦＬＴ３、ＦＬＴ３の変異（例えば、ＦＬＴ３の膜近傍領域の変異、ＦＬＴ３のキナーゼドメインの変異、ＦＬＴ３点変異、ＦＬＴ３内部タンデム重複変異、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異、Ｄ８３５Ｙ　ＦＬＴ３変異、Ｄ８３５Ｖ　ＦＬＴ３変異、Ｆ６９１Ｌ　ＦＬＴ３変異、若しくはＲ８３４Ｑ　ＦＬＴ３変異）、ＩＲＡＫ４（インターロイキン－１受容体関連キナーゼ４）、ＩＲＡＫ４のアイソフォーム、ＩＲＡＫ４の変異、ＩＲＡＫ１（インターロイキン－１受容体関連キナーゼ１）、ＩＲＡＫ１のアイソフォーム、及び／又はＩＲＡＫ１の変異のうちの１つ以上の活性を阻害することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＦＬＴ３及びＦＬＴ３の変異（例えば、ＦＬＴ３の膜近傍領域の変異、ＦＬＴ３のキナーゼドメインの変異、ＦＬＴ３点変異、ＦＬＴ３内部タンデム重複変異、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異、Ｄ８３５Ｙ　ＦＬＴ３変異、Ｄ８３５Ｖ　ＦＬＴ３変異、Ｆ６９１Ｌ　ＦＬＴ３変異、又はＲ８３４Ｑ　ＦＬＴ３変異）のうちの一方又は両方の活性を阻害することができ、任意選択的に、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ４のアイソフォーム、ＩＲＡＫ４の変異、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ１のアイソフォーム、又はＩＲＡＫ１の変異のうちの１つ以上を阻害する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＦＬＴ３及びＦＬＴ３の変異（例えば、ＦＬＴ３の膜近傍領域

の変異、ＦＬＴ３のキナーゼドメインの変異、ＦＬＴ３点変異、ＦＬＴ３内部タンデム重複変異、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異、Ｄ８３５Ｙ　ＦＬＴ３変異、Ｄ８３５Ｖ　ＦＬＴ３変異、Ｆ６９１Ｌ　ＦＬＴ３変異、又はＲ８３４Ｑ　ＦＬＴ３変異）のうちの一方又は両方の活性を阻害することができ、任意選択的に、ＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１のうちの一方又は両方、又はそれらのアイソフォーム若しくは変異を阻害する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することができる。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、化合物は、１μＭ以上、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００ｎＭ、又は更にそれ以上の活性を有するＩＲＡＫ及び／又はＦＬＴ－３に対する阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、化合物は、０．１ｎＭ～１ｎＭ、例えば、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、又は１．０ｎＭの活性を有するＩＲＡＫ及び／又はＦＬＴ－３に対する阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、０．１μＭ以下、例えば、約１、２、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００ｎＭの活性を有するＩＲＡＫ及び／又はＦＬＴ－３に対する阻害活性を示す。上限及び／又は下限として本明細書に列挙される値のうちのいずれかの組み合わせを使用した値の範囲、例えば、限定されないが、１～１０ｎＭ、１０～１００ｎＭ、１～１００ｎＭ、０．１～１ｎＭ、０．１～１００ｎＭ、０．１～２００ｎＭ、１～２００ｎＭ、１０～２００ｎＭ、１００～２００ｎＭ、２００～５００ｎＭ、０．１～５００ｎＭ、１～５００ｎＭ、１０～５００ｎＭ、５００～１０００ｎＭ、０．１～１０００ｎＭ、１～１０００ｎＭ、１０～１０００ｎＭ、又は１００～１０００ｎＭも企図される。いくつかの実施形態では、阻害活性は、０．１ｎＭ未満、１ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、又は１０００ｎＭ未満である。いくつかの実施形態では、阻害活性は、約１～１０ｎＭ、１０～１００ｎＭ、０．１～１μＭ、１～１０μＭ、１０～１００μＭ、１００～２００μＭ、２００～５００μＭ、又は更には５００～１０００μＭの範囲内である。定量化の目的で、本明細書に開示される阻害化合物の文脈における「活性」、「阻害活性」、「生物学的活性」、「ＩＲＡＫ活性」、「ＩＲＡＫ１活性」、「ＩＲＡＫ４活性」、「ＦＬＴ－３活性」などの用語は、当該技術分野で既知の様々な方法で定量化され得ることが理解される。別段の指示がない限り、かかる用語は、本明細書で使用される場合、通例の意味（すなわち、半最大阻害を達成するための濃度）でIC_{50}を指す。定量化の目的で、本明細書に開示される阻害化合物の文脈における「活性」、「阻害活性」、「生物学的活性」、「ＩＲＡＫ活性」、「ＩＲＡＫ１活性」、「ＩＲＡＫ４活性」、「ＦＬＴ－３活性」などの用語は、当該技術分野で既知の様々な方法で定量化され得ることが理解される。別段の指示がない限り、かかる用語は、本明細書で使用される場合、通例の意味（すなわち、半最大阻害を達成するための濃度）でIC_{50}を指す。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））を使用して、動物（例えば、哺乳動物、ブタ、イヌ、トリ（例えば、ニワトリ）、ウシ、ネコ、霊長類、齧歯類、サル、ウサギ、マウス、ラット、及びヒト）において治療され得る造血がんとしては、造血がん及び血液細胞の骨髄系統のがん、他の血液障害による発生のリスクが高いがん、化学物質曝露（例えば、抗がん療法又は職業的化学物質曝露）、電離放射線（例えば、抗がん療法）による発生のリスクが高いがん、骨髄異形成症候群から進行するがん、骨髄増殖性疾患から進行するがん、並びにＢ細胞のがんが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、治療され得る造血がんとしては、ＭＤＳ、ＡＭＬ、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）（例えば、ＭＹＤ８８変異（例えば、Ｌ２６５Ｐ）を有するＡＢＣ　ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫、若しくは辺縁帯リンパ腫、又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、制御不全のＩＲＡＫ発現（ＩＲＡＫ１及び／若しくはＩＲＡＫ４）並びに／又はＩＲＡＫ媒介性細胞内シグナル伝達を特徴とするがんが治療され得、多形性膠芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、前立腺がん、肺がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、基底細胞がん、甲状腺がん、扁平上皮がん、神経芽腫、卵巣がん、腎細胞がん、肝細胞がん、結腸がん、膵がん、横紋筋肉腫、髄膜腫、胃がん、神経膠腫、口腔がん、鼻咽頭がん、直腸がん、腹部がん、及び子宮がんなど、並びにそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を使用して、過剰活性ＩＲＡＫ１及び／又はＩＲＡＫ４を特徴とする追加の条件との関連において標的を阻害することができる。本発明の特定の態様によると、本発明の化合物を使用して、炎症性疾患及び自己免疫疾患などの条件下で過剰活性ＩＲＡＫ１及び／又はＩＲＡＫ４を阻害することができ、当該炎症性疾患及び自己免疫疾患は、過剰活性ＩＲＡＫ１及び／又はＩＲＡＫ４を特徴とする。いくつかの実施形態では、制御不全（例えば、超活性）のＩＲＡＫ発現（ＩＲＡＫ１及び／若しくはＩＲＡＫ４）並びに／又はＩＲＡＫ媒介性細胞内シグナル伝達を特徴とする炎症性疾患及び自己免疫疾患が治療され得、慢性炎症（すなわち、ウイルス感染及び細菌感染に関連する）、敗血症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、全身性硬化症、１型糖尿病など、並びにそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））を使用して、対象（例えば、哺乳動物、ブタ、イヌ、トリ（例えば、ニワトリ）、ウシ、ネコ、霊長類、齧歯類、サル、ウサギ、マウス、ラット、及びヒト）において治療され得るＭＤＳとしては、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ、単一系統異形成を伴う難治性血球減少症（例えば、難治性貧血、難治性好中球減少症、及び難治性血小板減少症）、環状鉄芽球を伴う難治性貧血、多系統異形成を伴う難治性血球減少症（例えば、多系統異形成及び環状鉄芽球を伴う難治性血球減少症、並びに顕著な白血球前駆体及び血小板前駆体（巨核球）異形成などの赤血球に限定されない病理学的変化を伴う動物）、過剰芽細胞Ｉ及びＩＩを伴う難治性貧血、５ｑ－症候群、線維症を伴う巨核球異形成、並びに小児の難治性血球減少症が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療され得るＭＤＳとしては、遺伝したＭＤＳ、遺伝的素因による発生のリスクが高いＭＤＳ、他の血液障害による発生のリスクが高いＭＤＳ、化学物質曝露による発生のリスクが高いＭＤＳ、電離放射線による発生のリスクが高いＭＤＳ、がん治療（例えば、放射線と、ブスルファン、ニトロソ尿素、若しくはプロカルバジンなどの放射性模倣アルキル化剤（５～７年の潜伏期）、又はＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤との組み合わせ）による発生のリスクが高いＭＤＳ、免疫抑制治療後の後天性再生不良性貧血及びファンコニ貧血から進行するＭＤＳ、スプライシング因子の変異によるリスクが高いＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異によるリスクが高いＭＤＳ、及びイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異によるリスクが高いＭＤＳが挙げられるが、これらに限定されない。治療され得る動物としては、哺乳動物、齧歯類、霊長類、サル（例えば、マカク、アカゲザル、ブタオザル）、ヒト、イヌ、ネコ、ブタ、トリ（例えば、ニワトリ）、ウシ、マウス、ウサギ、及びラットが挙げられるが、これらに限定されない。方法では、「対象」という用語は、ヒト対象及び非ヒト対象の両方を指し得る。いくつかの場合では、対象は、治療を

必要としている（例えば、疾患若しくはＭＤＳの兆候を示すことによって、又は血球数が低いことによって）。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））を使用して、対象（例えば、哺乳動物、ブタ、イヌ、トリ（例えば、ニワトリ）、ウシ、ネコ、霊長類、齧歯類、サル、ウサギ、マウス、ラット、及びヒト）において治療され得るＭＤＳとしては、ＦＬＴ３（例えば、ＦＬＴ３阻害剤を使用する）、ＦＬＴ３の変異（例えば、ＦＬＴ３変異体の阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ４（例えば、ＩＲＡＫ４阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ４の変異（例えば、ＩＲＡＫ４変異体の阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ１（例えば、ＩＲＡＫ１阻害剤を使用する）、及び／又はＩＲＡＫ１の変異（例えば、ＩＲＡＫ１変異体の阻害剤を使用する）のうちの１つ以上を阻害することによって治療され得るＭＤＳが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、治療され得るＭＤＳとしては、ＩＲＡＫ４（若しくはその変異）を阻害することによって治療され得るＭＤＳ、ＩＲＡＫ１（若しくはその変異）を阻害することによって治療され得るＭＤＳ、又はＩＲＡＫ４（若しくはその変異）及びＩＲＡＫ１（若しくはその変異）を阻害することによって治療され得るＭＤＳが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療され得るＭＤＳとしては、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することによって治療され得るＭＤＳが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することは、例えば、ＩＲＡＫによって駆動される適応耐性機構によりＦＬＴ３阻害剤に対して耐性であり得るか、又は耐性になり得る、ＦＬＴ３変異を有する腫瘍の治療を提供する。いくつかの実施形態では、治療され得るＭＤＳは、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有するＭＤＳ、並びに／又はＩＲＡＫ４Ｌの使用及びＩＲＡＫ４Ｌ対ＩＲＡＫ４Ｓの比に基づいて、ＭＤＳがＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現するＭＤＳを特徴とする（例えば、米国特許出願第１６／３３９，６９２号及びＳｍｉｔｈ，Ｍ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（２０１９）．“Ｕ２ＡＦ１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎｄｕｃｅ ｏｎｃｏｇｅｎｉｃ ＩＲＡＫ４ ｉｓｏｆｏｒｍｓ ａｎｄ ａｃｔｉｖａｔｅ ｉｎｎａｔｅ ｉｍｍｕｎｅ ｐａｔｈｗａｙｓ ｉｎ ｍｙｅｌｏｉｄ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ．”Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２１（５）：６４０－６５０．ＤＯＩ：１０．１０３８／ｓ４１５５６－０１９－０３１４－５（両方とも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように）。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））を使用して、対象（例えば、哺乳動物、ブタ、イヌ、トリ（例えば、ニワトリ）、ウシ、ネコ、霊長類、齧歯類、サル、ウサギ、マウス、ラット、及びヒト）において治療され得るＡＭＬとしては、遺伝したＡＭＬ、遺伝的素因による発生のリスクが高いＡＭＬ、１つ以上の再発性の遺伝子異常を伴うＡＭＬ（例えば、逆位又は転座、例えば、９番染色体と１１番染色体との間の転座を伴うＭＬＬＴ３／ＭＬＬ（「ＭＬＬ」）、８番染色体と２１番染色体との間の転座を有するＡＭＬ、１６番染色体の転座又は逆位を伴うＡＭＬ、９番染色体と１１番染色体との間の転座を伴うＡＭＬ、１５番染色体と１７番染色体との間の転座を伴うＡＰＬ（Ｍ３）、６番染色体と９番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ、３番染色体の転座又は逆位を伴うＡＭＬなど）、１番染色体と２２番染色体との間の転座を伴うＡＭＬ（巨核芽球性）、骨髄異形成に関連した変化を伴うＡＭＬ、以前の化学療法又は放射線に関連するＡＭＬ（例えば、アルキル化剤関連ＡＭＬ、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤関連ＡＭＬなど）、他に分類されないＡＭＬ（上記分類に該当しない（ＦＡＢ分類と同様）、例えば、最未分化型ＡＭＬ（Ｍ０）、最小成熟を伴うＡＭＬ（Ｍ１）、成熟を伴うＡＭＬ（Ｍ２）、急性骨髄単球性白血病（Ｍ４）、急性単球性白血病（Ｍ５）、急性赤白血病（Ｍ６）、急性巨核芽球性白血病（Ｍ７）、急性好塩基球性白血病、線維症を伴う急性汎骨髄症など）、骨髄性

肉腫（顆粒球性肉腫、緑色腫、又は髄外の骨髄芽球腫としても既知）、未分化及び混合型急性白血病（混合表現型急性白血病としても既知）、他の血液障害による発生のリスクが高いＡＭＬ、化学物質曝露による発生のリスクが高いＡＭＬ、電離放射線による発生のリスクが高いＡＭＬ、骨髄異形成症候群から進行するＡＭＬ、骨髄増殖性疾患から進行するＡＭＬ、ＦＬＴ３変異によるリスクが高いＡＭＬ、ＦＬＴ３の膜近傍領域におけるＦＬＴ３変異によるリスクが高いＡＭＬ、ＦＬＴ３の膜近傍領域における内部タンデム重複のＦＬＴ３変異によるリスクが高いＡＭＬ、ＦＬＴ３のキナーゼドメインにおけるＦＬＴ３変異によるリスクが高いＡＭＬ、ＦＬＴ３変異Ｄ８３５Ｙによるリスクが高いＡＭＬ、ＦＬＴ３変異Ｄ８３５Ｖによるリスクが高いＡＭＬ、ＦＬＴ３変異Ｆ６９１Ｌによるリスクが高いＡＭＬ、並びにＦＬＴ３変異Ｒ８３４Ｑによるリスクが高いＡＭＬなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療され得るＡＭＬとしては、ＦＬＴ３（例えば、ＦＬＴ３阻害剤を使用する）、ＦＬＴ３の変異（例えば、ＦＬＴ３変異体の阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ４（例えば、ＩＲＡＫ４阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ４の変異（例えば、ＩＲＡＫ４変異体の阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ１（例えば、ＩＲＡＫ１阻害剤を使用する）、及び／又はＩＲＡＫ１の変異（例えば、ＩＲＡＫ１変異体の阻害剤を使用する）のうちの１つ以上を阻害することによるＡＭＬが挙げられる。ある特定の実施形態では、治療され得るＡＭＬとしては、ＩＲＡＫ４（若しくはその変異）を阻害することによって治療され得るＡＭＬ、ＩＲＡＫ１（若しくはその変異）を阻害することによって治療され得るＭＤＳ、又はＩＲＡＫ４（若しくはその変異）及びＩＲＡＫ１（若しくはその変異）を阻害することによって治療され得るＡＭＬが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療され得るＡＭＬとしては、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することによって治療され得るＡＭＬが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することは、例えば、ＩＲＡＫによって駆動される適応耐性機構によりＦＬＴ３阻害剤に対して耐性であり得るか、又は耐性になり得る、ＦＬＴ３変異を有する腫瘍の治療を提供する。いくつかの実施形態では、治療され得るＡＭＬは、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有するＡＭＬ、並びに／又はＩＲＡＫ４Ｌの使用及びＩＲＡＫ４Ｌ対ＩＲＡＫ４Ｓの比に基づいて、ＡＭＬがＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現するＡＭＬを特徴とする（例えば、米国特許出願第１６／３３９，６９２号及びＳｍｉｔｈ，Ｍ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（２０１９）．“Ｕ２ＡＦ１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎｄｕｃｅ ｏｎｃｏｇｅｎｉｃ ＩＲＡＫ４ ｉｓｏｆｏｒｍｓ ａｎｄ ａｃｔｉｖａｔｅ ｉｎｎａｔｅ ｉｍｍｕｎｅ ｐａｔｈｗａｙｓ ｉｎ ｍｙｅｌｏｉｄ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ．”Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２１（５）：６４０－６５０．ＤＯＩ：１０．１０３８／ｓ４１５５６－０１９－０３１４－５（両方とも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように）。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））を使用して、対象（例えば、哺乳動物、ブタ、イヌ、トリ（例えば、ニワトリ）、ウシ、ネコ、霊長類、齧歯類、サル、ウサギ、マウス、ラット、及びヒト）において治療され得る造血がんとしては、ＦＬＴ３（例えば、ＦＬＴ３阻害剤を使用する）、ＦＬＴ３の変異（例えば、ＦＬＴ３変異体の阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ４（例えば、ＩＲＡＫ４阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ４のアイソフォーム、ＩＲＡＫ４の変異（例えば、ＩＲＡＫ４変異体の阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ１（例えば、ＩＲＡＫ１阻害剤を使用する）、ＩＲＡＫ１のアイソフォーム、又はＩＲＡＫ１の変異（例えば、ＩＲＡＫ１変異体の阻害剤を使用する）のうちの１つ以上を阻害する（例えば、その活性又は発現を低減する）ことによって治療され得る造血がん（例えば、前述のようなＭＤＳ、ＡＭＬ、ＤＬＢＣＬなど）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、治療され得る造血がんとしては、ＦＬＴ３（又はその変異）及びＩＲＡＫ４（又はその変異）を阻害する（例えば、その活性又は

発現を低減する）ことによって治療され得るがん、ＦＬＴ３（又はその変異）及びＩＲＡＫ１（又はその変異）を阻害する（例えば、その活性又は発現を低減する）ことによって治療され得る造血がん、あるいはＦＬＴ３（又はその変異）ＩＲＡＫ４（又はそのアイソフォーム若しくは変異）、及びＩＲＡＫ１（又はそのアイソフォーム若しくは変異）を阻害する（例えば、その活性又は発現を低減する）ことによって治療され得る造血がんが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療され得る造血がんとしては、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することによって治療され得る造血がんが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することは、例えば、ＩＲＡＫによって駆動される適応耐性機構によりＦＬＴ３阻害剤に対して耐性であり得るか、又は耐性になり得る、ＦＬＴ３変異を有する腫瘍の治療を提供する。いくつかの実施形態では、治療され得る造血がんは、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有する造血がん、並びに／又はＩＲＡＫ４Ｌの使用及びＩＲＡＫ４Ｌ対ＩＲＡＫ４Ｓの比に基づいて、造血がんがＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現する造血がんを特徴とする（例えば、米国特許出願第１６／３３９，６９２号及びＳｍｉｔｈ，Ｍ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（２０１９）．“Ｕ２ＡＦ１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎｄｕｃｅ ｏｎｃｏｇｅｎｉｃ ＩＲＡＫ４ ｉｓｏｆｏｒｍｓ ａｎｄ ａｃｔｉｖａｔｅ ｉｎｎａｔｅ ｉｍｍｕｎｅ ｐａｔｈｗａｙｓ ｉｎ ｍｙｅｌｏｉｄ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ．”Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２１（５）：６４０－６５０．ＤＯＩ：１０．１０３８／ｓ４１５５６－０１９－０３１４－５（両方とも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように）。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、治療され得るがんとしては、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することによって治療され得る多形性膠芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、前立腺がん、肺がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、基底細胞がん、甲状腺がん、扁平上皮がん、神経芽腫、卵巣がん、腎細胞がん、肝細胞がん、結腸がん、膵がん、横紋筋肉腫、髄膜腫、胃がん、神経膠腫、口腔がん、鼻咽頭がん、直腸がん、腹部がん、及び子宮がんなど、並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することは、例えば、ＩＲＡＫによって駆動される適応耐性機構によりＦＬＴ３阻害剤に対して耐性であり得るか、又は耐性になり得る、ＦＬＴ３変異を有する腫瘍の治療を提供する。いくつかの実施形態では、治療され得るがんは、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有するがん、並びに／又はＩＲＡＫ４Ｌの使用及びＩＲＡＫ４Ｌ対ＩＲＡＫ４Ｓの比に基づいて、がんがＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現するがんを特徴とする（例えば、米国特許出願第１６／３３９，６９２号及びＳｍｉｔｈ，Ｍ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（２０１９）．“Ｕ２ＡＦ１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎｄｕｃｅ ｏｎｃｏｇｅｎｉｃ ＩＲＡＫ４ ｉｓｏｆｏｒｍｓ ａｎｄ ａｃｔｉｖａｔｅ ｉｎｎａｔｅ ｉｍｍｕｎｅ ｐａｔｈｗａｙｓ ｉｎ ｍｙｅｌｏｉｄ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ．”Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２１（５）：６４０－６５０．ＤＯＩ：１０．１０３８／ｓ４１５５６－０１９－０３１４－５（両方とも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように）。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、治療され得る制御不全（例えば、超活性）のＩＲＡＫ発現（ＩＲＡＫ１及び／若しくはＩＲＡＫ４）並びに／又はＩＲＡＫ媒介性細胞内シグナル伝達を特徴とする炎症性疾患及び自己免疫疾患としては、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することによって治療され得る慢性炎症（すなわち、ウイルス感染及び細菌感染に関連する）、敗血症、関節リウマチ

、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、全身性硬化症、１型糖尿病など、並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＩＲＡＫ４、ＩＲＡＫ１、又はＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方と組み合わせてＦＬＴ３を阻害することは、例えば、ＩＲＡＫによって駆動される適応耐性機構によりＦＬＴ３阻害剤に対して耐性であり得るか、又は耐性になり得る、ＦＬＴ３変異を有する炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療を提供する。いくつかの実施形態では、治療され得る炎症性疾患及び自己免疫疾患は、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有する炎症性疾患及び自己免疫疾患、並びに／又はＩＲＡＫ４Ｌの使用及びＩＲＡＫ４Ｌ対ＩＲＡＫ４Ｓの比に基づいて、炎症性疾患及び自己免疫疾患がＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現する炎症性疾患及び自己免疫疾患を特徴とする（例えば、米国特許出願第１６／３３９，６９２号及びＳｍｉｔｈ，Ｍ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（２０１９）．“Ｕ２ＡＦ１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎｄｕｃｅ ｏｎｃｏｇｅｎｉｃ ＩＲＡＫ４ ｉｓｏｆｏｒｍｓ ａｎｄ ａｃｔｉｖａｔｅ ｉｎｎａｔｅ ｉｍｍｕｎｅ ｐａｔｈｗａｙｓ ｉｎ ｍｙｅｌｏｉｄ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ．”Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２１（５）：６４０－６５０．ＤＯＩ：１０．１０３８／ｓ４１５５６－０１９－０３１４－５（両方とも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように）。

【０１７６】

ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の治療に関連して、治療には、予防的処置及び治療的処置が含まれ得るが、これらに限定されない。したがって、治療としては、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）を予防すること、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）のリスクを低減すること、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の症状を改善若しくは軽減すること、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）に対する身体的応答を誘発すること、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の発生若しくは進行を阻害すること、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）に関連する兆候の発症を阻害若しくは予防すること、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の重症度を低減すること、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を伴うＭＤＳ）、又はＭＤＳに関連する症状のうちの１つ以上の退縮を引き起こすこと（例えば、血球数の増加）、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の寛解を引き起こすこと、ＦＬＴ３変異（例えば、内部タンデム重複変異若しくはＤ８３５Ｙ変異）を予防若しくは最小化することによって、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の寛解を引き起こすこと、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の

変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の再発を予防すること、あるいは他のＭＤＳ治療に対して内因性耐性又は獲得耐性を有する動物又はヒトにおいて、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）の再発を予防することが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療することは、ＭＤＳの予防的処置（例えば、将来のＭＤＳの予防又は改善）を含まない。

【０１７７】

造血がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異（例えば、ＭＹＤ８８変異Ｌ２６５Ｐを有するＡＢＣ　ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の治療に関連して、治療には、予防的処置及び治療的処置が含まれ得るが、これらに限定されない。したがって、治療としては、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）を予防すること、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）のリスクを低減すること、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の症状を改善又は軽減すること、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）に対する身体的応答を誘発すること、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の発症又は進行を阻害すること、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）に関連する症状の発生を阻害又は予防すること、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の重症度を低減すること、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）、又はがんに関連する症状のうちの１つ以上の退縮を引き起こすこと（例えば、腫瘍サイズの減少）、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の寛解を引き起こすこと、ＦＬＴ３変異（例えば、内部タンデム重複変異又はＤ８３５Ｙ変異）

を予防又は最小化することによって、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の寛解を引き起こすこと、ＦＬＴ３変異（例えば、内部タンデム重複変異又はＤ８３５Ｙ変異）を予防又は最小化することによって、急性骨髄性白血病の寛解を引き起こすこと、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の再発を予防すること、（例えば、一部のＦＬＴ３阻害剤から又はＭＬＬから）他のがん治療に対して内因性耐性又は獲得耐性を有する動物において、がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）の再発を予防すること、あるいは（例えば、一部のＦＬＴ３阻害剤から又はＭＬＬから）他のがん治療に対して内因性耐性又は獲得耐性を有する動物において、急性骨髄性白血病の再発を予防することが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、治療することは、がんの予防的処置（例えば、将来のがんの予防又は改善）を含まない。

【０１７８】

対象の治療は、任意の好適な投与方法（本明細書に開示されるものなど）を使用して、かつ任意の好適な量の本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））を使用して行われ得る。いくつかの実施形態では、治療方法は、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）について、動物又はヒトを治療することを含む。いくつかの実施形態では、治療方法は、造血がん（例えば、急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなど）について、動物又はヒトを治療することを含む。他の実施形態は、血液障害を有すること、骨髄異形成症候群を有すること、骨髄増殖性疾患を有すること、化学物質曝露の発生、電離放射線への曝露、又は造血がんのための治療（例えば、化学療法、電離放射線、若しくは両方）のうちの１つ以上の後の治療を含む。本発明のいくつかの実施形態は、本発明の化合物（（例えば、式（Ｉ））を含む組成物（例えば、医薬組成物）で、対象（例えば、ヒト又は霊長類などの動物）を治療するための方法を含み、これは、１つ以上のかかる組成物の１回以上の投与を含み、組成物は、２回以上の投与がある場合、同じであっても異なっていてもよい。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、治療方法は、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ））を含む組成物の有効量を対象に投与することを含む。本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、対象において、治療に影響を及ぼすのに十分な投与量又は一連の投与量を指す（例えば、ＭＤＳ（例えば、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、若しくはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ）などであるがこれらに限定されない、ＭＤＳを治療するために）、又は急性骨髄性白血病、リンパ腫、白血病、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＤＬＢＣＬ　ＭＹＤ８８変異、濾胞性リンパ腫、若しくは辺縁帯リンパ腫、及びそれらの組み合わせなどであるがこれらに限定されない、造血がんを治療するために）。いくつかの実施形態では、有効量は、本明細書に開示される治療有効量を包含し得る。ある特定の実施形態では、有効量は、対象及び影響を受ける特

定の治療に応じて異なり得る。必要とされる正確な量は、例えば、対象の年齢及び全身状態、使用される特定のアジュバント（該当する場合）、投与プロトコルなどに応じて、対象によって異なり得る。したがって、有効量は、例えば、特定の状況に基づいて異なり得、適切な有効量は、特定の事例で決定され得る。有効量は、例えば、本明細書に開示される任意の投与量又は組成物量を含み得る。いくつかの実施形態では、（哺乳動物、霊長類、サル、又はヒトなどの対象に投与され得る）本発明の少なくとも１つの化合物の有効量は、約０．００５～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１～約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５～約７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約６．５ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、又は約１５ｍｇ／ｋｇの量であり得る。いくつかの実施形態に関して、投与量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重又は約６．５ｍｇ／ｋｇ体重であり得る。いくつかの場合では、（哺乳動物、齧歯類、マウス、ウサギ、ネコ、ブタ、又はイヌなどの対象に投与され得る）本発明の少なくとも１つの化合物（例えば、表１及び６に列挙されるような化合物１～７７及び２０９～２１４などであるがこれらに限定されない、式（Ｉ））の有効量は、約０．００５～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１～約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５～約７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、又は約１５０ｍｇ／ｋｇの量であり得る。いくつかの実施形態では、（哺乳動物、霊長類、サル、又はヒトなどの動物に投与され得る）本発明の少なくとも１つの化合物の有効量は、約１～約１０００ｍｇ／ｋｇ体重、約５～約５００ｍｇ／ｋｇ体重、約１０～約２００ｍｇ／ｋｇ体重、約２５～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、約３００ｍｇ／ｋｇ、約４００ｍｇ／ｋｇ、約５００ｍｇ／ｋｇ、約６００ｍｇ／ｋｇ、約７００ｍｇ／ｋｇ、約８００ｍｇ／ｋｇ、約９００ｍｇ／ｋｇ、又は約１０００ｍｇ／ｋｇの量であり得る。一部の条件に関して、投与量は、約２０ｍｇ／ｋｇヒト体重又は約１００ｍｇ／ｋｇヒト体重であり得る。いくつかの場合では、（哺乳動物、齧歯類、マウス、ウサギ、ネコ、ブタ、又はイヌなどの動物に投与され得る）本発明の少なくとも１つの化合物の有効量は、約１～約１０００ｍｇ／ｋｇ体重、約５～約５００ｍｇ／ｋｇ体重、約１０～約２００ｍｇ／ｋｇ体重、約２５～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、約３００ｍｇ／ｋｇ、約４００ｍｇ／ｋｇ、約５００ｍｇ／ｋｇ、約６００ｍｇ／ｋｇ、約７００ｍｇ／ｋｇ、約８００ｍｇ／ｋｇ、約９００ｍｇ／ｋｇ、又は約１０００ｍｇ／ｋｇの量であり得る。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、治療はまた、外科的介入、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、免疫療法、及びアジュバント全身療法のうちの１つ以上を含み得る。アジュバントとしては、化学療法（例えば、テモゾロミド）、放射線療法、抗血管新生療法（例えば、ベバシズマブ）、及びＬＨＲＨアゴニストの投与などのホルモン療法、タモキシフェンなどの抗エストロゲン、高用量プロゲストゲン、アロマターゼ阻害剤、及び／又は副腎摘出術が挙げられ得るが、これらに限定されない。化学療法は、単剤として、又は既知の若しくは新しい療法との組み合わせとして使用され得る。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、本発明の少なくとも１つの化合物（例えば、式（Ｉ））の対象への投与は、アジュバントがん療法又はアジュバントがん療法の一部である。アジュバント治療には、本明細書に開示される機構による、腫瘍を含むがこれに限定されない本明

細書に開示されるがんの治療が含まれる。対応する一次療法としては、外科手術、化学療法、又は放射線療法が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの場合では、アジュバント治療は、従来の化学毒性剤との、又はがんに対する治療特異性を高め、更なる全身副作用を制限する可能性がある免疫療法との、ケモカイン受容体アンタゴニストの組み合わせであり得る。更に他の実施形態では、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））は、他の化学療法剤とのアジュバントとして使用され得る。本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））の使用は、いくつかの場合は、薬物及び薬物の組み合わせの両方の用量の期間を低減し、副作用を低減し得る。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、対象への投与は、ＭＤＳ／ＡＭＬ／あるタイプの造血がんに関連する１つ以上の症状の発生率を減少させ得る。いくつかの実施形態では、投与は、当該組成物を受けていない対象と比較して、当該対象における骨髄不全、免疫機能不全、顕性白血病への移行、又はそれらの組み合わせを減少させ得る。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるＭＤＳ細胞又はがん細胞の生存率のマーカーを減少させ得る。一態様では、方法は、ＭＤＳ、ＡＭＬ、及び／又はがん細胞の生存率のマーカーを減少させ得る。マーカーは、経時的な生存、増殖、成長、移動、コロニーの形成、染色体集合、ＤＮＡ結合、ＲＮＡ代謝、細胞移動、細胞接着、炎症、又はそれらの組み合わせから選択され得る。

【０１８４】

併用療法

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、１つ以上の治療剤とともに投与される。例示的な治療剤としては、ＣＤＫ阻害剤、ＢＣＬ２阻害剤、ＰＴＥＦｂ阻害剤、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、シチジンデアミナーゼ阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ（ＤＮＭＴ）阻害剤、免疫調節性イミド、セレブロン調節剤、プリンヌクレオシド抗代謝剤、ＩＩ型トポイソメラーゼ阻害剤、ＤＮＡインターカレーター、ヘッジホッグアンタゴニスト、ＩＤＨ２阻害剤、ＩＤＨ１阻害剤、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、Ｍｅｋ１／２阻害剤、ＥＲＫ１／２阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＰＴＰＮ１１阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、グルココルチコイドステロイド、メニン阻害剤、ＭＤＭ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、及び変異／不活性化ｐ５３再活性化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８５】

一実施形態では、治療剤は、ＢＣＬ２阻害剤を含む。一実施形態では、ＢＣＬ２阻害剤は、ベネトクラクス又はその塩である。一実施形態では、治療剤は、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤は、シチジンである。一実施形態では、治療剤は、シチジンデアミナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、シチジンデアミナーゼ阻害剤は、ゼブラリンである。一実施形態では、治療剤は、ＤＮＭＴ阻害剤を含む。一実施形態では、ＤＮＭＴ阻害剤は、ゼブラリン、デシタビン、又は５－アザシチジンである。一実施形態では、治療剤は、免疫調節性イミド（セレブロン調節剤）を含む。一実施形態では、免疫調節性イミド（セレブロン調節剤）は、レナリドミドである。一実施形態では、治療剤は、プリンヌクレオシド抗代謝剤を含む。一実施形態では、プリンヌクレオシド抗代謝剤は、クロファラビンである。一実施形態では、治療剤は、ＩＩ型トポイソメラーゼ阻害剤／ＤＮＡインターカレーターを含む。一実施形態では、ＩＩ型トポイソメラーゼ阻害剤／ＤＮＡインターカレーターは、ボサロキシンである。一実施形態では、治療剤は、ヘッジホッグアンタゴニストを含む。一実施形態では、ヘッジホッグアンタゴニストは、グラスデギブである。一実施形態では、治療剤は、ＩＤＨ１阻害剤を含む。一実施形態では、ＩＤＨ１阻害剤は、イボシデニブである。一実施形態では、治療剤は、ＩＤＨ２阻害剤を含む。一実施形態では、ＩＤＨ２阻害剤は、エナシデニブである。一実施形態では、治療剤は、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤を含む。一実施形態では、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、ゲムシタビンである。一実施形態では、治療

剤は、アデノシンデアミナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、アデノシンデアミナーゼ阻害剤は、クラドリビンである。一実施形態では、治療剤は、Ｍｅｋ１／２阻害剤を含む。一実施形態では、Ｍｅｋ１／２阻害剤は、トラメチニブである。一実施形態では、治療剤は、ＥＲＫ１／２阻害剤を含む。一実施形態では、ＥＲＫ１／２阻害剤は、ウリキセルチニブである。一実施形態では、治療剤は、ＡＫＴ阻害剤を含む。一実施形態では、ＡＫＴ阻害剤は、カピバセルチブ（ＡＺＤ５３６３）である。一実施形態では、治療剤は、ＰＴＰＮ１１／ＳＨＰ２阻害剤を含む。一実施形態では、ＰＴＰＮ１１／ＳＨＰ２阻害剤は、ＴＮＯ－１５５である。一実施形態では、治療剤は、グルココルチコイドステロイドを含む。一実施形態では、グルココルチコイドステロイドは、プレドニゾロンである。一実施形態では、治療剤は、メニン阻害剤を含む。一実施形態では、メニン阻害剤は、ＳＮＤＸ－５６１３である。一実施形態では、治療剤は、ＭＤＭ２阻害剤を含む。一実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、ナブテマドリン（ＡＭＧ　２３２、ＫＲＴ－２３２）である。一実施形態では、治療剤は、ＢＴＫ阻害剤を含む。一実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、及びザヌブルチニブから選択される。一実施形態では、治療剤は、変異／不活性化ｐ５３再活性化剤を含む。一実施形態では、変異／不活性化ｐ５３再活性化剤は、エプレネタポプト（ＡＰＲ－２４６）である。

【０１８６】

一実施形態では、治療剤は、ＣＤＫ阻害剤を含む。ＣＤＫ阻害剤は、当業者に既知の任意のＣＤＫ阻害剤であり得る。一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＫＤ１、ＣＫＤ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ４、ＣＤＫ５、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、ＣＤＫ１０、ＣＤＫ１１、ＣＤＫ１２、若しくはＣＤＫ１３阻害剤、又はそれらの組み合わせである。

【０１８７】

一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、以下の特許又は特許出願のうちの１つに記載される阻害剤を含む：ＵＳ２０２１／０３３２０７１、ＵＳ２０２１／０３３０６５３、ＷＯ２０２１／２１４２５３、ＷＯ２０２１／１７８５９５、ＷＯ２０２１／２０７６３２、ＵＳ８６８５６６０、ＵＳ２０２０／０３６１９０６、ＵＳ１０６９５３４６、ＵＳ１１１４２５０７、ＷＯ２０２１／１９８４３９、ＷＯ２０２１／２０１１７０、ＵＳ８１５３６３２、ＵＳ１１０１３７４３、ＵＳ１１１３５１９８、ＵＳ２０２１／０２９９１１１、ＷＯ２０２１／１９０６３７、ＷＯ２０２１／１８８８５５、ＷＯ２０２１／１８８８４９、ＵＳ２０２１／０２９２２９９、ＵＳ１１１２４８３６、ＵＳ１０９６１５２７、ＵＳ２０２１／０２８４６２９、ＵＳ２０２１／０２８３２６５、ＷＯ２０２１／１８３９９４、ＷＯ２０２１／１８１２３３、ＵＳ１１１１６７５５、ＷＯ２０２１／１７６０４５、ＷＯ２０２１／１７７８１６、ＷＯ２０２１／１７６０４９、ＷＯ２０２１／１７６３４９、ＵＳ２０２１／０２７５５２２、ＵＳ２０２１／０２７５４９１、ＵＳ２０２１／０２７７０３７、ＵＳ１１１１１２５０、ＷＯ２０２１／１４２４４８、ＷＯ２０２１／１７２３５９、ＷＯ２０２１／１７４１９５、ＵＳ２０２１／０２６０２０９、ＵＳ２０２１／０２６１６０９、ＵＳ２０２１／０２６１６３６、ＵＳ２０２１／０２６１５４６、ＷＯ２０２１／１６８３４１、ＵＳ１１０１４９１１、ＵＳ９９３２３４４、ＵＳ８４１５３５５、ＵＳ１１０９１４８５、ＵＳ１１０９１４９０、ＵＳ２０２１／０２４６４２２、ＵＳ２０２１／０２４６１３８、ＵＳ２０２１／０２４４７１５、ＵＳ１１０８３７２２、ＵＳ１１０８３７２８、ＵＳ２０２１／０２３８２２６、ＵＳ２０１９／０１４２８３５、ＷＯ２０２１／１５５００６、ＷＯ２０２１／１５２１０７、ＷＯ２０２１／１５５１９２、ＵＳ１０２９４２３４、ＵＳ１１０７７１５６、ＷＯ２０２１／１４８７９３、ＷＯ２０２１／１４９８１７、ＵＳ２０２１／０２２８５２９、ＵＳ２０２１／０２２８５４６、ＵＳ２０２１／０２２８７２３、ＵＳ１０５６８８８７、ＵＳ２０１９／０２０９５４９、ＵＳ１１０７２５９６、ＵＳ２０２１／０２２２１３３、ＵＳ１０３３６７６０、ＷＯ２０２１／１４４３０２、ＵＳ２０２１／０１９６７９６、ＵＳ１１０６６４０４、ＵＳ２０２１／０２１３０２９、ＵＳ２０２１／０２１３０１２、ＵＳ９６４２８３５、ＵＳ８６７３９７２、ＵＳ２０２１／０２０５３０４、ＷＯ２０２１／１

０８６４８、ＷＯ２０２０／１４００５４、ＵＳ１１０５３２３８、ＵＳ１１０５２０８７、ＵＳ１０２４５２５１、ＷＯ２０２１／１３３６０１、ＷＯ２０２１／１３３９５７、ＷＯ２０２１／１２７１３３、ＷＯ２０２１／１２４１０６、ＷＯ２０２１／１２２７４５、ＵＳ１０８４９９０３、ＵＳ２０２１／０１８６９７９、ＵＳ１１０４０９５７、ＷＯ２０２１／１１５３３５、ＵＳ１１０３４７１０、ＷＯ２０２１／１１０１３６、ＷＯ２０２１／１１０７３１、ＷＯ２０２１／１０８９２７、ＷＯ２０２１／１１０１２２、ＵＳ２０２１／０１７１５５４、ＵＳ１０９６６９７７、ＵＳ２０２１／０１７１４９８、ＵＳ１１０２８０８７、ＵＳ２０２１／０１６１９０９、ＷＯ２０２１／１０８５８１、ＵＳ１０３０００７３、ＷＯ２０２１／１０２２３４、ＷＯ２０２１／１０２４１０、ＵＳ１１０１４９０６、ＵＳ１１０１３７２８、ＷＯ２０２１／０９２６７２、ＵＳ２０２１／０１４７４２４、ＵＳ２０１８／０１４７２０２、ＵＳ２０２１／０１４５９７４、ＵＳ１１００７１７４、ＵＳ２０２１／０１３９４５９、ＵＳ２０２１／０１３９４７４、ＵＳ２０２１／０１３９４３６、ＵＳ２０２１／０１３９４８３、ＵＳ１０２２１１４０、ＵＳ２０２１／０１２８５５５、ＷＯ２０２１／０８７１８３、ＷＯ２０２１／０８４５４０、ＷＯ２０２１／０８７１３８、ＷＯ２０２１／０８７０４４、ＷＯ２０２１／０７９２７３、ＷＯ２０２１／０５３６６７、ＵＳ１０７２９６９２、ＷＯ２０２１／０７２４７５、ＷＯ２０２１／０７４３３８、ＷＯ２０２１／０７３５９３、ＵＳ１０８５７１５６、ＵＳ１０８７０６５１、ＵＳ１０９８１９１９、ＵＳ１０２０２３９２、ＷＯ２０２１／０６８８６７、ＷＯ２０２１／０７２０１７、ＷＯ２０２１／０６７５６９、ＵＳ２０２１／００９３７３０、ＷＯ２０２１／０６７７９２、ＵＳ２０２１／０１０１８８１、ＵＳ１０１３１６７９、ＵＳ１０７３０８８７、ＷＯ２０２１／０６１６９５、ＷＯ２０２１／０６１７５２、ＷＯ２０２１／０５７８６７、ＷＯ２０２１／０５５７０５、ＷＯ２０２１／０５５０１４、ＷＯ２０２１／０４７５７３、ＵＳ２０２１／００７０７６１、ＵＳ１０９４６０１２、ＷＯ２０２１／０４５５８６、ＷＯ２０２１／０４５５８５、ＷＯ２０２１／０４５５８２、ＷＯ２０２１／０４３１９０、ＵＳ１０７７４０４７、ＵＳ１０９４１１２６、ＵＳ１０３０８６４８、ＵＳ２０２１／００５３９６９、ＵＳ８５９８１８６、ＵＳ１０９２７１１３、ＵＳ２０２１／００４７２９２、ＵＳ１０８２９４９０、ＷＯ２０２１／０３０８４３、ＷＯ２０２１／０３０６２０、ＷＯ２０２１／０３０６２３、ＵＳ１０９１８６４８、ＷＯ２０２１／０２３１０４、ＷＯ２０２１／０２６３４９、ＵＳ２０２１／００４１４４１、ＵＳ１０９１３９８３、ＵＳ２０２１／００３２５９６、ＷＯ２０２１／０１６６６３、ＵＳ１００４７０７０、ＷＯ２０２１／０１４３６０、ＵＳ１０８９９７４２、ＷＯ２０２１／００９７０１、ＷＯ２０２１／０１１７９６、ＷＯ２０２１／０１１８６４、ＷＯ２０２１／０１１８０２、ＵＳ２０２１／００１５８１９、ＵＳ２０２１／００１５８１７、ＵＳ２０２０／０１２９４８９、ＵＳ１０２７３２５２、ＵＳ９４９８４７１、ＷＯ２０２１／００３３１４、ＵＳ２０２０／０４０５８０９、ＵＳ１０７８６５７８、ＷＯ２０２０／２６３８３０、ＷＯ２０２０／２５９５５６、ＷＯ２０２０／２６３１８６、ＷＯ２０２０／２５９４６３、ＵＳ１０８３５５３１、ＷＯ２０２０／２５３４５８、ＷＯ２０２０／２５６６３７、ＷＯ２０２０／２５６８６８、ＷＯ２０２０／２５７６１５、ＵＳ２０２０／０３９７７７２、ＵＳ１０８７１４９５、ＵＳ２０２０／０３９２１３９、ＵＳ１０７３０８７０、ＵＳ１０７５８５４１、ＵＳ１０７９９５０６、ＵＳ２０２０／０３４７０３６、ＷＯ２０２０／２４５４０２、ＷＯ２０２０／２４４６１２、ＵＳ２０２０／０３８４０２７、ＵＳ２０２０／０３８３９８４、ＵＳ２０２０／０３７７９０４、ＷＯ２０２０／１８８１００、ＷＯ２０２０／２３９５５８、ＷＯ２０２０／２４０３６０、ＷＯ２０２０／２３７０２５、ＵＳ２０２０／０３６９７１５、ＵＳ１０８４４０２１、ＵＳ２０２０／０３６１８５３、ＵＳ２０２０／０３６１９４３、ＷＯ２０２０／２２８５１３、ＵＳ１０８３５５３５、ＵＳ２０２０／０３５３１０７、ＷＯ２０２０／２２４５６８、ＷＯ２０２０／２２４６０９、ＷＯ２０２０／２２２６６８、ＷＯ２０２０／２２３６０９、ＵＳ２０２０／０３４７０７９、ＵＳ２０２０／０３４５７３６、ＵＳ２０２０／０３４５６９９、ＵＳ１０７０２５２７、ＵＳ２０２０／０３３９９４４、ＵＳ２０２０／０３３９６１

5、US2020/0339556、US2020/0338209、WO2020/219650、WO2020/218518、WO2020/219926、WO2019/217581、US2020/0331909、US2020/0323851、WO2020/207260、WO2020/206583、US10233188、WO2020/205486、WO2020/202232、WO2020/206137、WO2020/206034、US2020/0317693、US2018/0280407、WO2020/193802、US2020/0297704、US10195200、WO2020/191002、US10780179、WO2020/183307、US2020/0289520、US2020/0289506、US10774053、US2020/0281918、US10654831、US10479785、WO2020/180706、US10766884、US10767162、WO2020/176794、WO2020/176510、WO2020/176505、US10689347、US10736902、US10738067、US9913844、US2018/0135044、WO2020/159980、WO2020/160537、WO2020/160157、WO2020/157709、US10618905、US2020/0237743、WO2020/152629、US10722505、US7850990、WO2020/148635、WO2020/092720、US9845331、US10717749、US2020/0222478、WO2020/146355、US2020/0216548、US2020/0216450、WO2020/140052、WO2020/135507、WO2020/138370、WO2020/140055、WO2020/140098、WO2020/125513、WO2020/128878、WO2020/132259、US2020/0197536、US10132797、US2020/0190075、US2020/0179451、US2020/0181164、WO2020/108407、US9746457、US10660896、WO2020/099470、US2020/0155519、US2020/0155550、US2020/0155526、US10071985、US2020/0147089、US2020/0147235、US10555931、WO2020/092528、WO2020/092621、US2020/0131189、WO2020/053664、WO2020/091688、US2020/0129473、US9498543、US10633374、US2020/0123174、US2020/0121803、US2020/0108142、WO2020/070296、WO2020/060238、WO2020/058820、WO2020/058458、WO2020/052627、WO2020/052772、US2020/0078362、US10047052、US10317405、US10314842、WO2020/041243、US10570141、US2020/0054635、US10383873、US9758539、US2020/0048228、US2014/0309224、US10519136、WO2020/023917、WO2020/023768、US2020/0016156、US10532103、US2020/0010902、US2020/0009134、WO2020/010158、US2020/0000932、US2020/0002432、US2020/0002421、US10513507、WO2019/241636、WO2019/238088、WO2019/236901、US2019/0374550、US2019/0369104、WO2019/230654、US8329683、USRE47739、WO2019/222521、US2019/0343961、US10464927、US10463690、WO2019/209825、US8864743、US2015/0291562、WO2019/195959、US2019/0310259、US2019/0290637、US2019/0292602、US2017/0067116、US10190104、US2016/0264552、US2018/0135135、US10413552、WO2019/170055、US2019/0275049、WO2019/168446、US201

９／０２７０９６７、ＵＳ２０１９／０２４８７７４、ＷＯ２０１９／１５９１２６、ＷＯ
２０１９／１５０１８１、ＵＳ２０１８／００９８９６３、ＵＳ２０１９／０２２４１８
９、ＵＳ２０１６／００２４０８４、ＷＯ２０１９／１４３７１９、ＷＯ２０１９／１４
３７３０、ＵＳ１０３５７４９３、ＷＯ２０１９／１３８３５４、ＵＳ１０３５１５７８
、ＵＳ１０３４２７９８、ＷＯ２０１９／１２９２３２、ＵＳ２０１９／０１９２５２２
、ＵＳ１０２９４４５７、ＵＳ１０３２３０３５、ＵＳ２０１９／０１７５５６０、ＵＳ
２０１９／０１６００２１、ＵＳ１０３０８６５４、ＵＳ１０３０８６０２、ＷＯ２０１
９／１０３０５０、ＷＯ２０１９／１０４０６５、ＵＳ２０１９／０１５３１０７、ＵＳ
２０１９／０１５３１０８、ＵＳ２０１９／０１５１３２５、ＵＳ９６１７２２５、ＵＳ
１０２９２９８６、ＵＳ２０１９／０１４４８７６、ＵＳ１０２８５９７９、ＵＳ２０１
９／０１３３９８０、ＷＯ２０１９／０８２１２４、ＵＳ２０１９／０１２５８６４、Ｕ
Ｓ１０２７３２４０、ＷＯ２０１９／０７５０１１、ＵＳ２０１９／０１０５３４０、Ｕ
Ｓ２０１９／０１０５３０９、ＷＯ２０１９／０５７１４１、ＵＳ９８７８９９４、ＷＯ
２０１９／０５４８６５、ＵＳ２０１９／００８５３７５、ＵＳ２０１４／０２７１４５
９、ＵＳ２０１９／００６２３４０、ＷＯ２０１９／０３７７４２、ＵＳ１０２１４５４
２、ＵＳ１０２１４４９２、ＷＯ２０１９／０３５９０４、ＷＯ２０１９／０３４１４７
、ＵＳ１０２０６９０８、ＵＳ２０１６／０１８４３１１、ＵＳ１０２０２３７７、ＵＳ
２０１９／００３１６５０、ＷＯ２０１９／０１５６９０、ＷＯ２０１９／０１５６８９
、ＵＳ２０１９／００２２２３５、ＵＳ１０１７９７７０、ＷＯ２０１９／００７３２１
、ＵＳ２０１８／０３７０９９１、ＵＳ２０１８／０３７１０２１、ＵＳ１００３００１
８、ＷＯ２０１８／２２８９９０、ＷＯ２０１８／２１８６３３、ＵＳ２０１８／０３４
０１４８、ＵＳ９４１６１３１、ＷＯ２０１８／０１３８６７、ＷＯ２０１８／２０２８
６６、ＵＳ２０１６／０３６１３１４、ＵＳ２０１８／０２９８０２４、ＵＳ２０１８／
０２８０３９２、ＵＳ２０１８／０２７１８９１、ＵＳ２０１８／００５７４９７、ＷＯ
２０１８／１５６８１２、ＷＯ２０１８／１５７０６９、ＵＳ２０１８／０２２１３８２
、ＵＳ２０１８／０２１５７３１、ＵＳ１００３９７７１、ＵＳ２０１８／０２０８９８
９、ＵＳ２０１３／００３５３３６、ＵＳ２０１８／０２００２７９、ＷＯ２０１８／１
２１７６６、ＵＳ２０１８／０１７９５２４、ＵＳ１０００５８３６、ＵＳ２０１８／０
１７０８９７、ＵＳ９９８２０４５、ＵＳ９３７６４６５、ＷＯ２０１８／０８９９０２
、ＵＳ２０１８／０１２７７４８、ＵＳ９６６９０３４、ＵＳ６９３３３１５、ＷＯ２０
１８／０８１２１１、ＷＯ２０１８／０８１２０４、ＵＳ９９５７４８４、ＵＳ９９５７
２７３、ＵＳ９９５７２５１、ＵＳ２０１８／０１０４３３０、ＷＯ２０１８／０５５４
９２、ＵＳ９９２５１９２、ＵＳ２０１６／０３７５０２４、ＷＯ２０１８／０４５９５
６、ＵＳ２０１５／０３２２５２８、ＵＳ９９０７７５３、ＵＳ９９０２７１６、ＵＳ２
０１８／００４９９９７、ＵＳ９８９０４２９、ＵＳ９８８４８４９、ＵＳ２０１８／０
０２８６８６、ＵＳ２０１８／００２９９８５、ＵＳ９８７７９５４、ＵＳ２０１８／０
０１５１５３、ＵＳ２０１１／００８６３４９、ＵＳ９８６２７１７、ＵＳ２０１８／０
０００７７１、ＷＯ２０１８／００１２７０、ＷＯ２０１８／００５４４５、ＵＳ２０１
７／０３６８０６９、ＷＯ２０１７／２１４３３５、ＷＯ２０１７／２１１２４５、ＵＳ
９８２８３７３、ＵＳ９８２７３０９、ＵＳ９８２２１８２、ＵＳ９８１４７１４、ＵＳ
２０１７／０３１２３３９、ＵＳ２０１７／０３１４０７７、ＷＯ２０１７／１８５６６
２、ＵＳ９０７３９２２、ＵＳ９７９０１８９、ＵＳ９７８２４０６、ＷＯ２０１７／１
６４２３０、ＵＳ８７４２２０５、ＵＳ９７７０４４５、ＷＯ２０１７／１６０５６８、
ＷＯ２０１７／１４９５０２、ＵＳ９７４５３２５、ＷＯ２０１７／１３３７０１、ＷＯ
２０１７／１３３５４２、ＵＳ９５８５９７０、ＷＯ２０１７／１３０２１９、ＵＳ２０
１７／０２０２８９３、ＵＳ９７０８２９３、ＷＯ２０１７／１１４３５１、ＵＳ２０１
４／００３１３０２、ＵＳ２０１７／０１７４７１３、ＷＯ２０１７／１００４３２、Ｕ
Ｓ２０１７／０１５７２１２、ＷＯ２０１７／０９４０２６、ＵＳ９６７０２１３、ＵＳ
９６７０１６１、ＵＳ２０１７／０１５２２６９、ＵＳ９６１１３１３、ＵＳ２０１７／

０１２８４２４、ＷＯ２０１７／０６０３２２、ＵＳ９６５０３５８、ＵＳ９６２９８６３、ＵＳ９４９８５３２、ＵＳ２０１７／０１０６０８２、ＵＳ２０１７／０１００５６９、ＵＳ９５７９２８３、ＵＳ２０１７／００４９８９９、ＵＳ２０１７／００３７００４、ＷＯ２０１７／０１２５９９、ＵＳ２０１７／０００８９０４、ＵＳ２０１６／０３６８９８０、ＷＯ２０１６／１９２６３０、ＵＳ２０１６／０３４６３３４、ＵＳ９４９９４９２、ＵＳ９２４１９４１、ＷＯ２０１６／１７３５５７、ＵＳ９４７５８２５、ＷＯ２０１６／１２３０５４、ＵＳ９４５８１０６、ＷＯ２０１６／１５０９０２、ＵＳ２０１５／０１４８３４５、ＵＳ２０１６／０２７１１５６、ＷＯ２０１６／１４６５９１、ＵＳ２０１６／０２５６４５８、ＵＳ２０１６／０２５６４４８、ＷＯ２０１６／１３５０４６、ＵＳ９４２９５６６、ＵＳ９４２２３０７、ＵＳ８７５４０５０、ＷＯ２０１６／１２７９６３、ＵＳ９４１５１１８、ＵＳ９４０８８４７、ＵＳ９４０８８４８、ＷＯ２０１６／１１２１７７、ＵＳ９３５９３０６、ＵＳ８６２３８８５、ＵＳ９３５３１１６、ＷＯ２０１６／０８０７５０、ＷＯ２０１６／０７７９２２、ＵＳ９３４６８１３、ＵＳ９３４０５２４、ＵＳ８５６６０７２、ＵＳ９３２８１１２、ＵＳ２０１６／０１１３９１１、ＷＯ２０１６／０４１６１８、ＵＳ２０１６／０００６０３５２、ＷＯ２０１６／０３０４３９、ＵＳ２０１６／００４６６７２、ＷＯ２０１６／０１５６０５、ＵＳ２０１６／００２２６４２、ＷＯ２０１６／０１２９８２、ＵＳ２０１６／００１６９５１、ＵＳ２０１４／０３０３１６７、ＵＳ９１７３９３８、ＵＳ９１５５７２４、ＵＳ２０１５／０２８３０７３、ＷＯ２０１５／１５４０３８、ＷＯ２０１５／１５４０６４、ＵＳ８５１８９４８、ＵＳ２０１５／０２６６８７８、ＵＳ２０１５／０２５９３００、ＵＳ２０１５／０２５４４３３、ＵＳ２０１５／０２４６９４６、ＵＳ９１０８９２６、ＵＳ９０９６６０８、ＵＳ８８１５８７９、ＵＳ２０１５／０１７４２０７、ＵＳ９０６２０８８、ＵＳ９０６２０３９、ＵＳ８７１６２９９、ＵＳ２００８／０１１２８８８、ＷＯ２０１５／０６６４５２、ＵＳ９０４４４７４、ＵＳ９０４０５２９、ＵＳ９０２９３４５、ＵＳ９０２３８５７、ＵＳ２０１３／００５８９８７、ＵＳ９０１６２２１、ＵＳ８９９９９５５、ＵＳ８８６５１７６、ＵＳ８９８７２７５、ＵＳ８８４１３１２、ＵＳ８９６９３７５、ＵＳ８９６９５５６、ＵＳ２０１５／００５６１９１、ＵＳ２０１５／００５１２２７、ＵＳ８７１６２９６、ＵＳ８９４６２２６、ＵＳ８５０７５１１、ＵＳ２０１５／００１０４７５、ＵＳ２０１４／０３７８５２５、ＵＳ８９１６５５７、ＵＳ８９１２１９４、ＵＳ２０１４／０３５６３２２、ＵＳ８８９５６０５、ＷＯ２０１４／１２４２５８、ＵＳ８０４８８７２、ＵＳ８５４６４００、ＵＳ２０１４／０３０３３８６、ＵＳ２０１４／０３０３１６３、ＷＯ２０１４／１５４７２３、ＵＳ２０１１／０２８７０８６、ＵＳ７５８２６４２、ＵＳ２０１４／０２８７４５４、ＷＯ２０１４／１４１２８９、ＵＳ８８２２５２６、ＷＯ２０１４／１２８５２３、ＵＳ８８０９３５０、ＵＳ８８０２６８６、ＵＳ２０１４／０２２１２４３、ＵＳ２０１４／０２０６０２８、ＵＳ８７８４８０６、ＵＳ２０１４／０２００２３３、ＵＳ８７３５４１２、ＵＳ２０１４／０１３４６４８、ＵＳ２０１４／０１０７４８１、ＵＳ８６９１８２０、ＵＳ２０１４／００７９６６５、ＵＳ２０１０／０２１５６４４、ＵＳ８６５８６６２、ＷＯ２０１３／１６９７９３、ＵＳ２０１４／００３１３２５、ＷＯ２０１４／０１３２３１、ＵＳ２０１４／０００５０７０、ＵＳ２０１４／０００４５６５、ＷＯ２０１３／１８８３５５、ＵＳ８５０７４９８、ＵＳ８２５２８１２、ＵＳ２０１３／０３２４５３０、ＵＳ８５９２１４７、ＵＳ８５９２５８１、ＵＳ８５９２５８３、ＵＳ８５８６５９８、ＷＯ２０１３／１７０１４７、ＵＳ８５８０７９３、ＵＳ８５６９３５６、ＵＳ８５６３７４１、ＵＳ８５４１４６１、ＵＳ２０１３／０２３７５８２、ＵＳ２０１３／０２３０８５６、ＷＯ２０１３／１２４８６７、ＵＳ８５１３４４０、ＵＳ２０１３／０２１０８４６、ＷＯ２０１３／１０６４９４、ＵＳ２０１３／０１７１０７３、ＵＳ８４７６２７８、ＷＯ２０１３／０８２６６０、ＵＳ８４５０３４２、ＷＯ２０１３／０７１４１５、ＵＳ８４３５９７０、ＵＳ８４３１５８３、ＷＯ２０１３／０５９５８２、ＵＳ８４２６４０３、ＷＯ２０１３／０５６１３２、ＷＯ２０１３／０４８７３４、ＵＳ２０１３／００７９３４５、ＵＳ８４０４６９２、ＵＳ８４０４７１８、ＷＯ２０１３／０３６６８４、ＵＳ

８３８９５２１、ＵＳ８３８３８１３、ＵＳ８３０４４１８、ＵＳ８３６７６８７、ＵＳ８３６１４６７、ＵＳ２０１３／００２３４９７、ＵＳ８３５７６７３、ＵＳ２０１３／００１７２１０、ＷＯ２０１２／１０１０６５、ＵＳ８３４４０１８、ＷＯ２０１２／１６８７２０、ＵＳ８２５８３１６、ＵＳ７７００６０９、ＵＳ８２８３３５７、ＵＳ８２７７８０７、ＵＳ２０１２／０２４５１５８、ＵＳ７５３１５３１、ＷＯ２０１２／１２３８８９、ＵＳ２０１２／０２３８５４６、ＵＳ２０１０／０３２４３２７、ＵＳ２０１２／０２２０６２４、ＷＯ２０１２／１０１０６４、ＷＯ２０１２／１０１０６２、ＵＳ７９７６５１７、ＵＳ８２２２２５６、ＵＳ８２１６５７１、ＵＳ２０１１／０１３０３８０、ＵＳ８２０７１３６、ＵＳ８２０７１８０、ＵＳ２０１２／０１５７４３３、ＵＳ２０１２／０１５６１３８、ＵＳ２０１２／０１４９７０８、ＵＳ８０８８７７１、ＵＳ２０１２／０１４２６８５、ＷＯ２０１２／０６９９７２、ＷＯ２０１２／０４７０１７、ＵＳ２０１０／０１２９３５７、ＷＯ２０１２／０６６０６５、ＵＳ２０１２／０１２１６９２、ＵＳ８１３４０００、ＵＳ８１２４７６４、ＵＳ２０１１／０１５１４６９、ＵＳ７６０５１７５、ＵＳ８０８４０２７、ＵＳ８０７６４７９、ＵＳ８０６７４２４、ＵＳ８０６７４６１、ＵＳ７３４４７１６、ＵＳ２０１１／０２６２５２５、ＷＯ２０１１１２７２２２、ＵＳ２０１１／０２５１３７９、ＵＳ８０２１８３１、ＵＳ８０１７７３５、ＵＳ７９９８９７２、ＵＳ２０１１／０１７１２０３、ＵＳ２０１１／０１６０６４５、ＵＳ２０１１／０１５９１１１、ＵＳ７５０７７３４、ＵＳ７９５７９１０、ＵＳ２０１１／０１２９４５６、ＵＳ７９４７６９５、ＵＳ２０１１／０１０４２５６、ＵＳ２０１１／００９１５２４、ＵＳ２００８／０１７６９６４、ＵＳ７２７９４６９、ＵＳ７９０２３６１、ＵＳ２０１１／００５３９１８、ＵＳ２００９／０００５３７４、ＵＳ７８９７６１９、ＵＳ７４３２２６０、ＵＳ２０１１／００４６１２７、ＵＳ７８８３４１、ＵＳ２００３／００７３６７７、ＵＳ２０１１／００３５８１４、ＵＳ２０１１／００１４１１７、ＷＯ２０１０／１２４００９、ＵＳ７８６３２８９、ＷＯ２０１０／１３６７０５、ＵＳ２０１０／０２９８３７６、ＵＳ２０１０／０２９２３２０、ＵＳ２０１０／０２８６０３８、ＵＳ７８１６３５０、ＵＳ７８０７７０５、ＵＳ７８０７３６８、ＵＳ２０１０／０２４０６８６、ＵＳ７７８６３０６、ＵＳ７７７２２０７、ＵＳ７５１７６４４、ＵＳ７７４５４５０、ＵＳ７７４５４２８、ＵＳ７０７８５９１、ＵＳ２０１０／０１０４５３４、ＵＳ７７００３４６、ＷＯ２０１０／０３４８６３、ＵＳ７６８２７８５、ＵＳ２０１０／００６３０４９、ＵＳ２０１０／００５６５２４、ＵＳ２０１０／００４８５９７、ＷＯ２０１０／０１３４６６、ＵＳ７６５５６５２、ＵＳ２０１０／０００２１４２０、ＵＳ７６４５７７５、ＵＳ７６４５７６２、ＵＳ２０１０／０００４２４３、ＵＳ７６４２２６６、ＵＳ２００９／０３２５９３１、ＵＳ７６３８５１８、ＵＳ２００９／０３１８４４６、ＵＳ２００９／０３１８４３０、ＵＳ７６２５７３２、ＵＳ７１５７４５５、ＵＳ７６１２０７９、ＵＳ７５４４６８９、ＵＳ７０６７６６１、ＵＳ２００６／０２８１７３６、ＵＳ７２３５５６１、ＵＳ７２２６９２０、ＷＯ２００９／１１５５９１、ＵＳ２００９／０２３３９２８、ＵＳ２００９／０２２６４３１、ＵＳ２００９／０２２１５８１、ＵＳ２００９／０２０８９９１、ＵＳ２００５／０１８６２６１、ＷＯ２００９／０９５２６５、ＷＯ２００９／０４７２９８、ＵＳ７５５７１１０、ＵＳ２００９／０１７０８４７、ＷＯ２００９／０１０２９８、ＵＳ２００９／０１４２３３７、ＵＳ２００９／０１３０１１８、ＵＳ７３８８０１０、ＷＯ２００７／０３３２０８、ＵＳ２００８／０１８８５２４、ＵＳ２００９／０１０５６８７、ＵＳ２００９／００９９１６０、ＵＳ７５１１０６３、ＵＳ７５１１１３６、ＵＳ２００９／００８１６４５、ＵＳ２００５／０２０９２９２、ＵＳ２００９／００７６２６８、ＵＳ７５０１２５７、ＷＯ２００９／０２２１０４、ＷＯ２００９／０２０５８０、ＵＳ７４８５６３８、ＵＳ２００９／００２９９９２、ＵＳ２００９／００３０００５、ＵＳ６６１０６７７、ＷＯ２００８／１３２１３８、ＵＳ７１８９７１６、ＵＳ２００７／０２３８７４５、ＵＳ２００８／０３１２２２３、ＵＳ７４６５７２８、ＵＳ６７１０２２７、ＵＳ２００８／０２９３７８５、ＵＳ７４５６１９１、ＵＳ６９１６７９８、ＷＯ２００８／１３７

１３９、ＵＳ２００８／０２８０９０６、ＵＳ７４４９５４４、ＵＳ２００８／０２７５０６３、ＵＳ７４４６１９５、ＵＳ７４４６１０５、ＷＯ２００８／１３０５６９、ＵＳ７４４２６９７、ＷＯ２００８／１２００９８、ＷＯ２００８／１１５４９９、ＵＳ７３８８０１５、ＵＳ７４２７６２６、ＷＯ２００８／０７３３０４、ＵＳ７３２９７９９、ＵＳ７４０７７４５、ＵＳ７３９３９５３、ＵＳ２００８／０１５３８２２、ＵＳ２００８／０１４６５５５、ＷＯ２００７／０４４４０１、ＵＳ６８２１９９０、ＵＳ７０４１８２４、ＵＳ７３５４９４６、ＵＳ７３４８３３５、ＵＳ７３３５６７４、ＷＯ２００８／０２１２１０、ＵＳ２００８／００２６９９２、ＵＳ２００８／００２７０５２、ＵＳ７３１２２２５、ＵＳ２００７／０２８７７１８、ＷＯ２００７／１３９７３２、ＷＯ２００７／１１０６４９、ＵＳ２００７／０２７５３８２、ＵＳ７３００９４３、ＷＯ２００７／１２３６８６、ＵＳ７２８５４７、ＵＳ７２７９４７３、ＷＯ２００７／０２２２４１、ＵＳ７２６８２３１、ＷＯ２００７／０９８０９０、ＷＯ２００７／０９８０８９、ＷＯ２００７／０９７１０９、ＷＯ２００７／０９５３８９、ＵＳ７２５８９８１、ＷＯ２００７／０５４７２５、ＵＳ２００７／０１７９１６１、ＵＳ７２５０５１５、ＷＯ２００７／０８１０６０、ＵＳ２００７／０１６７４６６、ＵＳ２００７／０１５５８１６、ＵＳ７２３２８２６、ＵＳ７０８１４５４、ＵＳ７２０８５９８、ＵＳ６６４５９９０、ＵＳ６８２２０９７、ＵＳ２００７／００２１４１９、ＵＳ７１６６６０２、ＵＳ２００７／０００４６８４、ＵＳ７１５３９６４、ＵＳ６９１４０６２、ＵＳ２００６／０２６９４８２、ＵＳ２００６／０２５２７４８、ＵＳ２００４／０１４７５６１、ＵＳ２００６／０２４１２９７、ＵＳ２００６／０２３９９７３、ＷＯ２００６／１０６０４６、ＷＯ２００６／１０５３８６、ＵＳ７１０９２２０、ＵＳ２００６／０１９４８８３、ＵＳ２００６／０１４８８２８、ＵＳ２００６／０１４７９２２、ＷＯ２００６／０７０２０２、ＷＯ２００４／０６６９３５、ＵＳ７００８９５３、ＵＳ２００６／０１４２３１２、ＵＳ６８３８４６４、ＵＳ２００６／０１３５５８９、ＵＳ２００５／０１２５０５４、ＵＳ２００６／００７８５３５、ＵＳ６６３５６４０、ＵＳ２００６／０１１１３７８、ＷＯ２００６／０５１９５１、ＷＯ２００６／０２４９４５、ＵＳ７０２６３１３、ＵＳ６９８２２６０、ＵＳ２００４／００７７６０１、ＵＳ２００５／０２８８３０７、ＵＳ２００５／０２７７６５６、ＵＳ２００５／０２７６８６６、ＵＳ２００５／０２７２７５５、ＵＳ２００４／００２９１５１、ＵＳ２００５／０２６７０６６、ＵＳ６６２７６３３、ＵＳ２００５／０２６１２６０、ＵＳ２００５／０１３６１７７、ＵＳ２００４／０２１９２１４、ＵＳ２００５／０２２２１６３、ＵＳ６９５３７８３、ＵＳ２００５／０２２２０５４、ＵＳ６９４９５５８、ＵＳ６６６７３１１、ＷＯ２００５／００２５７６、ＷＯ２００５／０８３０９６、ＷＯ２００４／０７８９２５、ＵＳ６９３９８７２、ＵＳ２００５／０１７５５９２、ＵＳ６９２７０３１、ＵＳ６８９９７３１、ＵＳ２００５／０１６４９７６、ＵＳ２００５／０１５３９９１、ＵＳ６８３８５５８、ＷＯ２００５／０４４２７４、ＵＳ２００５／００９０５２９、ＵＳ２００４／００８２６１３、ＵＳ２００５／００７０５９１、ＵＳ２００４／０１８０８４４、ＵＳ２００３／０１５７７０４、ＵＳ６８６３６４７、ＵＳ６８５８７０９、ＵＳ６８４９６３１、ＵＳ２００５／０００４１２０、ＷＯ２００４／１１３３５３、ＵＳ２００４／０２５４０９４、ＵＳ２００４／０２４８９０５、ＷＯ２００４／１０７２４０、ＵＳ２００４／０２４２８６９、ＵＳ２００４／０２２５０７７、ＵＳ６８１２２３２、ＵＳ６７２０４２７、ＵＳ２００４／０１８５５０６、ＵＳ２００４／０１８６２８８、ＵＳ６７４７０４６、ＵＳ２００４／０１８００４３、ＵＳ２００４／０１８０８４８、ＵＳ２００４／０１７６４３１、ＵＳ２００４／０１５６８２６、ＵＳ２００４／０１５２６５１、ＵＳ２００４／０１３８２４５、ＵＳ６７５６３８５、ＵＳ２００４／０１１０７７５、ＵＳ２００４／０１１０７７０、ＵＳ６７４７１２８、ＵＳ６７４３７８５、ＷＯ２００４／００４７３０、ＷＯ２００４／０３１１５８、ＵＳ６７２０３３２、ＷＯ２００４／０２８５７１、ＵＳ６７１６８３１、ＵＳ６７１３２６７、ＵＳ６７１００５２、ＵＳ６７０６７１８、ＵＳ２００４／００４８８４９、ＵＳ２００３／０１８７００７、ＵＳ６６９６５４６、ＵＳ６６８３０９５、ＵＳ２００４／００１００２７、ＵＳ６６７７３４５、ＵＳ

６６３０４６４、ＵＳ２００３／０２２９１０５、ＵＳ６５６９８７８、ＵＳ２００３／０２１５８６１、ＵＳ６６４９６０８、ＵＳ２００３／００６４４２６、ＷＯ２００３／０９１７００、ＵＳ６６４２２３１、ＵＳ６６３２８２０、ＵＳ６６２０８１８、ＵＳ２００３／０１６６０１６、ＵＳ６５９６６９４、ＵＳ６５８６２０３、ＵＳ２００３／０１１９８１６、ＵＳ２００３／０１１３８９７、ＵＳ２００３／０１１４５０４、ＵＳ６５７９９０３、ＵＳ６５７６６４７、ＵＳ６５７３０４４、ＵＳ６０４３０３０、ＵＳ２００３／００４９６０２、ＵＳ２００３／０１００４７７、ＵＳ２００３／００３２１７７、ＷＯ２００３／０３０９０９、ＵＳ６３１９９１８、ＷＯ２００３／０２７２９９、ＵＳ２００３／００６０３９７、ＵＳ６５０４０３４、ＷＯ２００２／０７４７４２、ＷＯ２００２／０５３０９６、ＵＳ２００３／００１８００５、ＵＳ６５００８４６、ＷＯ２００２／１００４０１、ＵＳ６４８６１６６、ＷＯ２００２／０７２０８５、ＵＳ６４６２０６９、ＵＳ６４５１６１８、ＵＳ６４２０３４５、ＷＯ２００２／０５１８４９、ＵＳ６４１３９７４、ＵＳ６４１４０１３、ＵＳ６４０７１０３、ＷＯ２００１／０８３７１６、ＵＳ５６７２５０８、ＵＳ６２９１５０４、ＷＯ２００１／０３８５３２、ＷＯ２００１／０２７０８０、ＵＳ６３０３６１８、ＵＳ６２９０９５１、ＷＯ２００１／０５５１４８、ＷＯ２００１／０５３２９３、ＵＳ６００１８６８、ＵＳ６１９７８０４、ＷＯ１９９９／０６６０５５、ＵＳ６０１３６４６、ＷＯ１９９９／０４３６７６、ＵＳ５７６７２５８、ＵＳ５７３３９２０、及び上記の参考文献の各々の任意のＩＮＰＡＤＯＣファミリーメンバー（これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。別の実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、以下に記載される阻害剤を含む：Ａｌｓｆｏｕｋ，Ａ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｅｎｚｙｍｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０２１，３６（１）：６９３－７０６、Ｇｏｅｌ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｔｏｐ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０２０，２０（１７）：１５３５－１５６３、Ｈｅｐｔｉｎｓｔａｌｌ，Ａ．Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１８，１０（１１）：１３６９－１３８８、Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２０１９，２９：１２６６３７、Ｄｉ Ｓａｎｔｅ，Ｇ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，２０１９，１９（７）：５６９－５８７、Ｗｈｉｔｔａｋｅｒ，Ｓ．Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ＆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，２０１７，１７３：８３－１０５、Ｃｈｏｕ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０２０，１０：３５１－３７０、Ｇａｌｂｒａｉｔｈ，Ｍ．Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ，２０１９，１０（２）：１１８－１３６、Ｇｏｅｌ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０２０，２０：１５３５－１５６３、Ｈｅｐｔｉｎｓｔａｌｌ，Ａ．Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１８，１０（１１）：１３６９－１３８８（これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【０１８８】

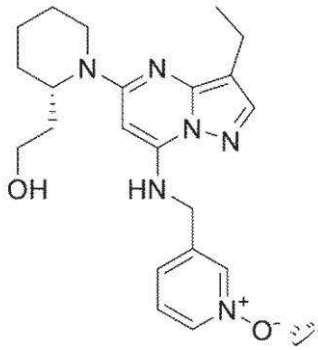
一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ９阻害剤である。一実施形態では、ＣＤＫ９阻害剤は、アツベシクリブ（ＢＡＹ－１１４３５７２）又はＢＡＹ－１２５１１５２（ＶＩＰ１５２）である。一実施形態では、ＢＡＹ－１２５１１５２（ＶＩＰ１５２）が、選択的ＣＤＫ９阻害剤である一方で、アツベシクリブ（ＢＡＹ－１１４３５７２）は、ＣＤＫ９／ＰＴＥＦｂ阻害剤である。一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４／６阻害剤である。一実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤は、パルボシクリブである。一実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ７阻害剤である。一実施形態では、ＣＤＫ７阻害剤は、ＴＨＺ１である。

【０１８９】

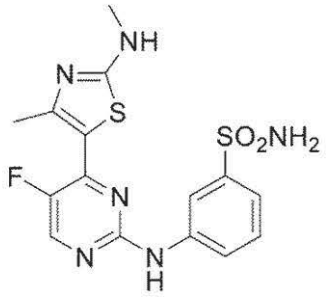
例示的なＣＤＫ阻害剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：化合物２１（ＰＭＩＤ ２７３２６３３３）ＣＹＣ０６５、ＹＫＬ－１－１１６、ｉ－ＣＤＫ９

、ＪＨ－ＶＩＩ－４９、ＪＨ－ＸＩ－１０－０２、ＳＥＬ１２０－３４Ａ、ＭＭ－Ｄ３７Ｋ、ＰＦ－０６８７３６００、ＢＥＹ－１００７、ＢＥＹ－１１０７、ビロシクリブ（ＸＺＰ－３２９７）、ＦＣＮ－４３７、ＴＰ－１２８７、ＢＥＢＴ－２０９、ＴＱＢ－３６１６、ＡＭＧ－９２５（ＦＬＸ－９２５）、ＣＳ３００２、ＨＳ－１０３４２、テラメプロコル（ＥＭ－１４２１）、ＮＵ－６１０２、ＣＧＰ－６０４７４、ＢＭＳ－２６５２４６、ＮＵ－６０２７、プルバラノールＡ、プルバラノールＢ、ＲＧＢ－２８６１４７、インジルビン、７－ヒドロキシスタウロスポリン、ＢＳ－１９４、ＰＨＡ－６９０５０９、Ｃｄｋ４／６阻害剤ＩＶ、ＦＣＮ４３７ｃ、

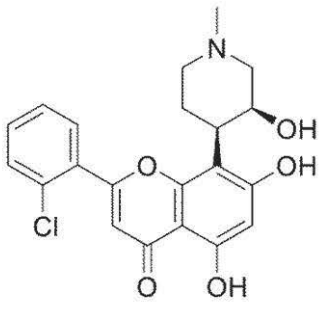
【化１００－１】



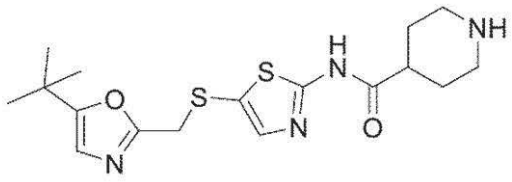
ジナシクリブ（ＳＣＨ　７２７９６５）



ＣＤＫＩ－７３（ＬＳ－００７）、

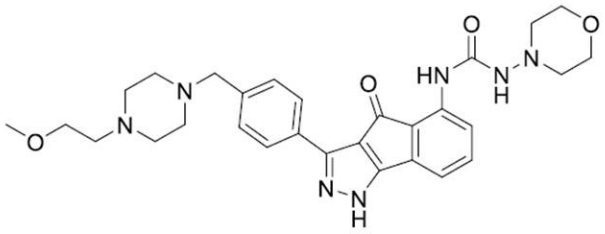


フラボピリドール（アルボシジブ）、

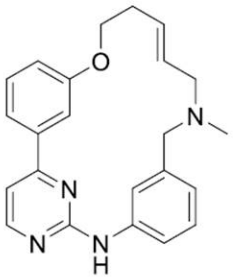


ＳＮＳ－０３２（ＢＭＳ－３８７０３２）、

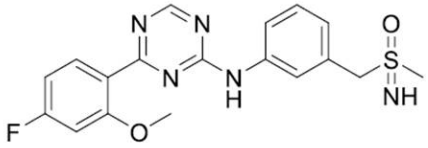
【化１００－２】



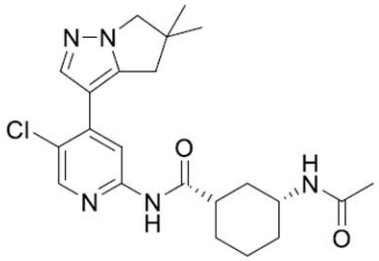
（ＲＧＢ２８６６３８）、



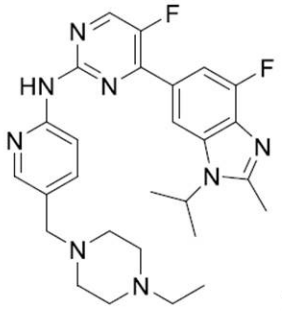
（ゾルチラシクリブ（ｚｏｒｔｉｒａｃｉｃｌｉｂ）、ＴＧ０２、ＳＢ１３１７）、



（アツベシクリブ、ＢＡＹ－１１４３５７２）、

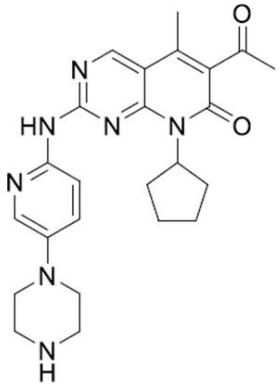


（ＡＺＤ４５７３）、

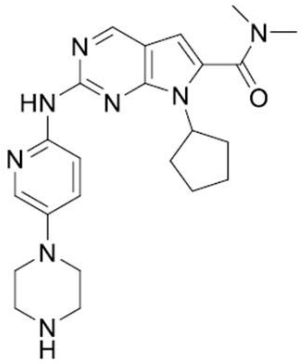


アベマシクリブ（ＬＹ２８３２１９、ベージニオ）、

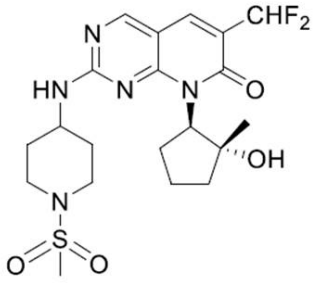
【化１００－３】



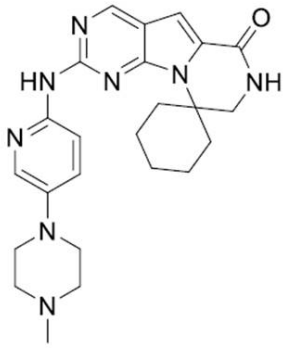
パルボシクリブ（ＰＤ－０３３２９９１、イブランス）、



リボシクリブ（ＬＥＥ－０１１、キスカリ）、

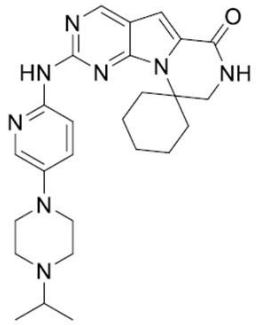


ＰＦ－０６８７３６００、

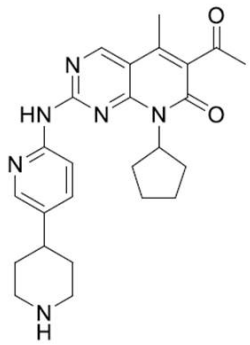


トリラシクリブ（Ｇ１Ｔ２８）、

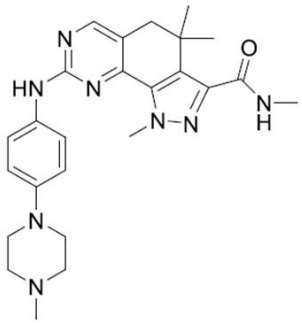
【化１００－４】



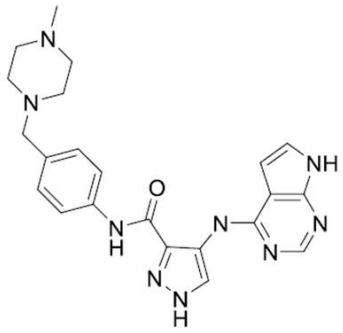
レロシクリブ（Ｇ１Ｔ３８）、



ＳＨＲ－６３９０、

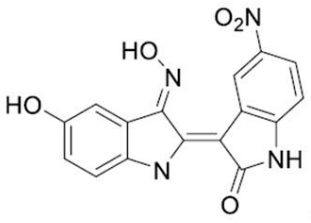


ミルシクリブ（ＰＨＡ－８４８１２５）、

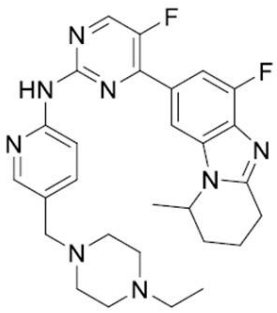


ＦＮ－１５０１、

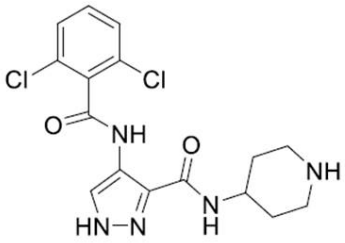
【化１００－５】



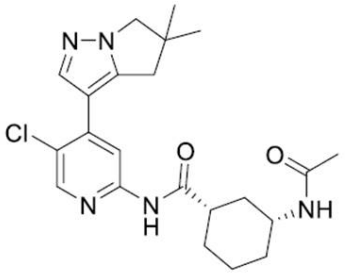
インジチニブ（ｉｎｄｉｔｉｎｉｂ）（ＡＧＭ－１３０）、



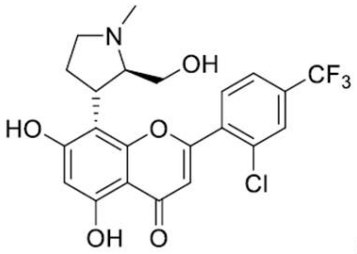
（＋）－ＢＰＩ－１６３５０、



ＡＴ－７５１９、

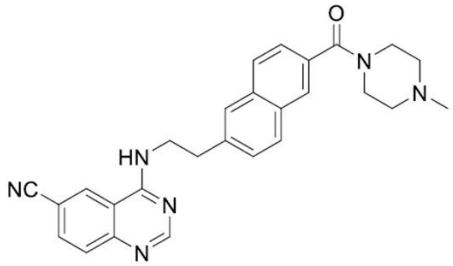


ＡＺＤ－４５７３、

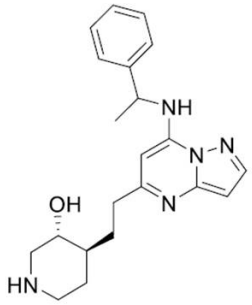


ボルシクリブ（Ｐ－１４４６Ａ－０５）、

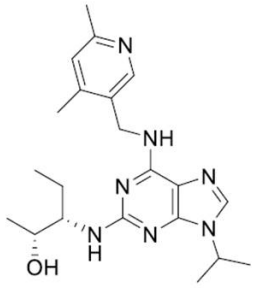
【化１００－６】



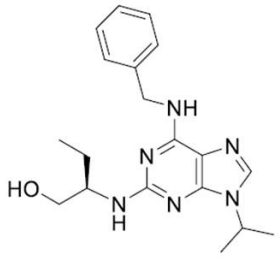
ＢＣＤ－１１５、



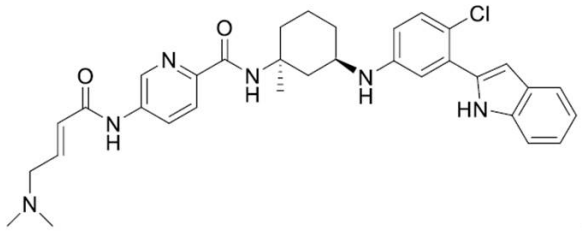
ＣＴ７００１（ＩＣＥＣ　０９４２）、



ＣＹＣ－０６５、

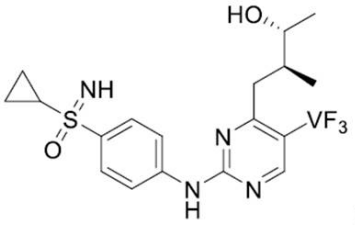


セリシクリブ（Ｒ－ロスコビチン、ＣＹ－２０２）、

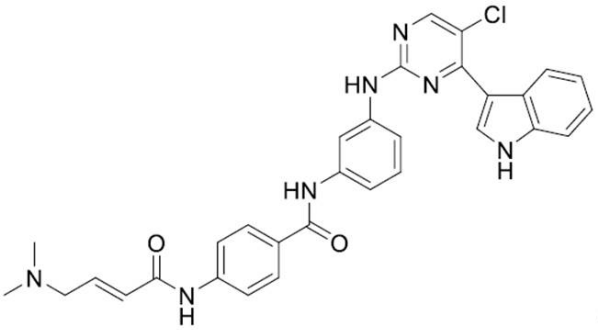


ＳＹ－１３６５、

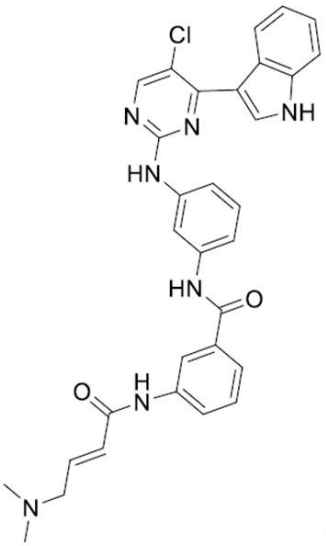
【化１００－７】



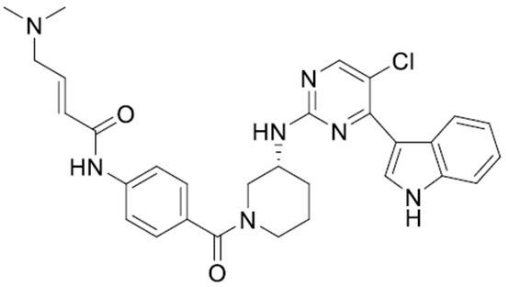
ロニシクリブ（ＢＡＹ－１０００３９４）、



ＴＨＺ１、

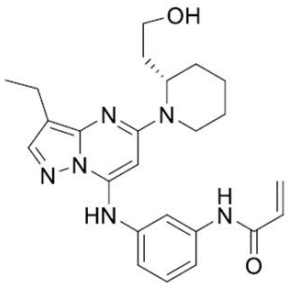


ＴＨＺ２、

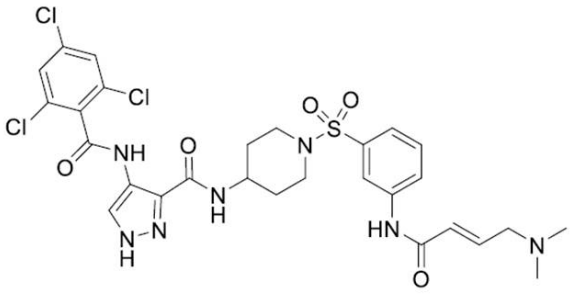


ＴＨＺ５３１、

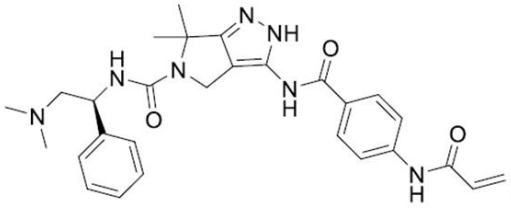
【化１００－８】



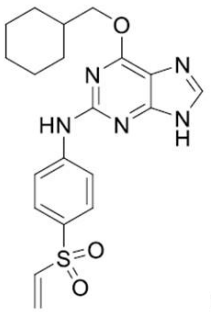
Ｅ９、



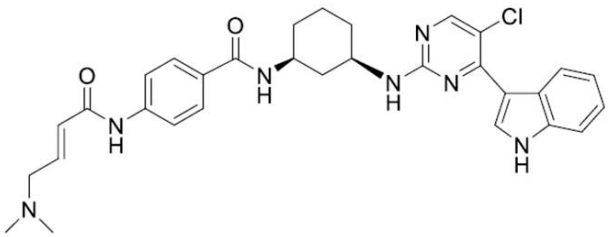
ＦＭＦ－０４－１５９－２、



ＹＫＬ－５－１２４、

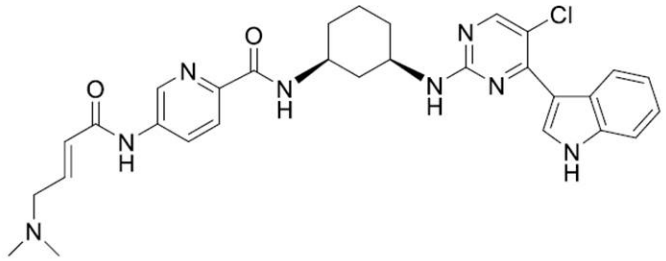


ＮＵ６３００、

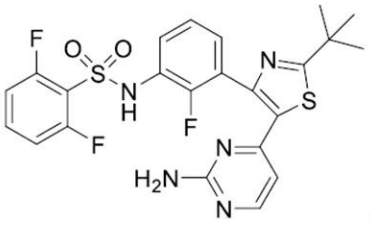


ＳＹ－３１４、

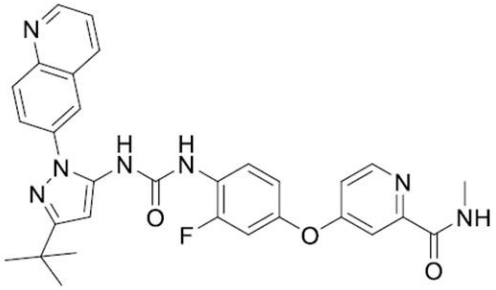
【化１００－９】



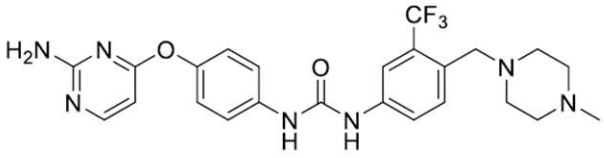
ＳＹ－３５１、



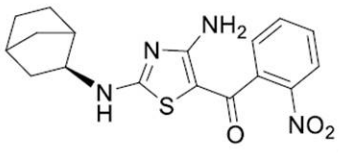
ダブラフェニブ、



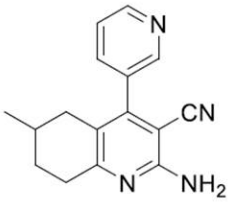
レバスチニブ、



Ｋ０３８６１、

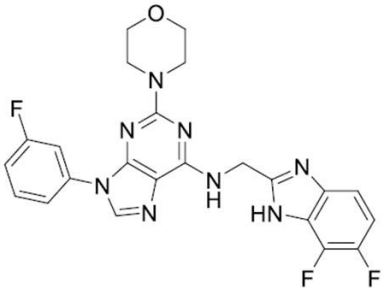


ＭＣ１８０２９５、

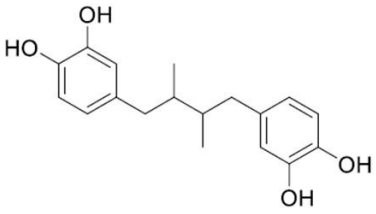


ＢＲＤ６９８９、

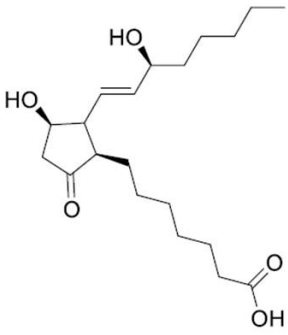
【化１００－１０】



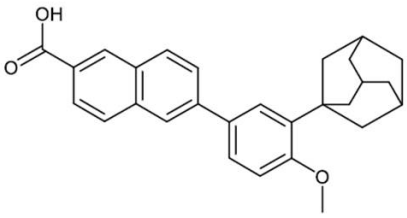
ＳＲ－３０２９、



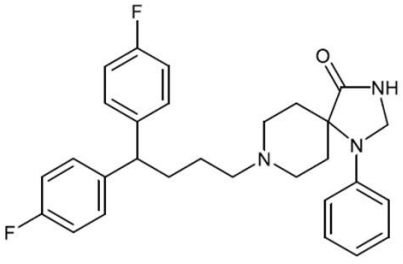
ノルジヒドログアイアレチン酸（ＮＤＧＡ）、



プロタグランジン（ｐｒｏｔａｇｌａｎｄｉｎ）Ｅ１、

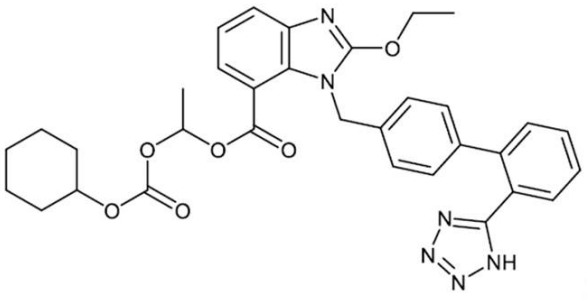


アダパレン、

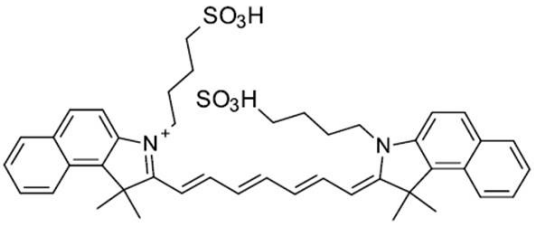


フルスピリレン、

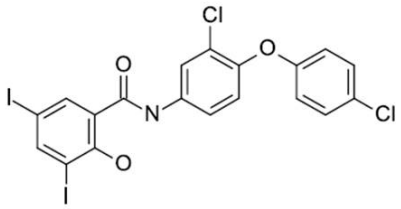
【化１００－１１】



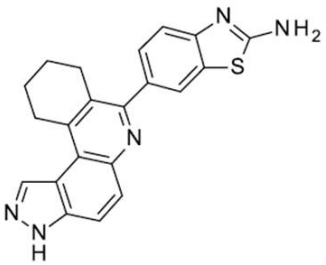
カンデサルタンシレキシル（ｃａｎｄｅｓａｒｔａｎ　ｃｉｌｅｘｉｌ）、



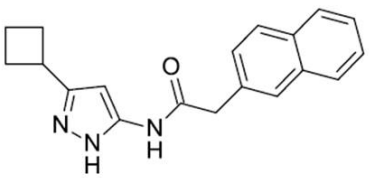
インドシアニングリーン、



ラフォキサニド、

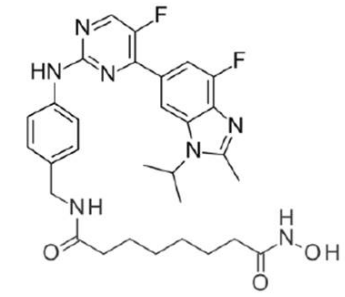


ＨＳＤ９２２、

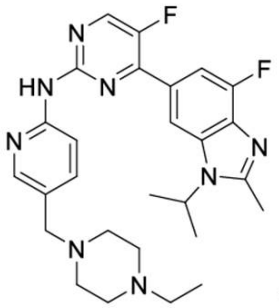


２０－２２３（ＣＰ６６８８６３）、

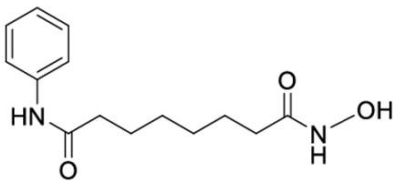
【化１００－１２】



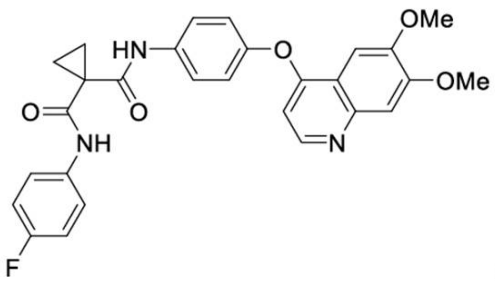
ロキシルーｚｈｃ－８４、



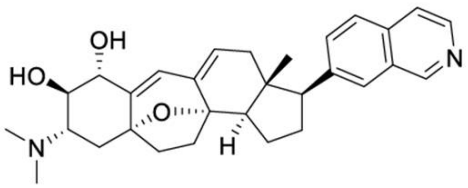
アベマシクリブ、



ボリノスタット、

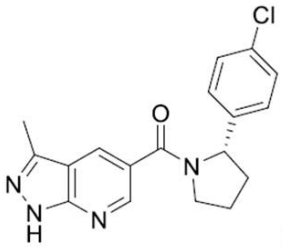


カボザンチニブ、

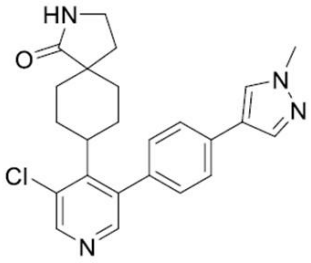


コルチスタチンＡ、

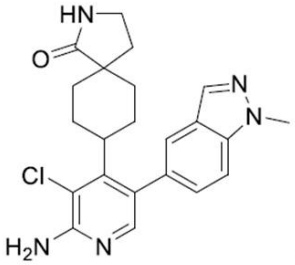
【化１００－１３】



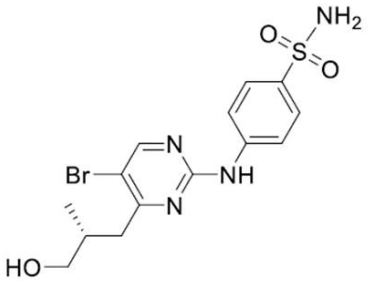
ＭＳＣ２５３０８１８、



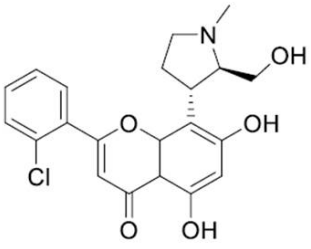
ＣＣＴ２５１５４５、



ＣＣＴ２５１９２１、

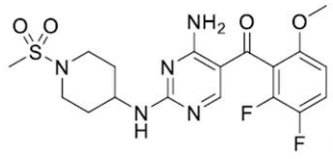


ＺＫ－３０４７０９、

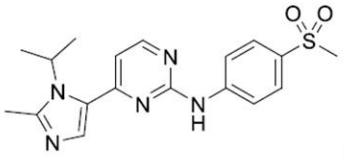


リビシクリブ（Ｐ２７６－００）、

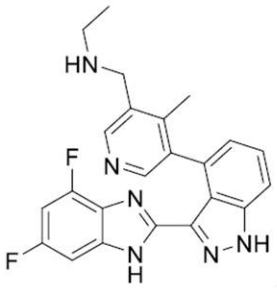
【化１００－１４】



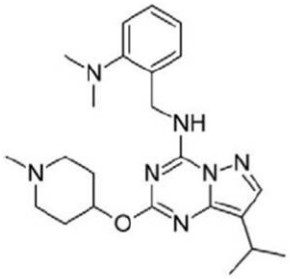
Ｒ５４７、



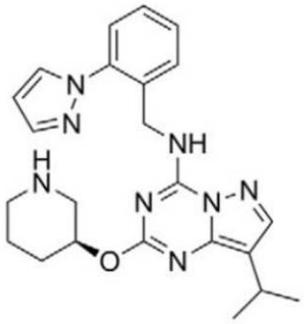
ＡＺＤ５４３８、



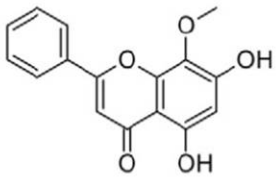
ＡＧ－０２４３２２、



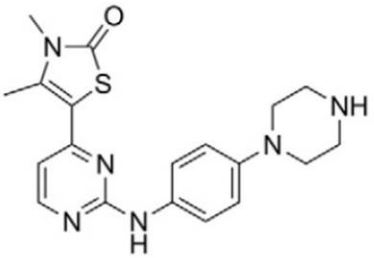
ＬＤＣ３１４０、



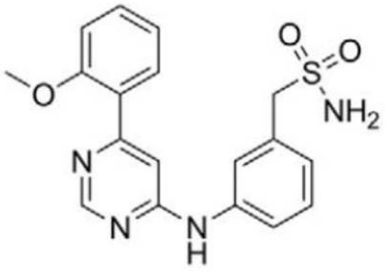
ＬＤＣ４２９７、



オウゴニン、

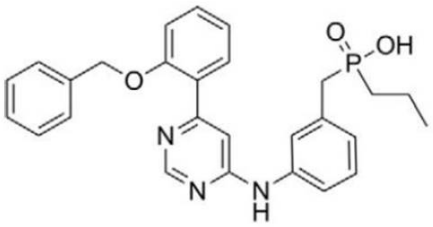


ＣＭＰＤ１４、

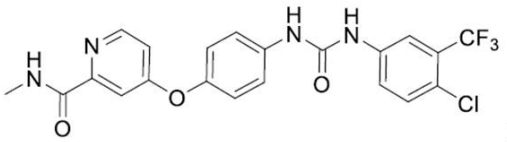


ＬＤＣ０００００６７、

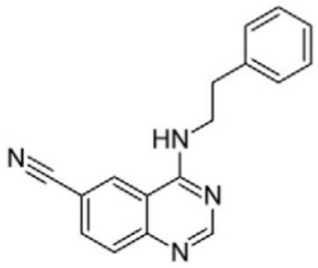
【化１００－１５】



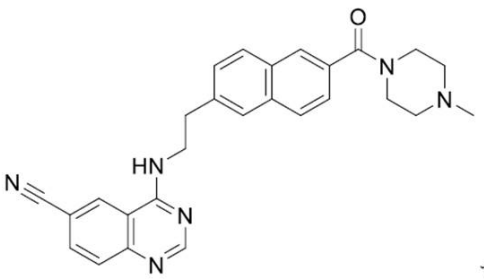
CMPD　９３、



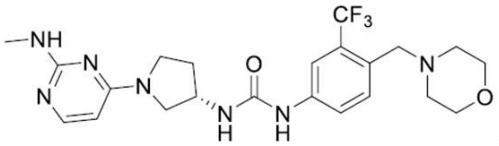
ソラフェニブ、



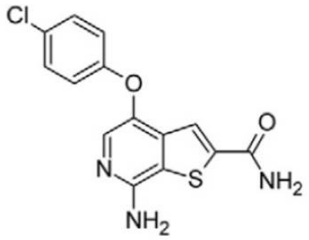
セネキシンA、



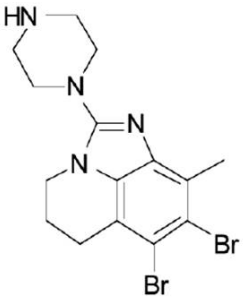
セネキシンB、



CMPD　２０、

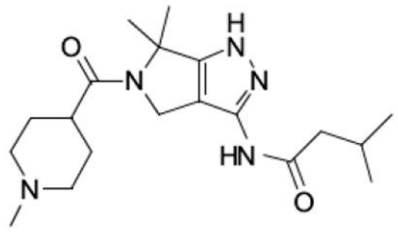


CMPD　３２、

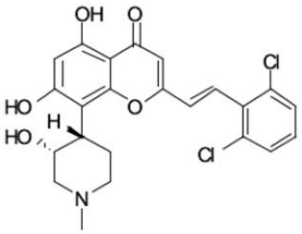


SEL１２０、

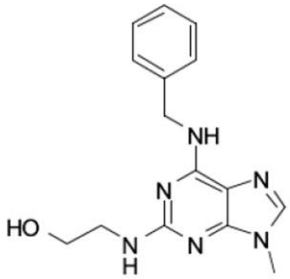
【化１００－１６】



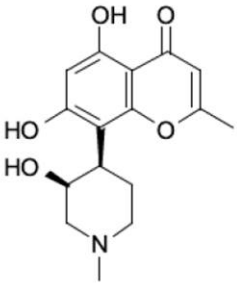
ＰＨＡ－７９３８８７、



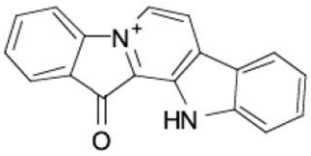
ＩＩＩＭ－２９０、



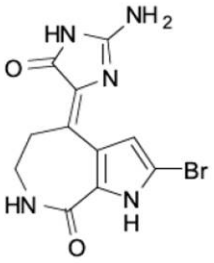
オロモウシン、



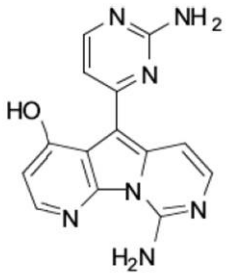
ロヒツキン、



ファスカプリシン、

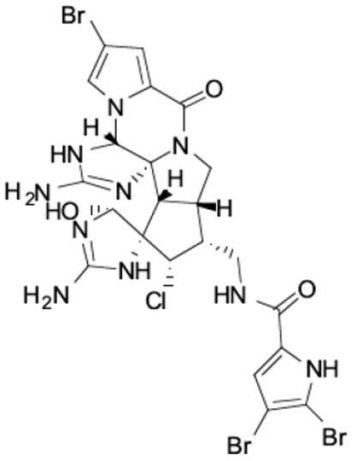


ヒメニアルジシン、

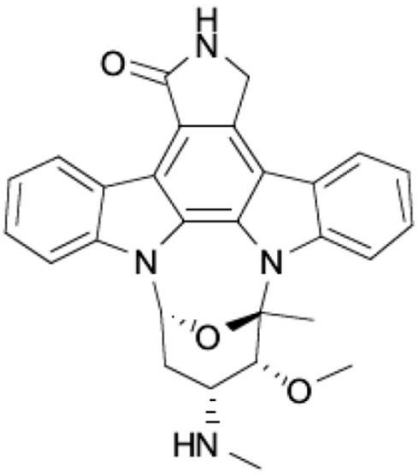


バリオリンＢ、

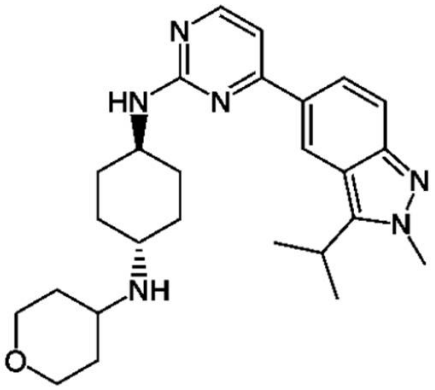
【化１００－１７】



コンブアシジンＡ、

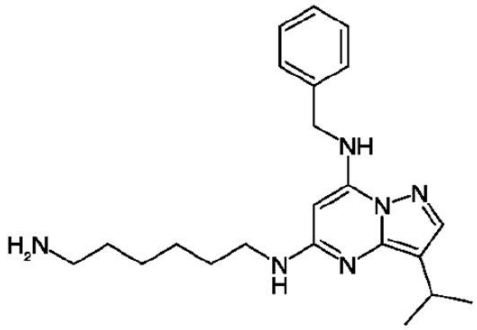


スタウロスポリン、

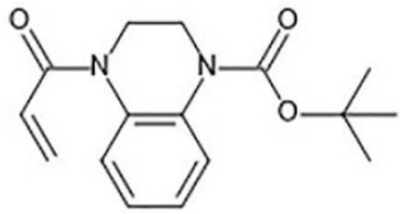


ＬＹ２８５７７８５、

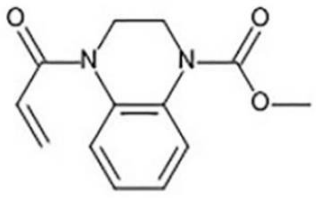
【化１００－１８】



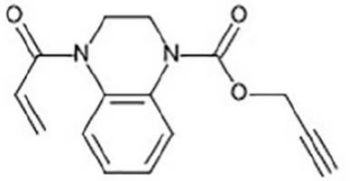
ＢＳ－１８１、



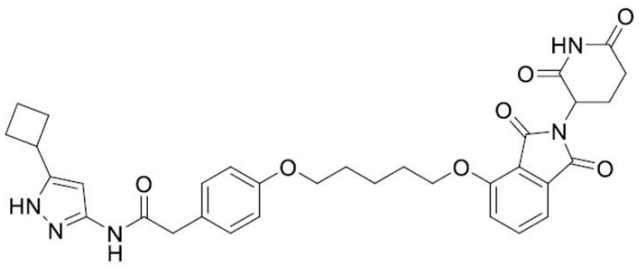
、



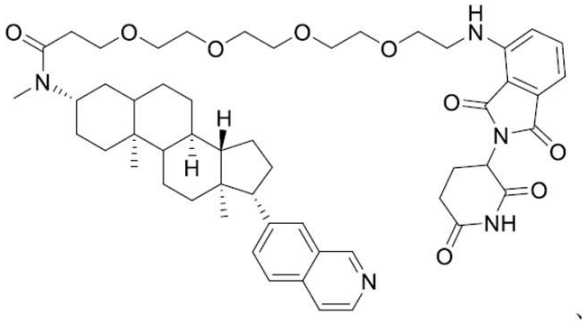
、



、

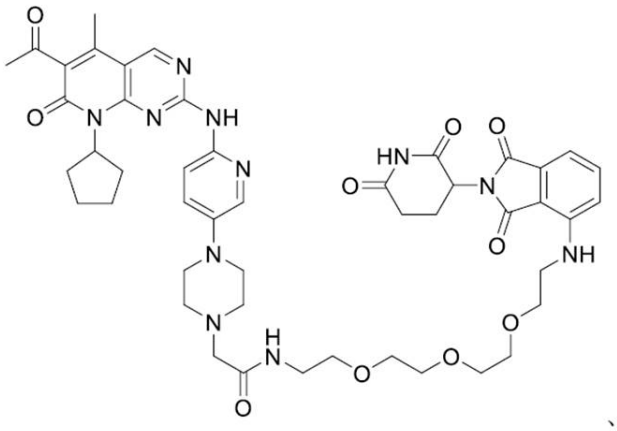


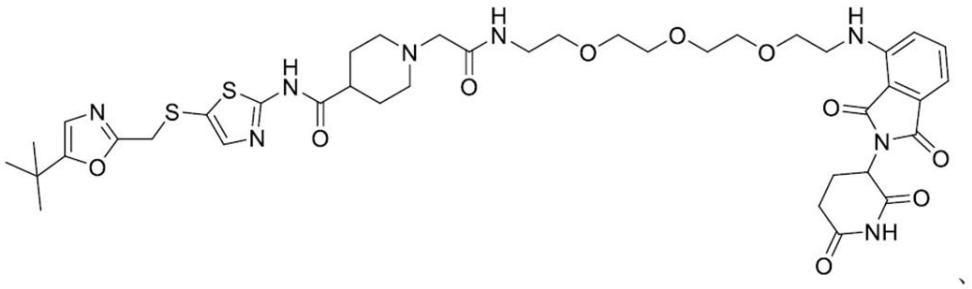
、

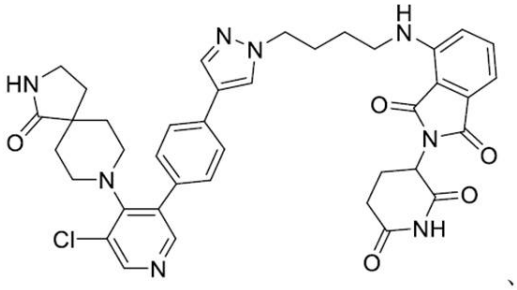


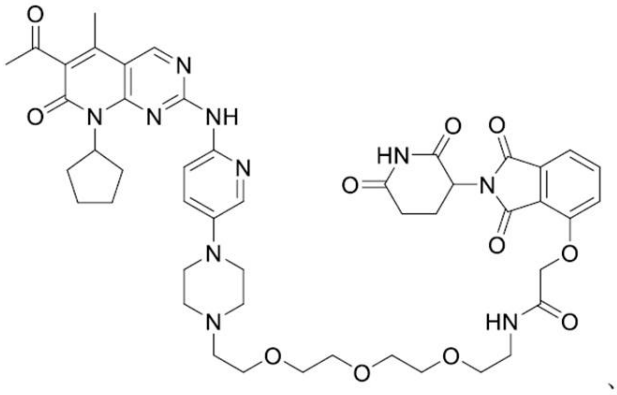
、

【化１００－１９】

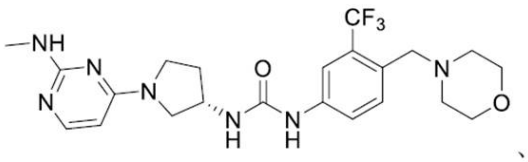




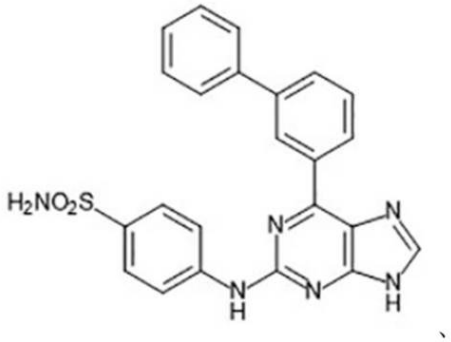




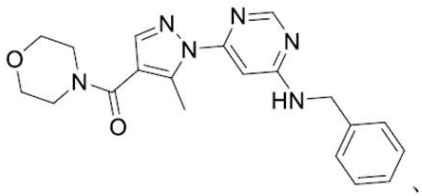
【化１００－２０】



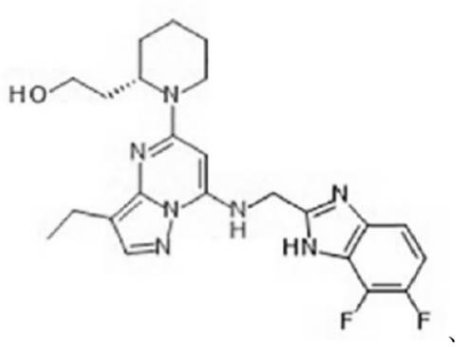
、



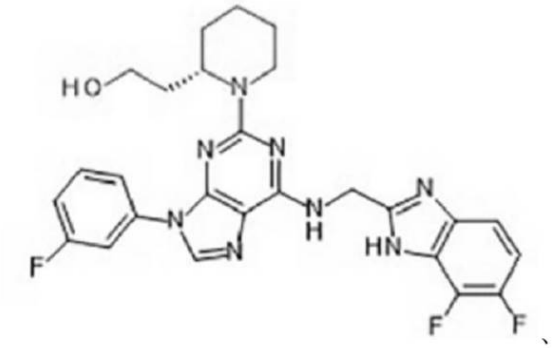
、



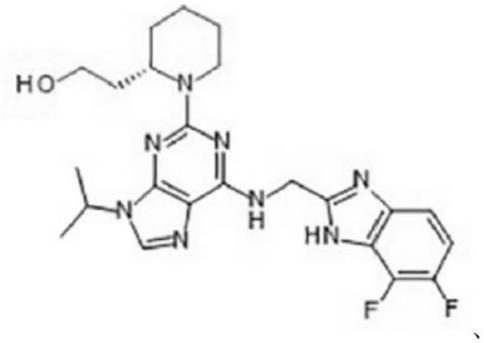
、



、

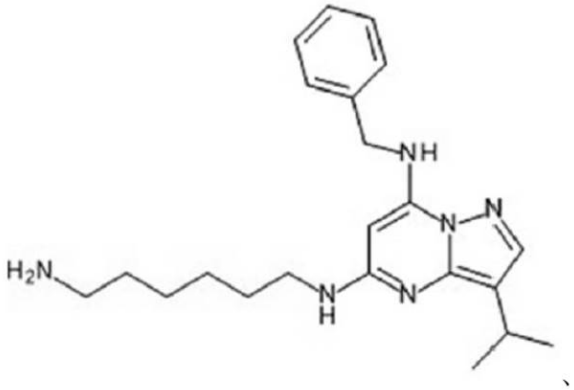
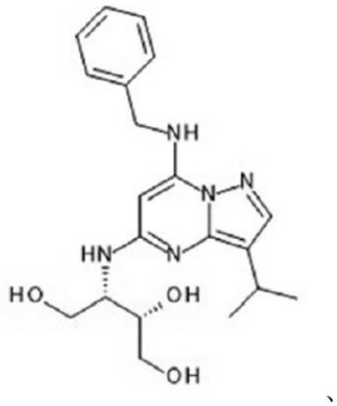
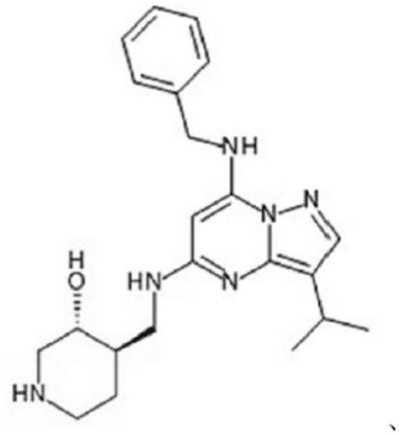
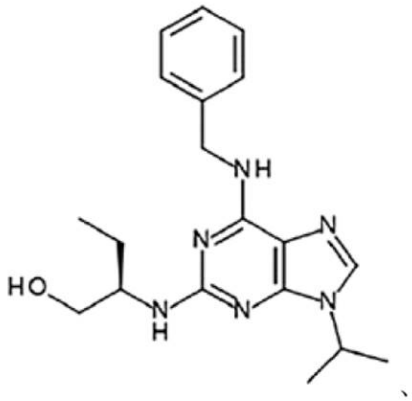
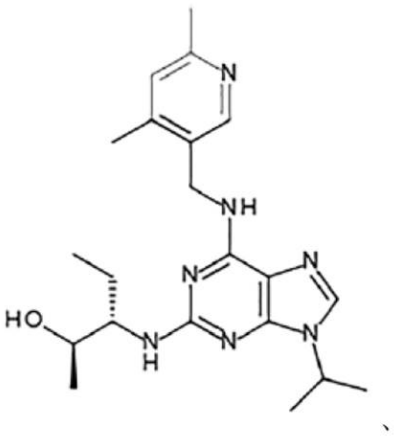
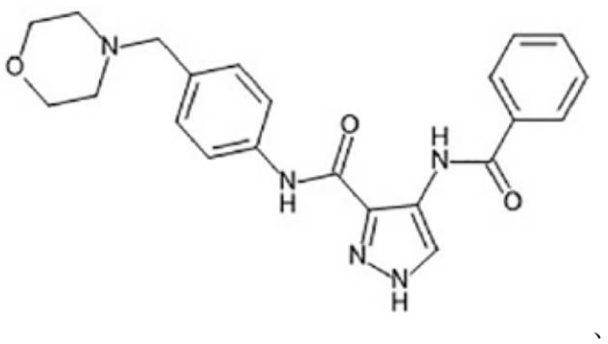


、

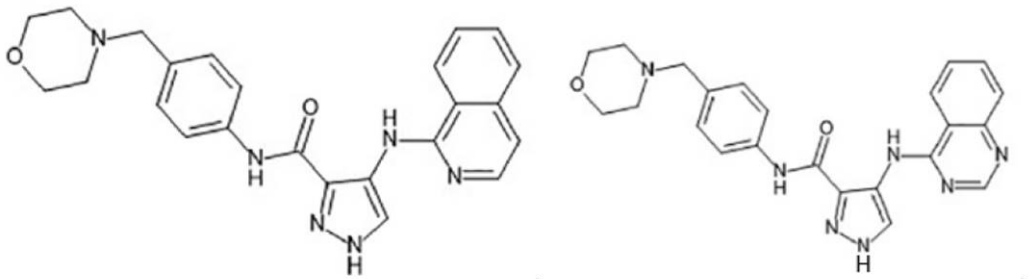


、

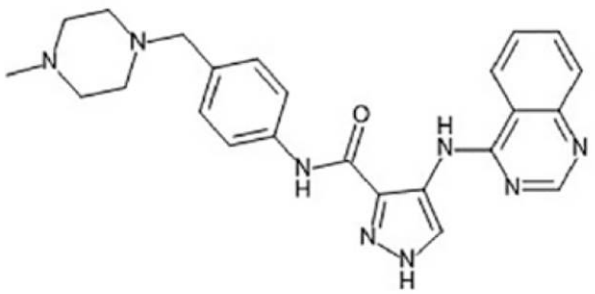
【化１００－２１】


、

、

、

、

、

、

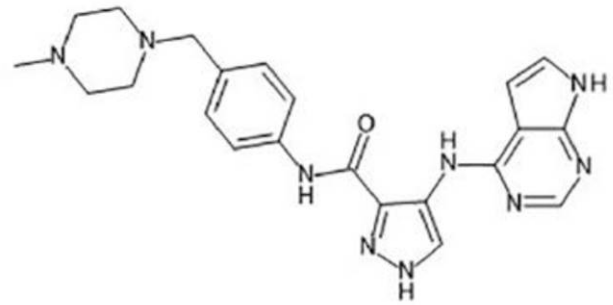
【化１００－２２】



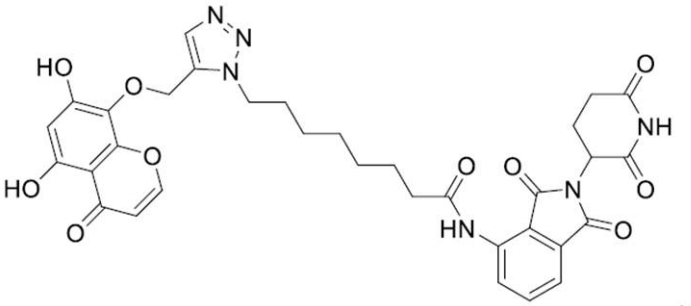
、



、

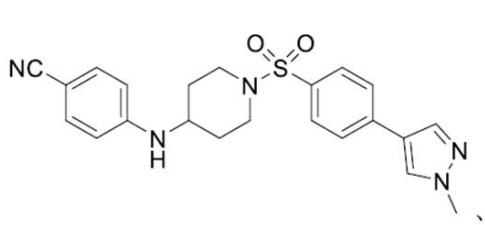
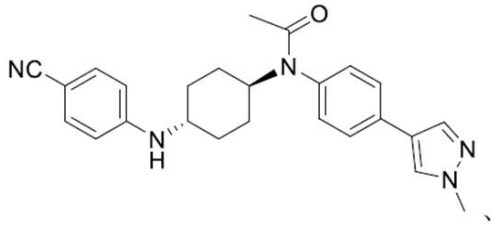
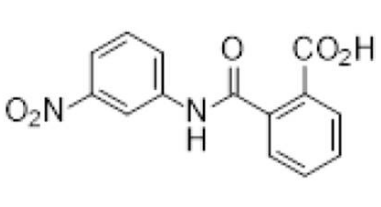
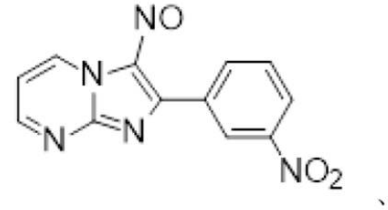
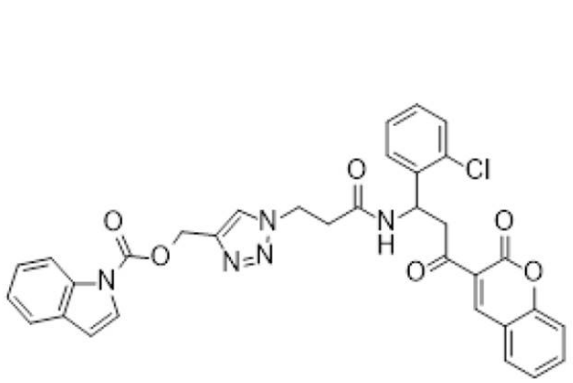
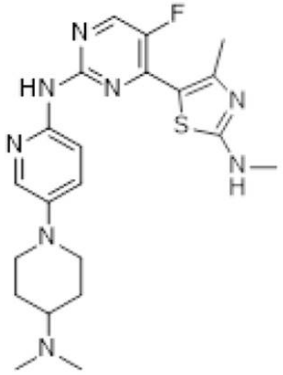
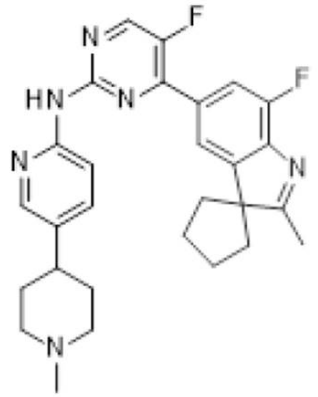
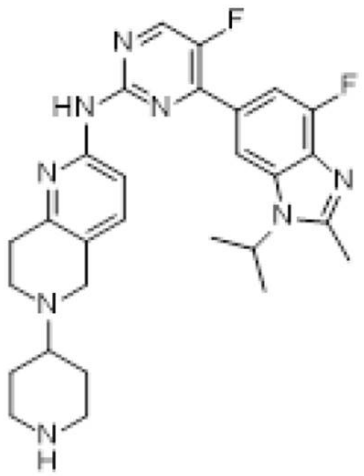


、



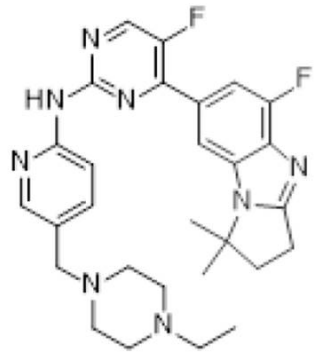
、

【化１００－２３】

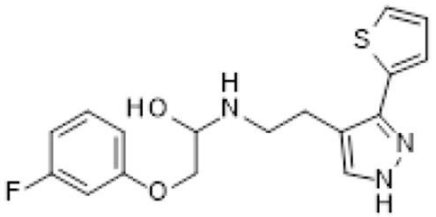

、

、

、

、

、

、

、

、

。

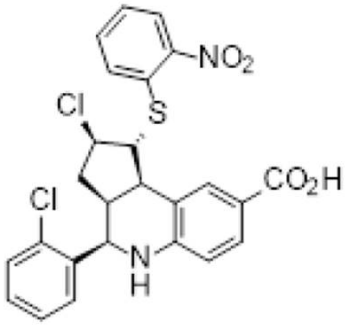
【化１００－２４】



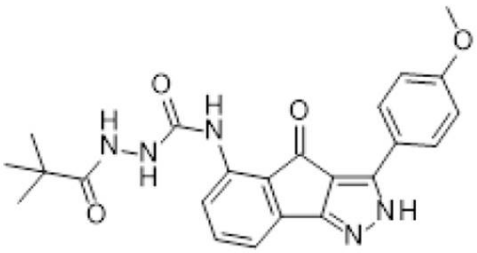
、



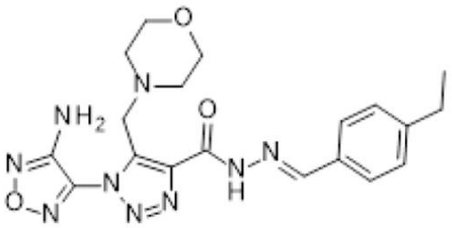
、



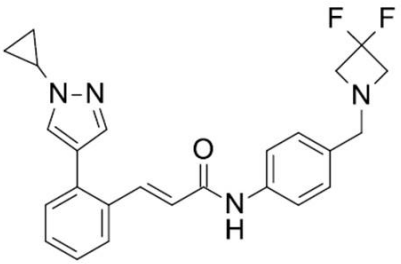
、



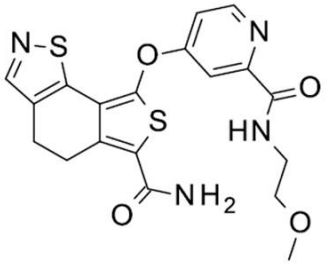
、



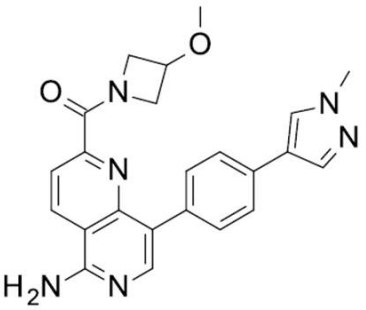
、



、

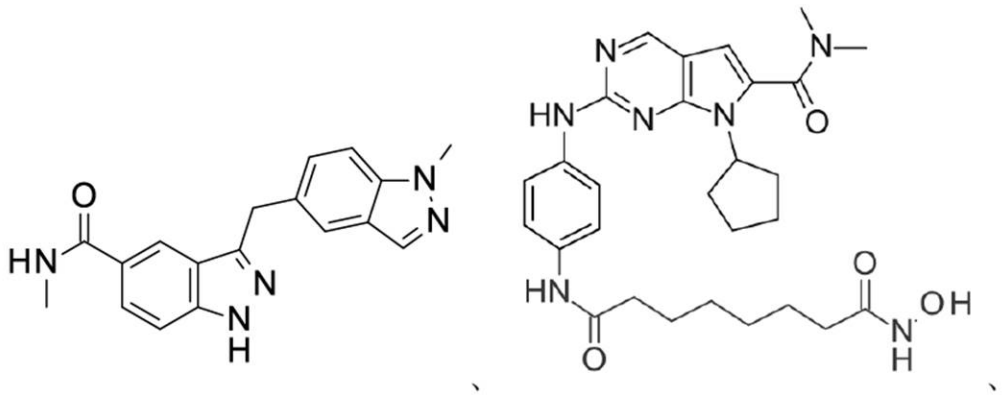


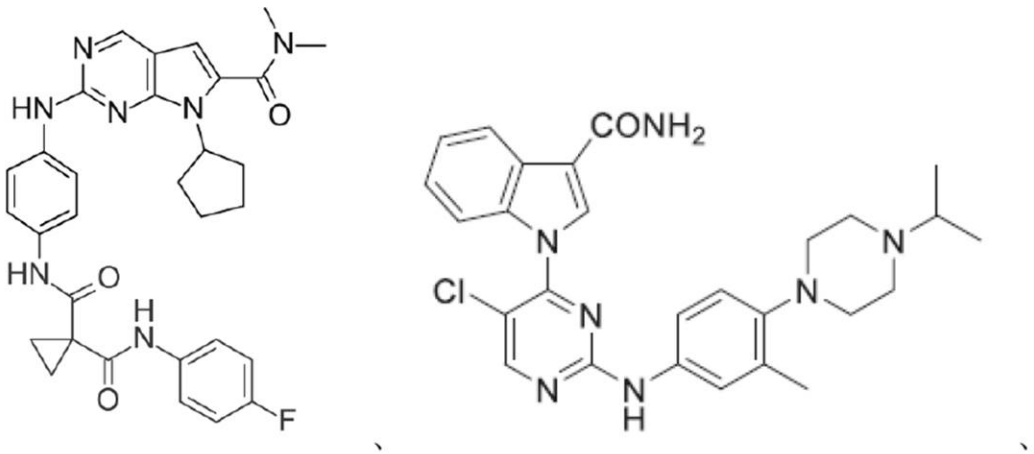
、

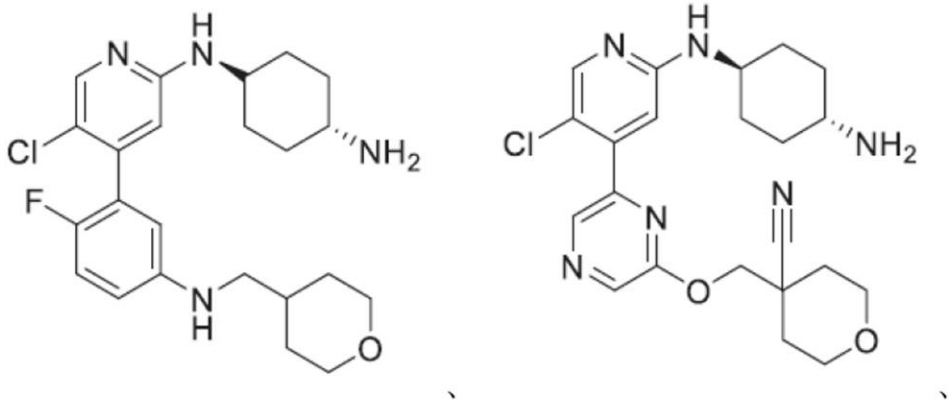


、

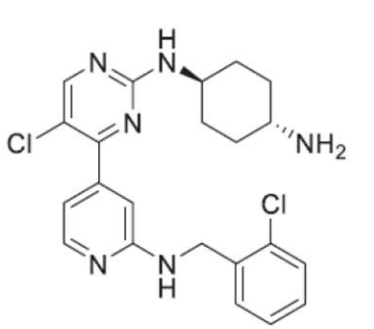
【化１００－２５】



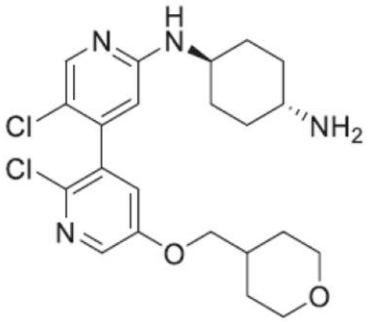




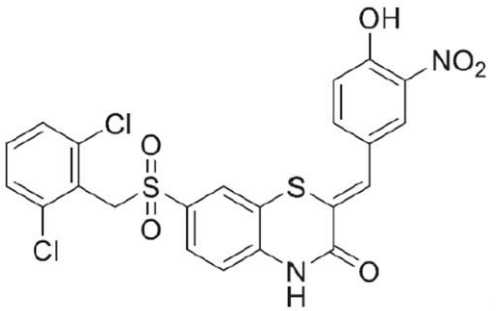
【化１００－２６】



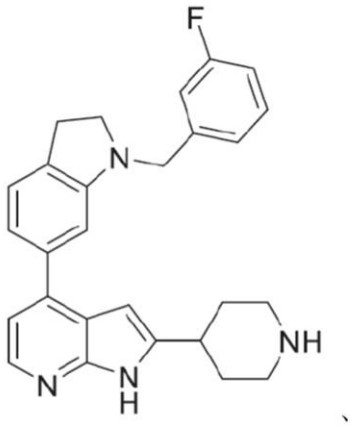
、



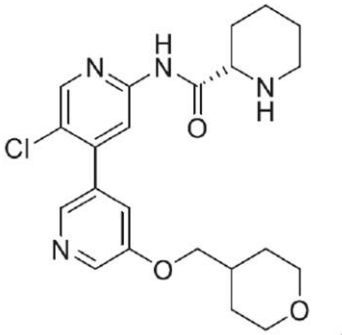
、



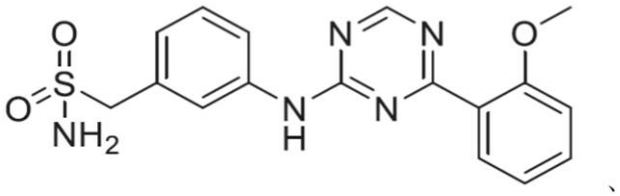
、



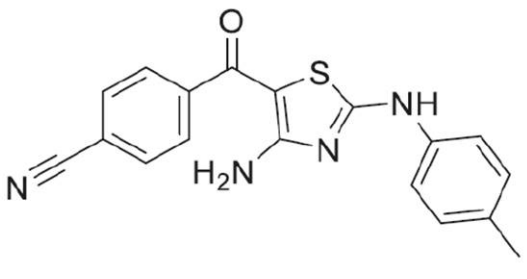
、



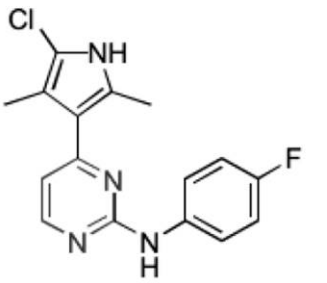
、



、

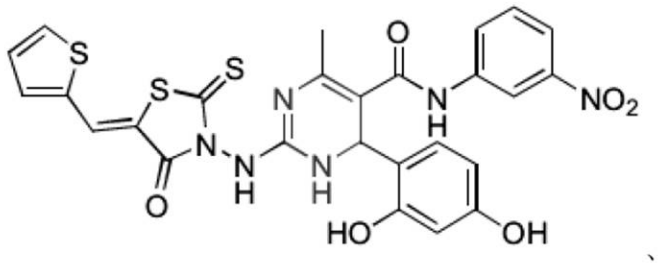


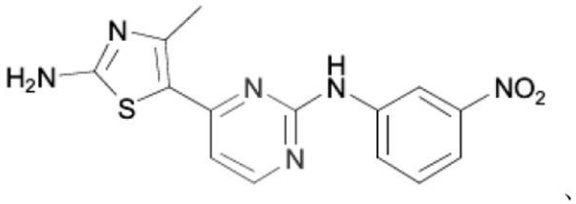
、

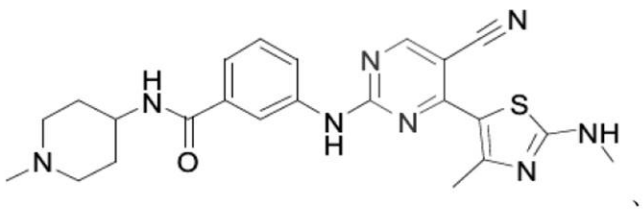


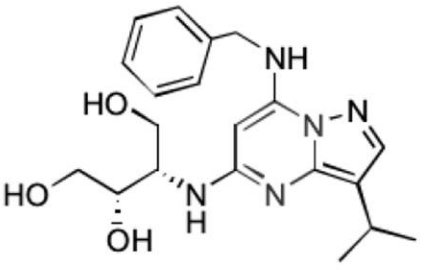
、

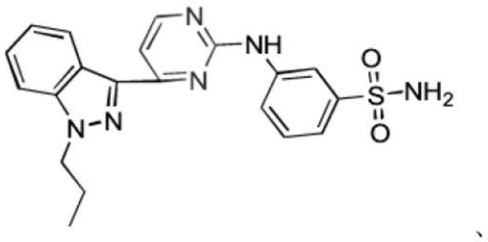
【化１００－２７】

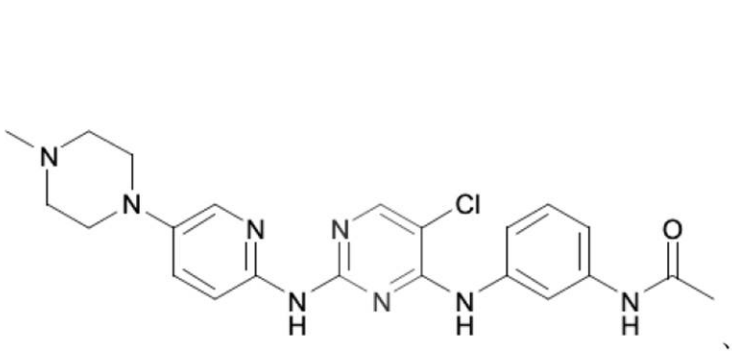


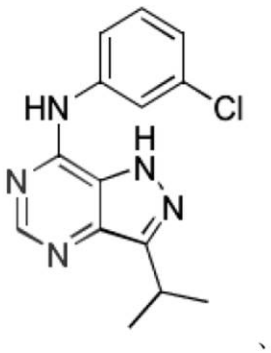




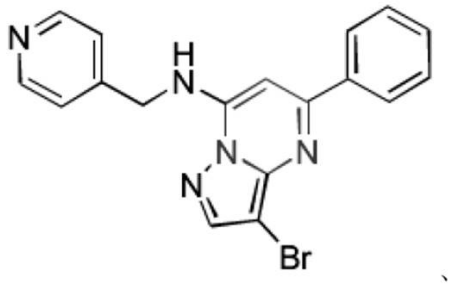




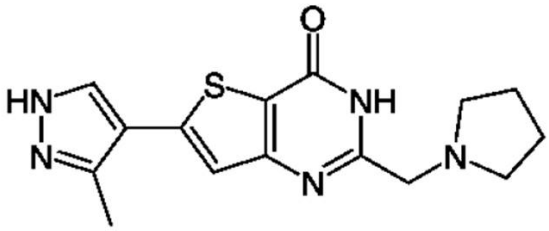




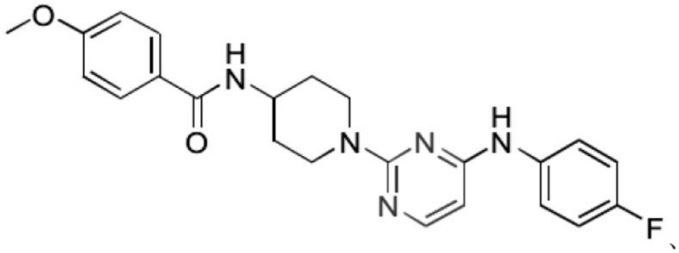
【化１００－２８】



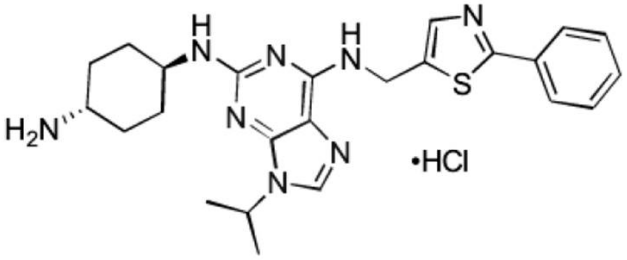
、



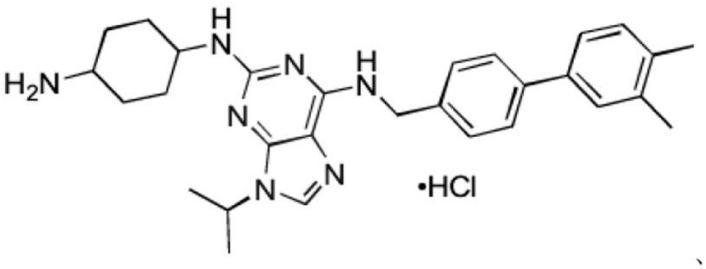
、



、

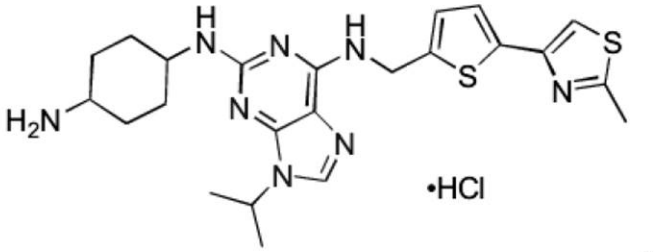


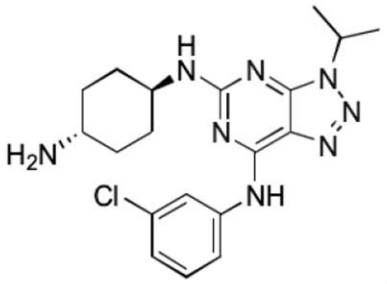
、

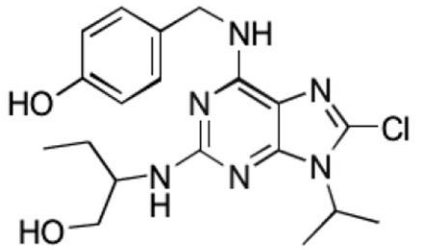


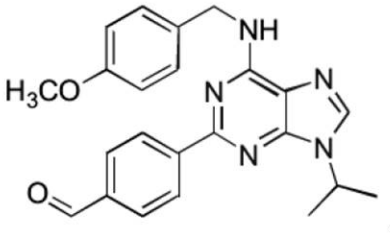
、

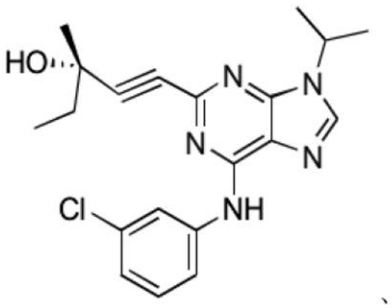
【化１００－２９】

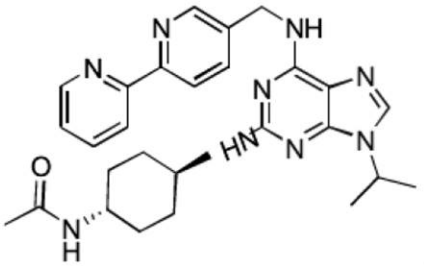


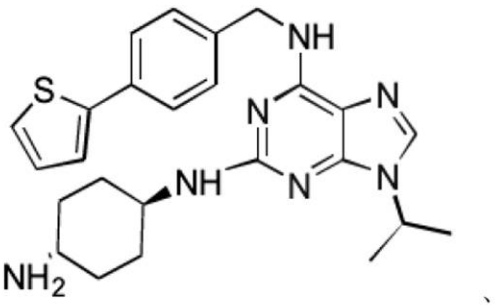




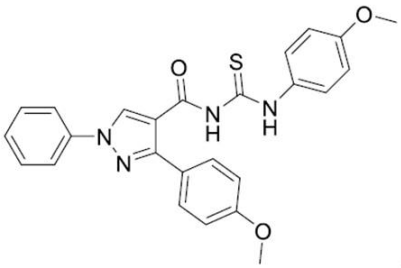
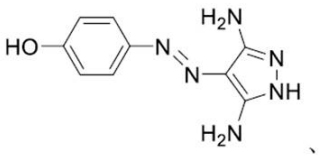
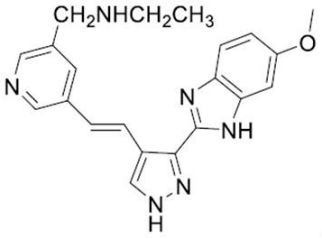
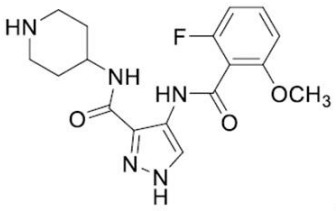
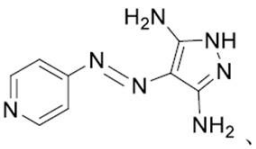
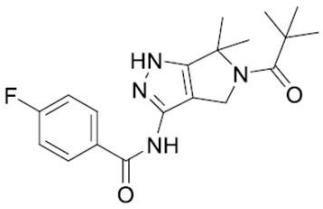
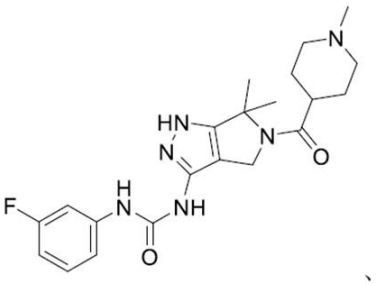
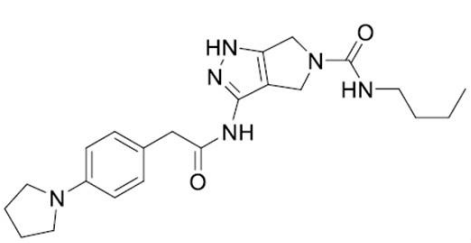
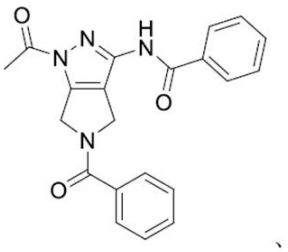
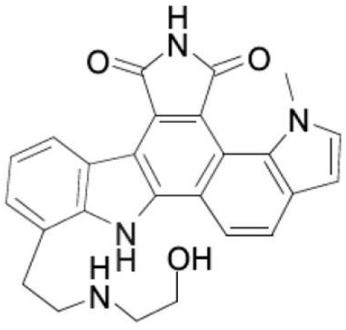
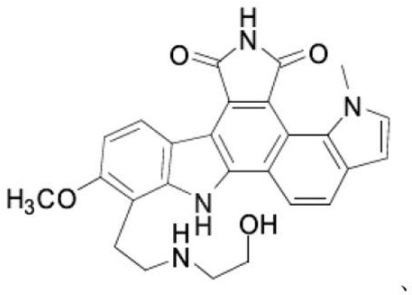






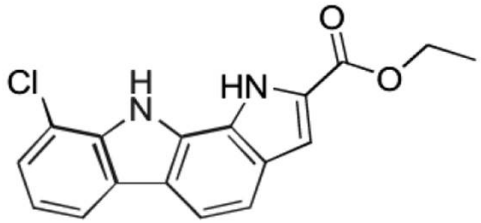


【化１００－３０】

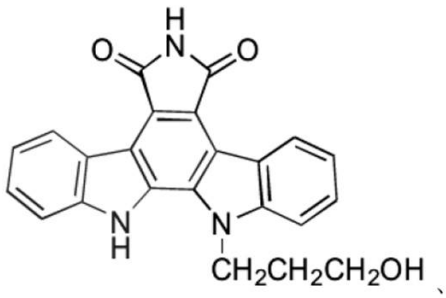

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

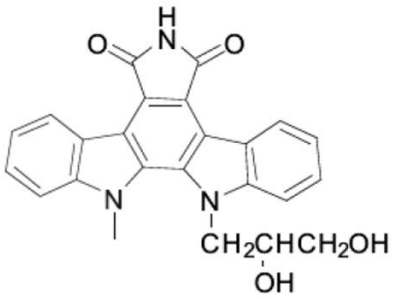
、

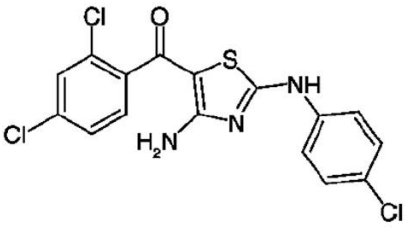
【化１００－３１】

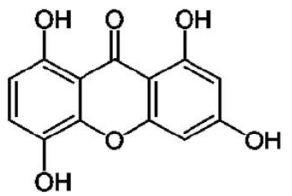


、

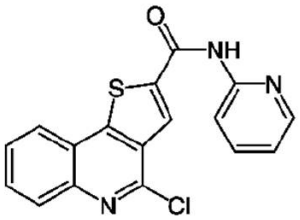


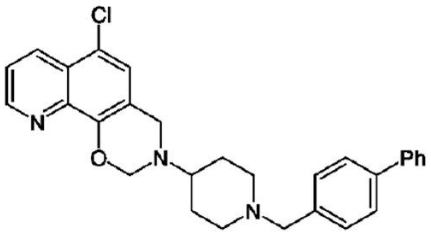




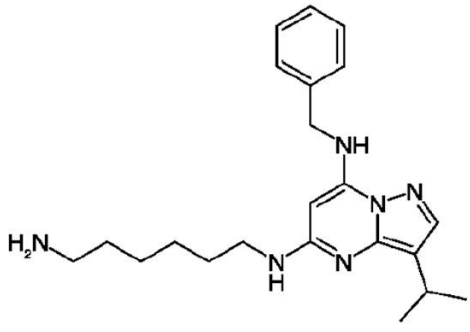


、



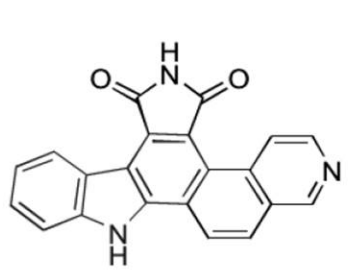
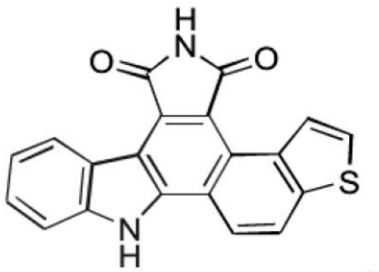
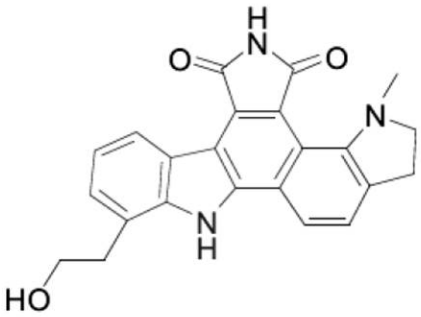
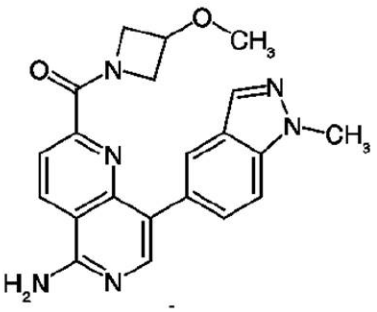
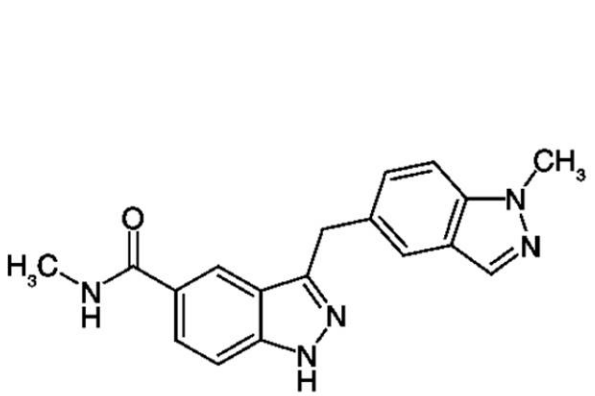
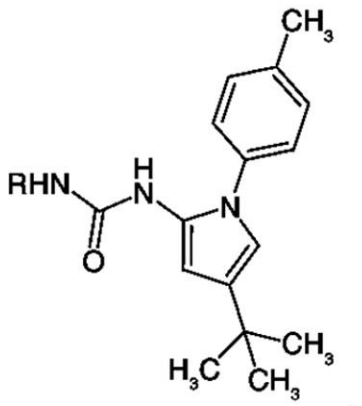
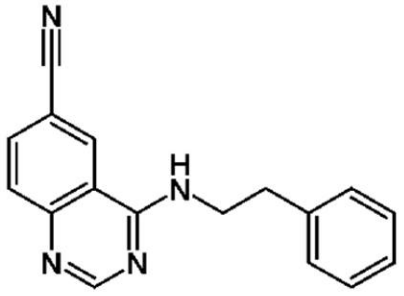
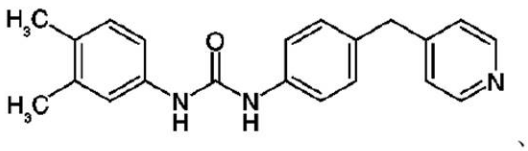


、

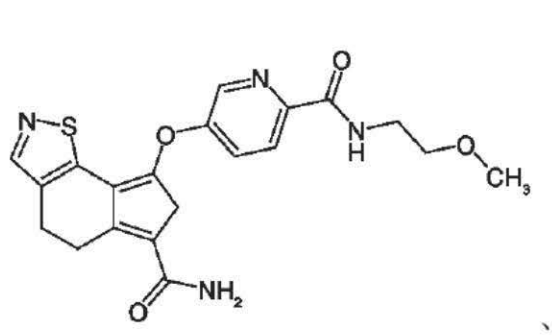


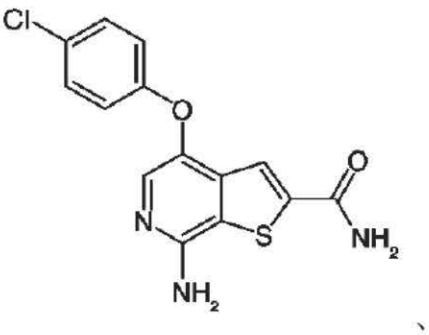
BS－１８１、

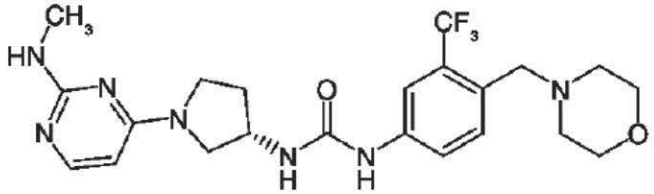
【化１００－３２】

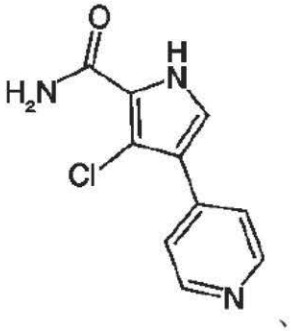









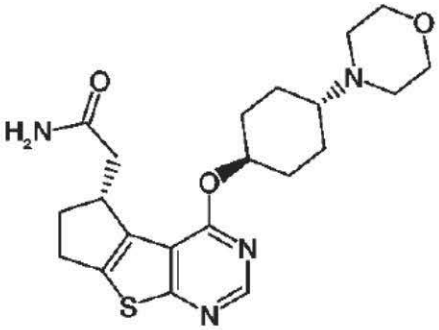
【化１００－３３】

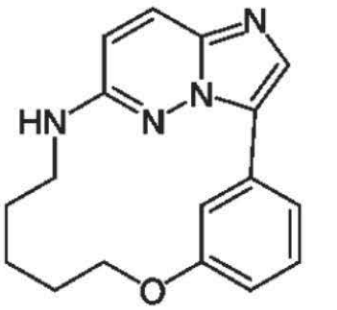


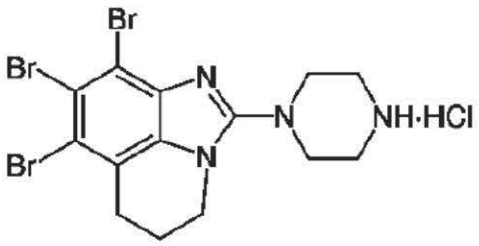


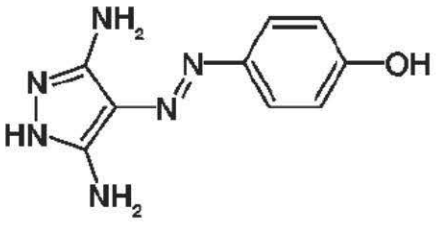




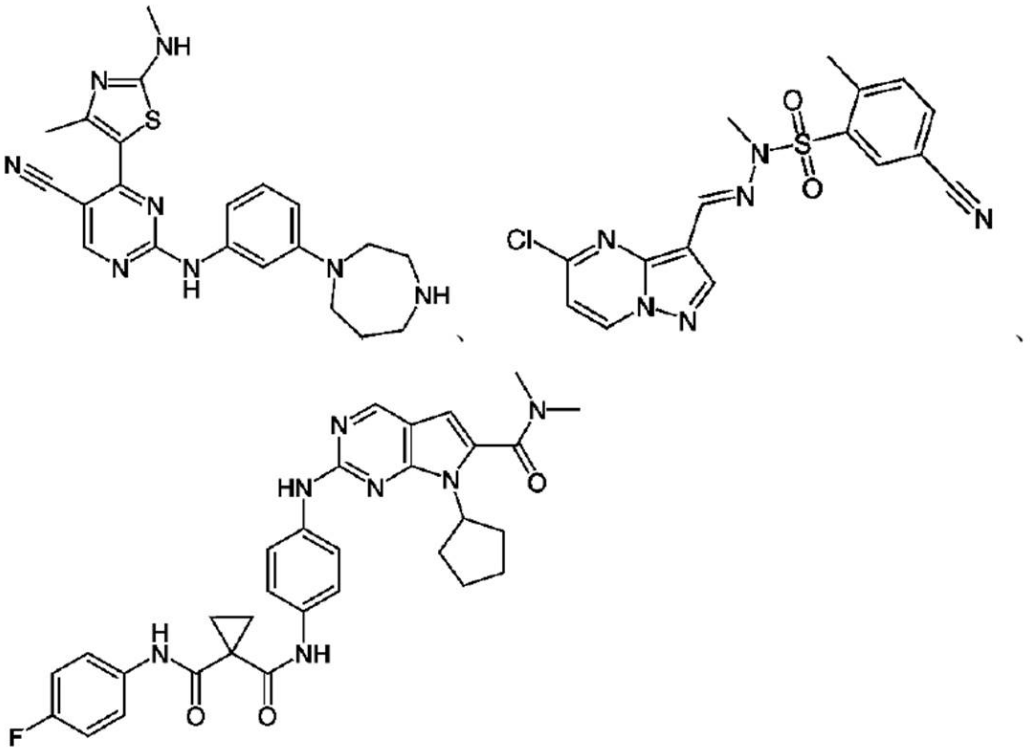








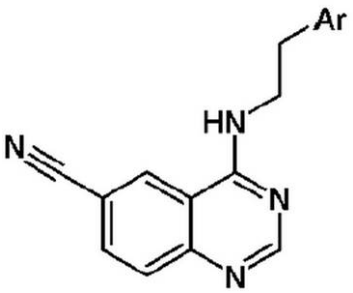
【化１００－３４】



が挙げられるが、これらに限定されず、

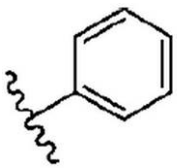
【０１９０】

【化１０１】



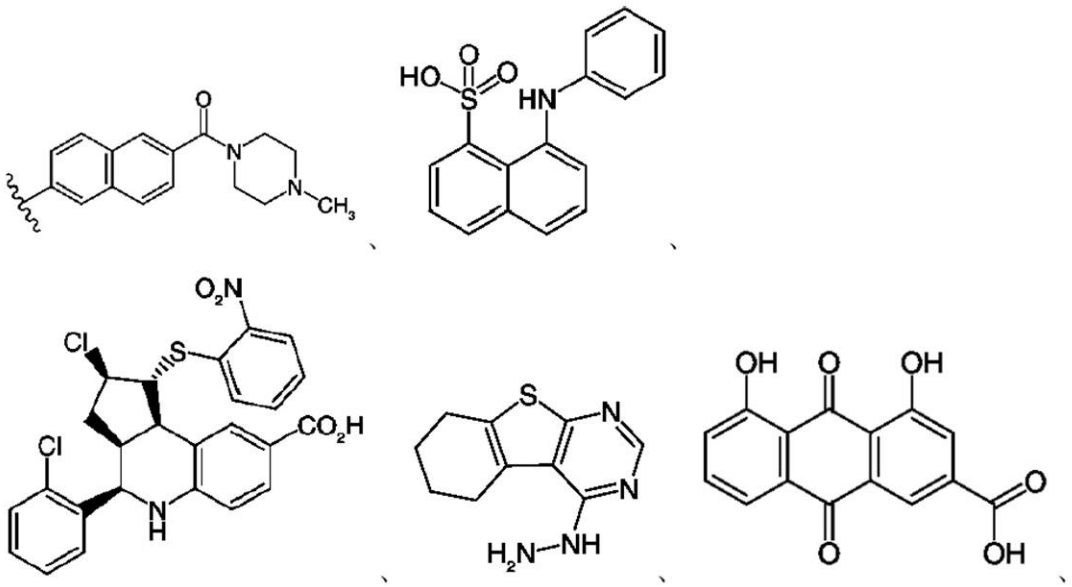
（式中、Ａｒは、

【化１０２】

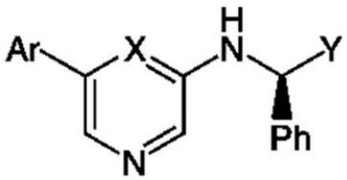


である）、又は

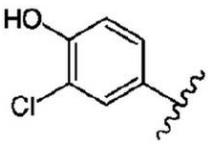
【化１０３】



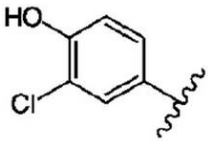
【０１９１】
【化１０４】



（式中、Ｘは、Ｎであり、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈであり、Ａｒは、
【化１０５】

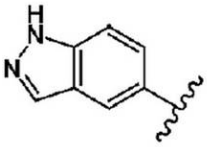


であるか、Ｘは、Ｎであり、Ｙは、－ＣＨ$_2$ＯＨであり、Ａｒは、
【化１０６】



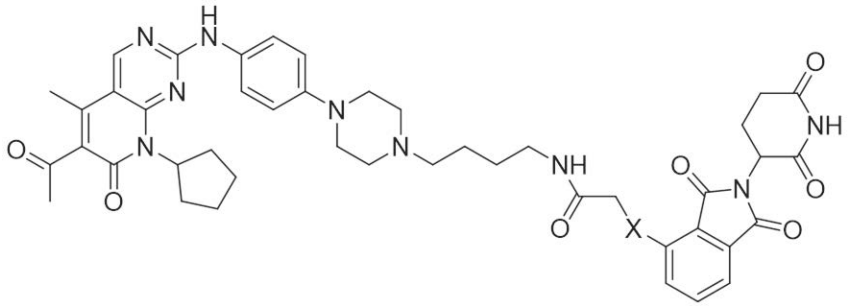
であるか、又はＸは、ＣＨであり、Ｙは、－ＣＨ$_2$ＯＨであり、Ａｒは、

【化１０７】



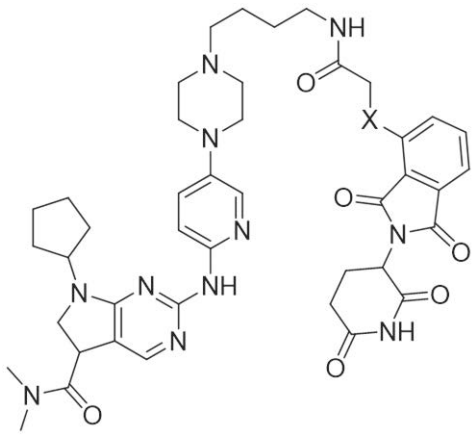
である）、

【化１０８】



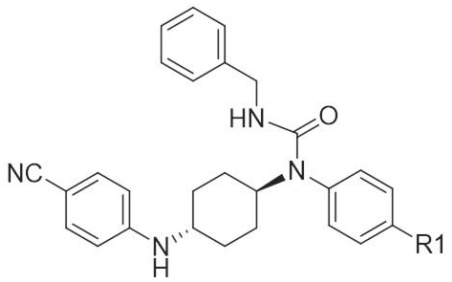
（式中、Ｘは、ＮＨ又はＯである）、

【化１０９】



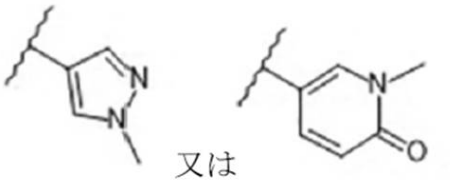
（式中、Ｘは、ＮＨ又はＯである）、

【化１１０】

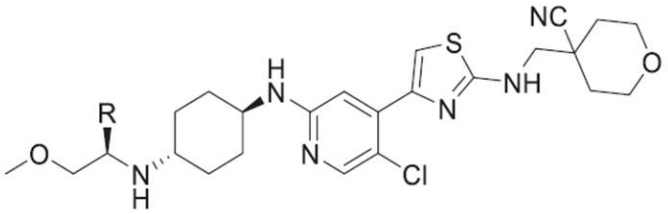


（式中、Ｒ１は、

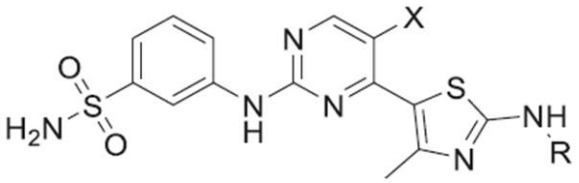
【化１１１】



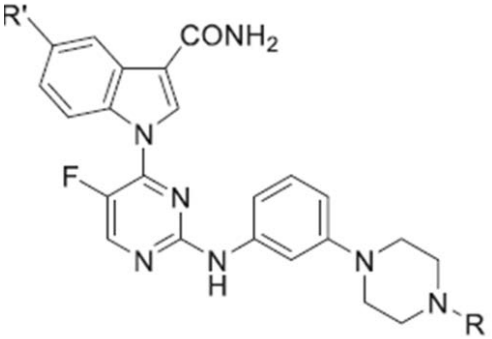
である）、
【化１１２】



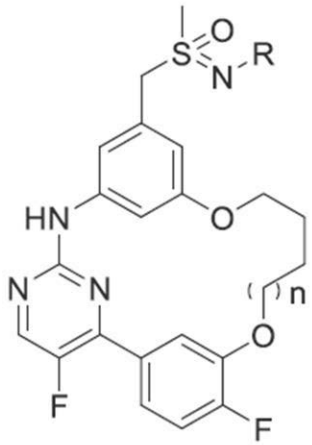
（式中、Ｒは、Ｈ又は－ＣＨ３である）、
【化１１３】



（式中、Ｒは、－ＣＨ３であり、Ｘは、Ｆであり、Ｒは、Ｈであり、Ｘは、Ｆであるか、又はＲは、－ＣＨ３であり、Ｘは、Ｃｌである）、
【化１１４】

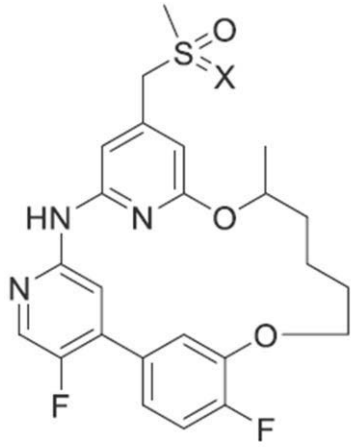


（式中、Ｒは、テトラヒドロ－ピラン－４－イルであり、Ｒ’は、Ｈであるか、Ｒは、－ＣＨ２ＣＨ３であり、Ｒ’は、－ＯＣＨ３であるか、Ｒは、イソプロピルであり、Ｒ’は、Ｈであるか、又はＲは、－ＣＨ２ＣＨ３であり、Ｒ’は、Ｆである）、
【化１１５】



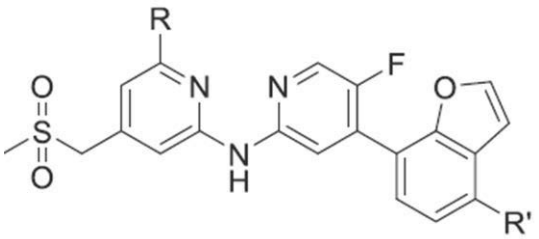
（式中、Ｒは、ｔ－ブチルカルボキシルであり、ｎは、１であるか、又はＲは、Ｈであり、ｎは、２である）、

【化１１６】



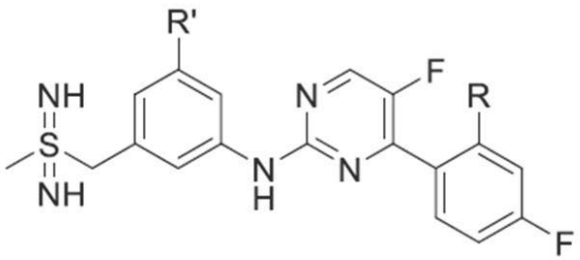
（式中、Ｘは、ＮＨ又はＯである）、

【化１１７】



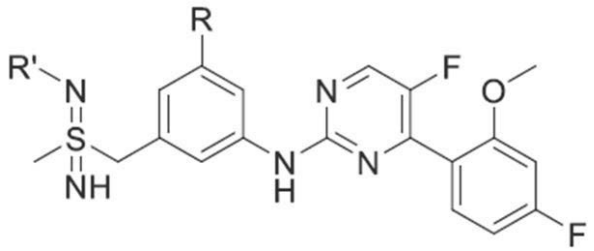
（式中、Ｒは、Ｈであり、Ｒ’は、Ｆであるか、Ｒは、Ｆであり、Ｒ’は、Ｆであるか、又はＲは、Ｈであり、Ｒ’は、Ｈである）、

【化１１８】



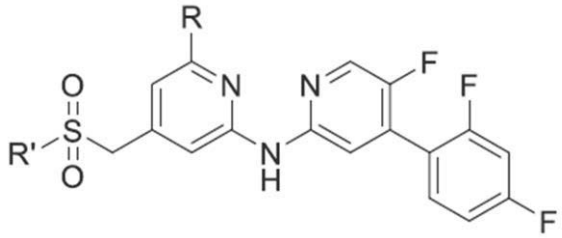
（式中、Ｒは、－ＯＣＨ$_3$であり、Ｒ’は、Ｆであるか、Ｒは、Ｆであり、Ｒ’は、SF_5であるか、又はＲは、－ＯＣＨ$_3$であり、Ｒ’は、－SF_5である）、

【化１１９】



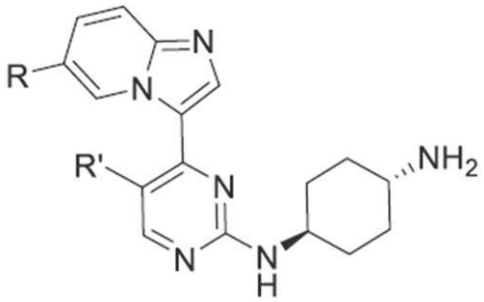
（式中、Ｒは、Ｆであり、Ｒ’は、－CH_3であるか、又はＲは、－SF_5であり、Ｒ’は、Ｈである）、

【化１２０】



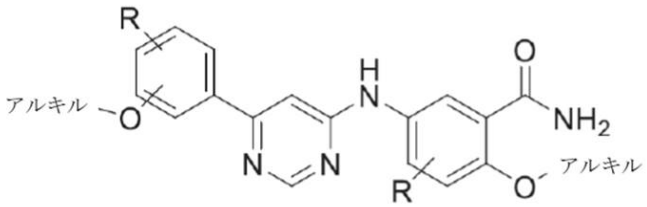
（式中、Ｒは、－ＣＦ$_3$であり、Ｒ’は、－ＣＨ$_3$であるか、又はＲは、Ｈであり、Ｒ’は、シクロプロピルである）、

【化１２１】



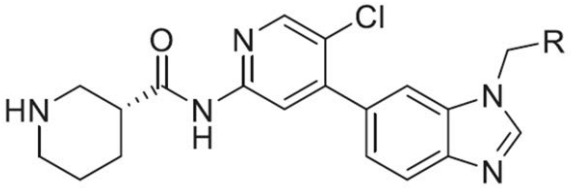
（式中、Ｒは、３－フルオロアイリン（ｆｌｕｏｒｏａｉｌｉｎ）－１イルであり、Ｒ’は、Ｆであるか、又はＲは、フェニルであり、Ｒ’は－ＣＨ$_3$である）、

【化１２２】



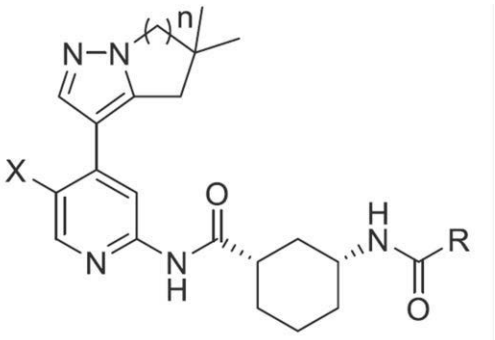
（式中、Ｒは、Ｈ又はＦであり、アルキルは、－ＣＨ$_3$又は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である）、

【化１２３】



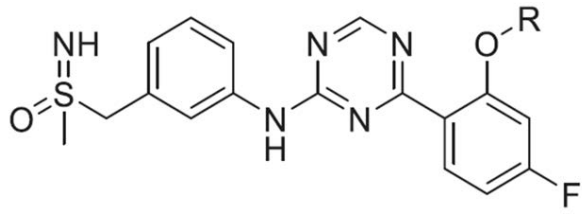
（式中、Ｒは、３－フルオロフェニル又はモルホリン－４イルである）、

【化１２４】



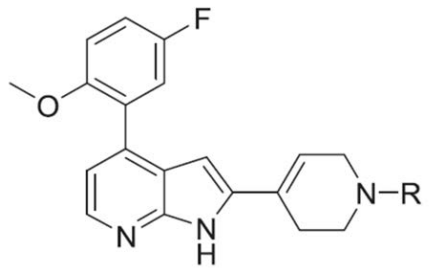
（式中、Ｒは、シクロプロパン－１－オール－１－イルであり、Ｘは、Ｃｌであり、ｎは、１であるか、又はＲは、テトラヒドロフラン－３イルであり、Ｘは、Ｃｌであり、ｎは、１であるか、又はＲは、－ＣＨ$_3$であり、Ｘは、Ｆであり、ｎは、２であるか、又はＲは、シクロプロパン－１－１－イルであり、Ｘは、Ｆであり、ｎは、１であるか、又はオキサタン－３－イルであり、Ｘは、－ＣＨ$_3$であり、ｎは１である）、

【化１２５】



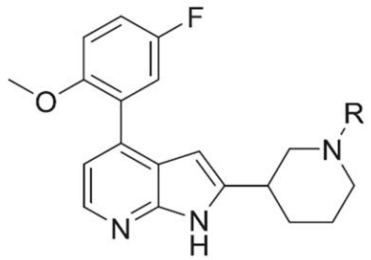
（式中、Ｒは、１，２－オキサゾール－３イル又は３，４－ジフルオロベンゼン－１イルである）、

【化１２６】



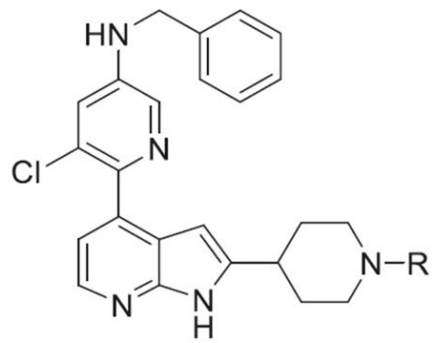
（式中、Ｒは、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、又は２，３－ジヒドロキシプロパン（ｄｉｈｙｄｒｏｘｐｒｏｐａｎ）－１イルである）、

【化１２７】

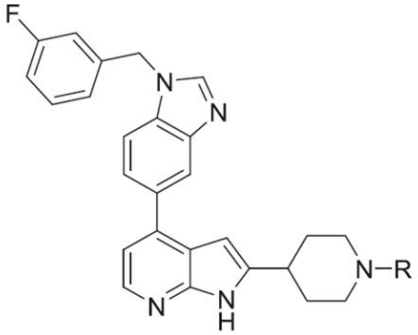


（式中、Ｒは、Ｈ、ＣＨ$_3$、２－アミノエチアン－１イル、３－アミノプロパン－１イル、又は２，３－ジヒドロキシプロパン（ｄｉｈｙｄｒｏｘｐｒｏｐａｎ）－１イルである）、

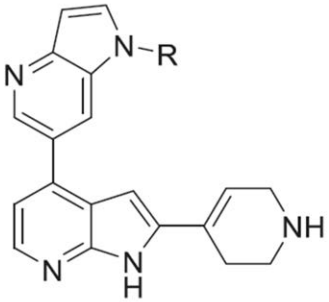
【化１２８】



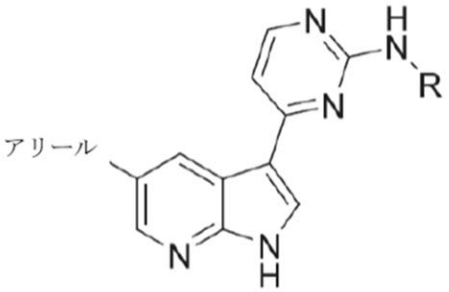
（式中、Ｒは、Ｈ又は－ＣＨ$_3$である）、
【化１２９】



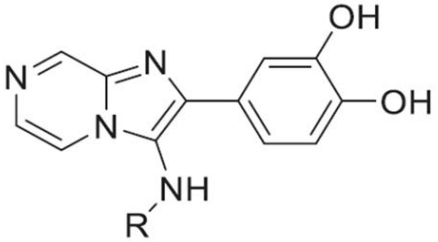
（式中、Ｒは、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、又は－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$である）、
【化１３０】



（式中、Ｒは、３－フルオロベンジル又は３－フルオロピリジン－３イルである）、
【化１３１】

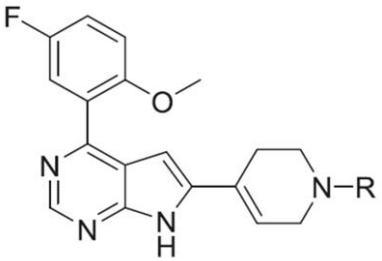


（式中、アリールは、４－フルオロフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３－フルオロフェニル、４－メチルフェニル、２－エチルフェニル、又は３－ピリジルであり、Ｒは、Ｈ、シクロプロピル、シルコペンチル（ｃｙｌｃｏｐｅｎｔｙｌ）、又はシクロヘプチルである）、
【化１３２】



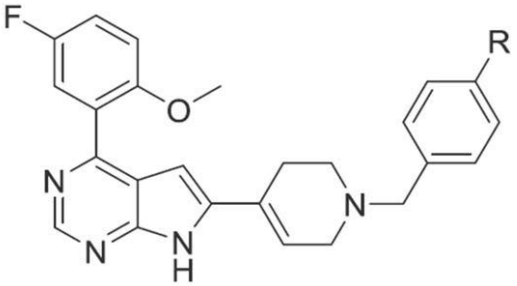
（式中、Ｒは、２－フェニルエタン－１イル又は（フラン－２－イル）メチルである）、

【化１３３】



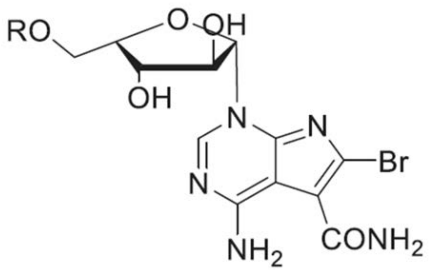
（式中、Ｒは、Ｈ又は－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨである）、

【化１３４】



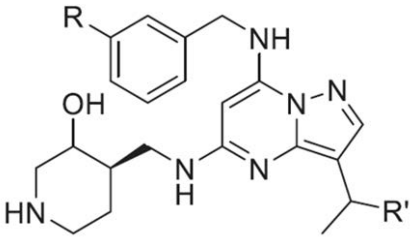
（式中、Ｒは、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$又は－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$である）、

【化１３５】



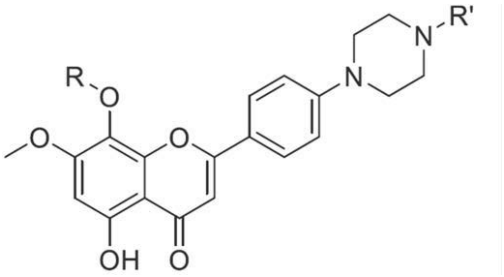
（式中、Ｒは、Ｈ又はイソブチルである）、

【化１３６】



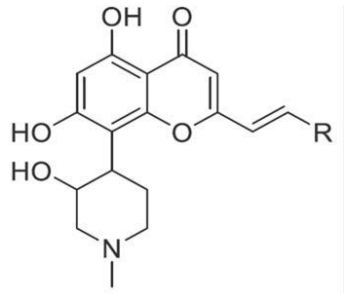
（式中、Ｒは、Ｈであり、Ｒ’は、－ＣＨ$_3$であるか、又はＲは、－ＣＮであり、Ｒ’は、Ｈである）、

【化１３７】



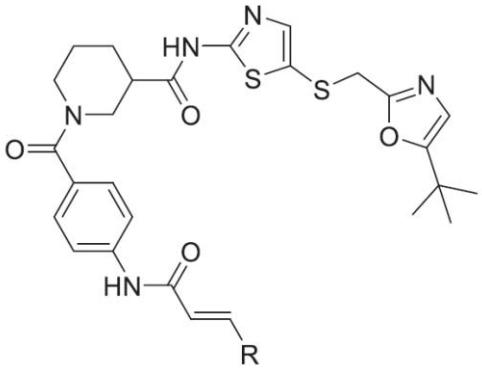
（式中、Ｒは、３，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イルであり、Ｒ’は、－ＣＨ$_3$であるか、又はＲは、ピペラジン－１イルであり、Ｒ’は、Ｈである）、

【化１３８】



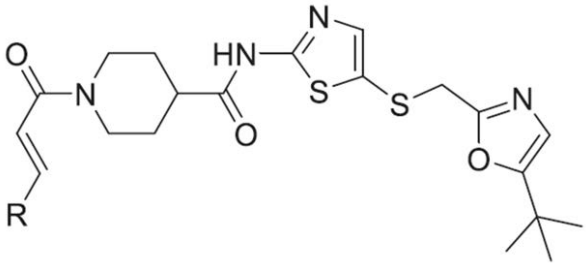
（式中、Ｒは、２，６－ジクロロフェニル、２，３，４，５，６－テトラフルオロフェニル、又は３－フルオロフェニルである）、

【化１３９】



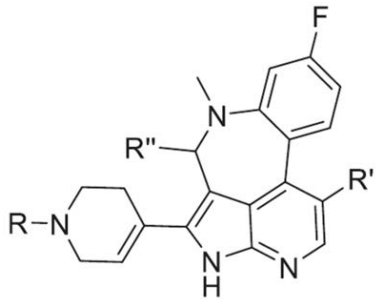
（式中、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＮＣＨ$_3$又はＨである）、

【化１４０】



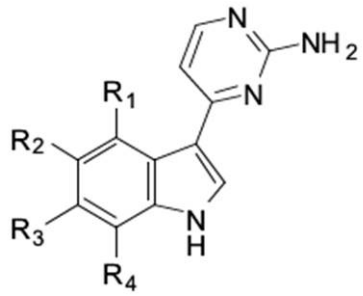
（式中、Ｒは、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$又はＨである）、

【化１４１】



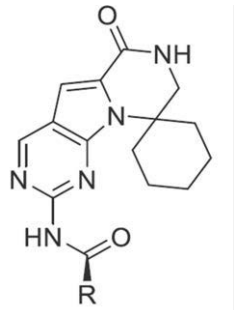
（式中、Ｒは、Ｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、４－カルボン酸－シクロブタン－１イル、又は（２（ヒドロキシメチ（ｈｙｄｒｏｘｙｍｅｔｈｙ））ピロリジン－１－イル）－２－オン－エタン－１イルであり、Ｒ’は、Ｈ又はＦであり、Ｒ”は、Ｈ又は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である）、

【化１４２】



（式中、Ｒ$_1$は、－ＯＨであり、Ｒ$_2$は、Ｈであり、Ｒ$_3$は、Ｈであり、Ｒ$_4$は、Ｈであるか（メリジアニンＡ）、Ｒ$_1$は、－ＯＨであり、Ｒ$_2$は、Ｈであり、Ｒ$_3$は、Ｂｒであり、Ｒ$_4$は、Ｈであるか（メリジアニンＢ）、Ｒ$_1$は、Ｈであり、Ｒ$_2$は、Ｂｒであり、Ｒ$_3$は、Ｈであり、Ｒ$_4$は、Ｈであるか（メリジアニンＣ）、Ｒ$_1$は、Ｈであり、Ｒ$_2$は、Ｈであり、Ｒ$_3$は、Ｂｒであり、Ｒ$_4$はＨであるか（メリジアニンＤ）、又はＲ$_1$は、－ＯＨであり、Ｒ$_2$は、Ｈであり、Ｒ$_3$は、Ｈであり、Ｒ$_4$はＢｒである（メリジアニンＥ）である）、及び

【化１４３】



（式中、Ｒは、ピペリジン－３イル、ピロロジン－３イル、又はモルホリン－２イルである）。

【０１９２】

一実施形態では、治療剤は、ＢＣＬ２阻害剤及びＤＮＭＴ阻害剤を含む。一実施形態では、治療剤は、ベネトクラクス、又はその塩、及び５－アザシチジン、又はその塩を含む。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療は、疾患、例えば、ＭＤＳ／ＡＭＬ／あるタイプの造血がんを治療するための他の薬物（例えば、抗生物質）又は療法の使

用を含み得る。例えば、抗生物質を使用して感染症を治療することができ、本発明の化合物と組み合わせて疾患（例えば、感染症）を治療することができる。他の実施形態では、静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）療法は、治療レジメンの一部として（すなわち、本発明の化合物の投与に加えて）使用され得る。例えば、様々なタイプのがんの治療レジメンは、化学療法、標的療法、代替療法、免疫療法などから選択される１つ以上の要素を伴い得る。

【０１９４】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、１つ以上のＢＣＬ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、化学療法、標的療法、代替療法、免疫療法、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤、アントラサイクリン、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、プリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１又は２（ＩＤＨ１及び／又はＩＤＨ２）阻害剤、抗体－薬物コンジュゲート、ｍＡｂ／免疫療法、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法、Ｐｌｋ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＣＤＫ８阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、ＴＰ５３活性化剤、平滑化受容体アンタゴニスト、ＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、グルココルチコイド受容体調節剤、又はＥＺＨ２阻害剤など、又はそれらの１つ以上の組み合わせと組み合わせて、対象への１回以上の投与で使用され得、組成物は、２回以上の投与がある場合、同じであっても異なっていてもよい。いくつかの実施形態では、２回以上の投与がある場合、少なくとも１回の投与に使用される少なくとも１つの組成物は、少なくとも１つの他の投与の組成物とは異なる。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物を含む組成物は、本明細書の他の箇所に記載される治療薬を含む組成物とは別個に対象に投与される。

【０１９５】

具体的には、ＩＲＡＫ阻害剤は、ＢＣＬ２阻害剤などのアポトーシス調節剤／阻害剤と組み合わせて投与された場合、相乗効果を有することが実証されている。米国特許公開第２０２０／０１９９１２３号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるように、例示的なアポトーシス／ＢＣＬ２阻害剤は、複数のＡＭＬ細胞株において例示的なＩＲＡＫ阻害剤と組み合わせて使用される場合、相乗効果を有することが示されている。ベネトクラクスを代表的なアポトーシス／ＢＣＬ２阻害剤として使用した。

【０１９６】

例示的なＩＲＡＫ阻害剤の濃度をベネトクラクスと組み合わせた場合、ベネトクラクスの効力は、予想外に高い約５０倍増加した。本発明の特定の態様によると、この相乗的組み合わせは、より低い用量でのベネトクラクスの有効性の高まりを可能にして、臨床で観察される毒性の少なくとも一部を回避する。特定の態様によると、相互作用の程度は、使用される用量比の組み合わせに依存し、より低い濃度の例示的なＩＲＡＫ阻害剤は、ベネトクラクスＩＣ５０のより大きなシフトを提供する。ベネトクラクスＩＣ５０のこの予想外かつ劇的なシフトは、相加的応答よりも実質的に大きく、活性化ＦＬＴ３変異体を発現しない細胞株においてさえも、２つの薬物の予想外の相乗的相互作用を実証する。

【０１９７】

したがって、本発明は、ＩＲＡＫの阻害に応答する疾患又は障害を治療するための方法を包含し、方法は、ＩＲＡＫ阻害化合物を含む組成物の対象への投与を含み、方法のいくつかの実施形態は、アポトーシス調節剤の投与を更に伴い得る。アポトーシス調節剤は、ＢＴＫ阻害剤及び／又はＢＣＬ２阻害剤を含んでもよい。ＢＴＫ阻害剤及びＢＣＬ２阻害剤は、例えば、当該技術分野で既知のものであってもよい。いくつかの実施形態では、方法は、アポトーシス調節剤を対象に投与する工程を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アポトーシス調節剤は、ＡＢＴ－２６３（ナビトクラクス）、ＡＢＴ－７３７、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラクス）、ＧＤＣ－０１９９、ＧＸ１５－０７０（オバトクラクス）（全て、Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから入手可能）、ＨＡ１４－１、Ｓ１，２－メトキシアンチマイシンＡ３、ゴシポール、ＡＴ－１０１、アポゴシポール、ＷＥＨＩ－５３９、Ａ－１１５５４６３、ＢＸＩ－６１、ＢＸＩ－７２、ＴＷ３７、ＭＩＭ

１、ＵＭＩ－７７など、及びそれらの組み合わせから選択されるＢＣＬ２阻害剤を含んでもよい。当業者であれば、本発明に従って使用され得る多くの既知のＢＣＬ２阻害剤があることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、ＢＣＬ２阻害剤は、ベネトクラクスを含む。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、投与工程は、ＩＲＡＫ阻害化合物と、ＢＣＬ２阻害剤と、を含む組成物の対象への投与を含む。いくつかの実施形態では、投与工程は、ＩＲＡＫ阻害化合物を含む組成物の、ＢＣＬ２阻害剤を含む組成物と組み合わせた投与を含む。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、ＩＲＡＫ阻害化合物は、化合物１～７７、２０９～２１４、又はその塩、異性体、誘導体、若しくは類似体から選択され、ＢＣＬ２阻害剤は、ベネトクラクス、又はその塩、異性体、誘導体、若しくは類似体である。

【０２００】

いくつかの実施形態では、方法は、免疫調節剤の対象への投与を更に伴い得る。免疫調節剤は、例えば、レナリドミド（レブラミド、Ｃｅｌｇｅｎｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、エピジェネティック調節剤の投与を伴い得る。エピジェネティック調節剤は、例えば、アザシチジン、デシタビン、又はそれらの組み合わせなどの低メチル化剤を含み得る。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、例えば、イブルチニブなどの１つ以上のＢＴＫ阻害剤、又はその塩、異性体、誘導体、若しくは類似体とともに、又はそれらと組み合わせて、対象への１回以上の投与で使用され得る。

【０２０２】

例えば、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、例えば、アザシチジン、デシタビン、シタラビン（ａｒａ－Ｃ、シトシンアラビノシド）、及び／若しくはグアデシタビンなどのＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤；例えば、ダウノルビシン、イダルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、エピルビシン、及び／若しくはＣＰＸ－３５１（固定の５：１モル比のシタラビン及び）、及びダウノルビシンの組み合わせ）などのアントラサイクリン；例えば、ボリノスタット、パノビノスタット、バルプロ酸、及び／若しくはプラシノスタットなどのヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤；例えば、フルダラビン、クラドリビン、及び／若しくはクロファラビンなどのプリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）；例えば、イボシデニブ（チブソボ、更なる情報については、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ，Ｅ．Ｈ．ｅｔ　ａｌ．，Ｄｒｕｇｓ　＆　Ｔｈｅｒａｐｙ　Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ，２０１９，３５：１６０－１６６（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ＡＧＩ－６７８０、ＢＡＹ１４３６０３２、ＦＴ－２１０２、ＩＤＨ３０５、ＡＧＩ－５１９８、ＭＬ３０９（ＡＧＩ－５０２７）、ＧＳＫ　３２１、及びＤＣ＿Ｈ３１、及び／若しくはエナシデニブ（イドヒファ、更なる情報については、Ｄｕｇａｎ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｒｅｖｉｅｗ　ｏｆ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２０１８，１１：７５５－７６０（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのイソクエン酸デヒドロゲナーゼ１若しくは２（ＩＤＨ１及び／若しくはＩＤＨ２）阻害剤；例えば、ＣＤ３３（例えば、Ａｃ２２５－リンツズマブ、バダスツキシマブ、若しくはゲムツズマブ－オゾガマイシン）、及び／又は抗ＣＤ４５（例えば、I^{131}－アパミスタマブ）などの抗体－薬物コンジュゲート；例えば、抗ＣＤ７０（例えば、ＡＲＧＸ－１１０、クサツズマブ）、二重特異性抗体（例えば、フロテウズマブ（ＣＤ１２３×ＣＤ３））、抗ＣＴＬＡ４（例えば、イピリムマブ）、抗ＰＤ１／ＰＤＬ１（例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＰＤＲ００１、ＭＢＧ４５３）、及び／若しくは抗ＣＤ４７（例えば、５Ｆ９（マグロリマブ、更なる情報については、Ｓａｌｌｍａｎ，Ｄ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２０１９，１３４：５６９（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのｍＡｂ／免疫療法；例えばボラセルチブ及び／若しくはリゴセルチブ

などのＰｌｋ阻害剤；例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、及び／若しくはレファメチニブなどのＭＥＫ阻害剤；アルボシクリブ、アツベシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、及び／若しくはゾチラシクリブなどのＣＤＫ阻害剤；例えば、アルボシジブ、Ｂａｙ　１１４３５７２、ジナシクリブ（ＳＣＨ　７２７９６５）、ＳＮＳ－０３２（ＢＭＳ－３８７０３２）、ＴＧ０２、ＣＤＫＩ－７３（ＬＳ－００７）、ＬＹ２８５７７８５、及び／若しくはボルシクリブなどのＣＤＫ９阻害剤（ＣＤＫ９阻害剤の更なる情報については、Ｂｏｆｆｏ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　＆　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０１８，３７：３６（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）；例えば、ＳＥＬ１２０などのＣＤＫ８阻害剤；例えば、ＡＴＲＡ（オールトランスレチノイン酸）及び／若しくはＳＹ－１４２５（選択的ＲＡＲαアゴニスト）、タミバロテン、アダパレン、ベキサロテンなどのレチノイン酸受容体アゴニスト；例えば、ＡＰＲ－２４６（エプレネタポプト、更なる情報については、Ｃｅｄｅｒ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．，２０２１，１３：ｅ１０８５２（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ＡＰＲ－５４８、ＲＥＴＲＡ、及び／若しくはＰＣ１４５８６などのＴＰ５３活性化剤（非機能性変異ＴＰ５３活性化剤を含む）；レナリドミド、ポマリドミド、ＣＣ－９２４８０、ＣＣ－９０００９、アバドミド、及び／若しくはイベルドミドなどのＣＥＬＭｏＤ；例えば、グラスデギブなどの平滑化受容体アンタゴニスト；例えば、ＥＲＫ２／ＭＡＰＫ１若しくはＥＲＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤などのＥＲＫ阻害剤、例えば、ウリキセルチニブ（更なる情報については、Ｓｕｌｌｉｖａｎ，Ｒ．Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０１８　８：１８５－１９５（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ＳＣＨ７７２９８４、ラボキセルチニブ、ＭＫ－８３５３、ＰＤ９８０５９、及び／若しくはＶＴＸ－１１ｅなど；例えば、コパンリシブ、ゲダトリシブ、ピクチリシブ、フィメピノスタット（ＣＵＤＣ－９０７）、アルペリシブ、レニオリシブ（ＣＤＺ－１７３）、ピララリシブ（ＸＬ１４７、ＳＡＲ２４５４０８）、及び／若しくはビミラリシブ（ＰＱＲ－３０９）などのＰＩ３Ｋ阻害剤；例えば、オナタセルチブ、シロリムス、テムシロリムス、ビミラリシブ（ＰＱＲ－３０９）、サパニセルチブ（ＴＡＫ－２２８、ＩＮＫ－１２８）、リダホロリムス（ＭＫ－８６６９、ＡＰ－２３５７３）、エベロリムス、及び／若しくはビスツセルチブ（ＡＺＤ２０１４）などのｍＴＯＲ阻害剤；例えば、プレドニゾロン、ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、フルチカゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、及び／若しくはコルチゾールを含むアゴニスト、及び／又はミフェプリストン、ミリコリラント、及び／若しくはオナプリストンを含むアンタゴニスト、及び／又はバモロロン（ＶＢＰ１５）を含む別の結合リガンドなどのステロイド又はグルココルチコイド受容体調節剤；並びに／あるいは例えば、タゼメトスタットなどのＥＺＨ２阻害剤とともに、又はそれらと組み合わせて、１回以上の投与で使用され得る。いくつかの実施形態では、化合物及びそれを含む医薬組成物は、ＥＺＨ２阻害剤と組み合わせて使用される場合、二次性悪性腫瘍の予防で使用され得る。

【０２０３】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、例えば、ダウリスモ（グラスデギブマレイン酸塩、更なる情報については、Ｗｏｌｓｋａ－Ｗａｓｈｅｒ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２０１９，１５：３２１９－３２３２（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ビスモデギブ、エリスモデギブ、エリベッジ、ソニデギブ、オドムゾ、サリデギブ、エキセレキス、及び／又はタラデギブなどのヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤；ベネトクラクス（ベンクレキシタ）、ナビトクラクス、ＷＥＨＩ－５３９、及び／若しくはＡ－１３３１８５２などのＢＣＬ－２阻害剤；デシタビン（更なる情報については、Ｓｔｒｅｓｅｍａｎｎ，Ｃ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ，２００８，１２３：８－１３（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）若しくはシタラビン（更なる情報については、Ｌｏｗｅｎｂｅｒｇ，Ｂ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，２０

１１，３６４：１０２７－１０３６（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤；トポテカン及び／若しくはイリノテカンなどのトポイソメラーゼＩ阻害剤；ミトキサントロン、ドキソルビシン、及び／若しくはダウノルビシンなどのトポイソメラーゼＩＩ阻害剤；ベスタチン（ウベニメクス、更なる情報については、Ｈｉｔｚｅｒｄ，Ｓ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｍｉｎｏ　Ａｃｉｄｓ，２０１４，４６：７９３－８０８（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ウベニメクス、及び／若しくはトセドスタットなどのアミノペプチダーゼ／ロイコトリエンＡ４ヒドラーゼ阻害剤；ゾスパタ（ギルテリチニブ、更なる情報については、Ｄｈｉｌｌｏｎ，Ｓ．，Ｄｒｕｇｓ，２０１９，７９：３３１－３３９（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）及び／若しくはＡＳＰ２２１５などのＦＬＴ３／Ａｘｌ／ＡＬＫ阻害剤；リダプト（ミドスタウリン、更なる情報については、Ｓｈｅｒｉｄａｎ，Ｃ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２０１７，３５：６９６－６９８（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのＦＬＴ３／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲ、ＰＫＣ、及び／若しくはＫＤＲ阻害剤；ホスタマチニブ（Ｒ７８８）、エントスプレチニブ（ＧＳ－９９７３、更なる情報については、Ｗａｌｋｅｒ，Ａ．Ｒ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２０１６，１２８：２８３１（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、セルデュラチニブ（ＰＲＴ０６２０７０）、及び／若しくはＴＡＫ－６５９などのＳｙｋ阻害剤；ウプロレセラン（更なる情報については、Ｂａｒｂｉｅｒ，Ｖ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｕｎ．，２０２０，１１：２０４２を参照されたい）などのＥ－セレクチン阻害剤；ペボネジスタット（更なる情報については、Ｓｗｏｒｄｓ，Ｒ．Ｔ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ，２０１５，１６９：　５３４－５４３（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのＮＥＤＤ８活性化剤；イダサヌトリン（更なる情報については、Ｌｅｈｍａｎｎ，Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ　＆　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２０１６，９：５０（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ＡＭＧ－２３２、及び／若しくはＣＧＭ－０９７などのＭＤＭ２阻害剤；オンバンセルチブ、ＢＩ２５３６、及び／若しくはボラセルチブ（更なる情報については、Ｖａｎ　ｄｅｎ　Ｂｏｓｓｃｈｅ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，２０１６，３６：７４９－７８６（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのＰＬＫ１阻害剤；アリセルチブ（ＭＬＮ８２３７、更なる情報については、Ｇｏｌｄｂｅｒｇ，Ｓ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｒｅｐｏｒｔｓ，２０１４，３：５８－６１（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ＭＬＮ８０５４、ＴＡＳ－１１９、及び／若しくはエルブミン（ＬＹ３２９５６６８）などのＡｕｒａ阻害剤；アリセルチブ、ダヌセルチブ、バラセルチニブ、及び／若しくはイロラセルチブなどのオーロラキナーゼ阻害剤；エルロチニブ、ダコミチニブ、及び／若しくはバリチニブなどのＥＧＦＲ阻害剤；イロラセルチブ（ＡＢＴ－３４８、更なる情報については、Ｇａｒｃｉａ－Ｍａｎｅｒｏ，Ｇ．ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ　Ｎｅｗ　Ｄｒｕｇｓ，２０１５，３３：８７０－８８０（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのオーロラＢ／Ｃ／ＶＥＧＦＲ１／２／３／ＦＬＴ３／ＣＳＦ－１Ｒ／Ｋｉｔ／ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ阻害剤；ウプロセルチブ（更なる情報については、Ｄａｒｉｃｉ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．，２０２０，９：２９３４（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、アフレセルチブ（ＧＳＫ２１１０１８３）、ＣＣＴ１２８９３０、ミランセルチブ（ＡＲＱ　０９２）、カピバセルチブ（ＡＺＤ５３６３）、ＧＳＫ６９０６９３、イパタセルチブ（ＧＤＣ－００６８）、ＢＡＹ１１２５９７６、及び／若しくはオリドニン（ＮＳＣ－２５０６８２）などのＡＫＴ１、２、及び／若しくは３阻害剤；ダサチニブなどのＡＢＬ１／２／ＳＲＣ／ＥＰＨＡ２／ＬＣＫ／ＹＥＳ１／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲＢ／ＦＹＮ阻害剤；チピファルニブ（更なる情報については、Ｅｐｌｉｎｇ－Ｂｕｒｎｅｔｔｅ，Ｐ．Ｋ．ｅｔ　ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｏｎ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ　Ｄｒｕｇｓ，２０１０，１９：６８９－６９８（参照により本明細書に組

み込まれる）を参照されたい）、ロナファルニブ、マヌマイシンＡ、ギンゲロール、グリオトキシン、及び／若しくはα－ヒドロキシファルネシルリン酸などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；トラメチニブなどのＢＲＡＦ／ＭＡＰ２Ｋ１／ＭＡＰ２Ｋ２阻害剤；Ｋｏ－５３９及び／若しくはＳＮＤＸ－５６１３（Ｋｏ－５３９及び／若しくはＳＮＤＸ－５６１３の更なる情報については、Ｇｕｎｄｒｙ，Ｍ．Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ，２０２０，３７：２６７－２６９（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのメニン－　ＫＭＴ２Ａ／ＭＬＬ阻害剤；シタラビン、フロクスウリジン、５－フルオロウラシル、プレキサセルチブ、ラルチトレキセド、及び／若しくはメトトレキサートなどの抗代謝剤；並びに／又はダサチニブなどのマルチキナーゼ阻害剤とともに、又はそれらと組み合わせて使用され得る。

【０２０４】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、染色体５ｑの欠失（ｄｅｌ（５ｑ））を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）に対する非常に有効な治療であるレナリドミドとともに、又はレナリドミドと組み合わせて、１回以上の投与で使用される。レナリドミドは、Ｅ３ユビキチンリガーゼＣＵＬ４－ＲＢＸ１－ＤＤＢ１－ＣＲＢＮ（ＣＲＬ４ＣＲＢＮとして知られる）によるカゼインキナーゼ１Ａ１（ＣＫ１α）のユビキチン化を誘導し、ＣＫ１α分解をもたらす。ＣＫ１αは、ｄｅｌ（５ｑ）ＭＤＳについて共通の欠失領域内の遺伝子によってコードされ、ハプロ不全発現は、細胞をレナリドミド療法に感作させ、ｄｅｌ（５ｑ）ＭＤＳにおけるレナリドミドの治療可能時間域の機構的基礎を提供する。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の治療に３０年以上使用されているシタラビン（ａｒａ－Ｃ、シトシンアラビノシド）とともに、又はシタラビンと組み合わせて、１回以上の投与で使用される。これは、最初に、体表面積の平方メートル当たり１００～２００ｍｇ／用量での寛解誘導療法で使用された。約１９７５年から１９８５年まで、治験責任医師は、６日間、１日２回、１平方メートル当たり３０００ｍｇの用量で投与される高用量シタラビン療法の使用を評価し始めた。単群研究では、再発を有する患者の間で高い奏効率が観察され、ＡＭＬの新たな診断を有する患者について有望な結果が報告された。しかしながら、より最近の研究は、より低い投与量のシタラビンを用いた誘導療法が、全ての応答エンドポイントについてすでに最大の抗白血病効果をもたらすことを実証しており、この用量レベルを上回る用量－応答関係における停滞を示唆し、したがって、高用量のシタラビンが、治療的利益なしに過剰毒性効果をもたらすことを示唆している。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、アザシチジン、デシタビン、及び／又はベンクレキシタなどの低メチル化剤とともに、又は低メチル化剤と組み合わせて、１回以上の投与で使用される。ＤＮＡメチル化は、メチル基の付加によるＤＮＡヌクレオチドの修飾である。低メチル化剤（又は脱メチル化剤）は、ＤＮＡメチル化を阻害する薬物である。ＤＮＡメチル化は、基礎となるＤＮＡ配列を変化させることなく、細胞の連続世代を通して細胞機能に影響を及ぼすため、低メチル化剤は、あるタイプのエピジェネティック療法とみなされる。現在利用可能な低メチル化剤は、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼの活性を遮断する（ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／ＤＮＭＴ阻害剤）。このクラスの２つのメンバーであるアザシチジン及びデシタビンは、米国における骨髄異形成症候群での使用がＦＤＡによって承認されている。ビダーザとして市販されているアザシチジンは、主に骨髄異形成症候群の治療で使用され、これについて、２００４年５月１９日にＵ．Ｓ．Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ（ＦＤＡ）による承認を受けている。アザシチジンを支持的治療と比較する２つの無作為化対照試験では、アザシチジンを投与されるように無作為化された骨髄異形成症候群を有する対象の１６％が、支持的ケアを受けたゼロと比較して、血球数及び骨髄形態の完全又は部分的な正常化を有し、輸血を必要とした患者の約３分の２が、アザシチジンを投与された後に輸血をもはや必要としなかった。アザシチジンはまた、低メチル化剤として急性骨髄性白血病の治療にも使用され得る。デシタビンは、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ酵素を枯渇させ、インビトロでＤＮＡの脱メチル化及びエピジェネティックリプログラミングを誘導すること

によって、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）の治療において有意な臨床的利益を示している。ベンクレキシタは、抗アポトーシス性タンパク質であるＢＣＬ－２の選択的小分子阻害剤である。がん細胞におけるＢＣＬ－２の過剰発現は、腫瘍細胞の生存及び化学療法に対する耐性に関連している。したがって、ベンクレキシタなどのＢＣＬ－２阻害剤は、ＢＣＬ－２タンパク質に直接結合し、アポトーシス促進性タンパク質を置き換え、ミトコンドリア外膜透過化及びカスパーゼ活性化を誘発することによって、アポトーシスを促進する。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、例えば、マグロリマブなどの抗ＣＤ４７モノクローナル抗体とともに、又は抗ＣＤ４７モノクローナル抗体と組み合わせて、１回以上の投与で使用される。ＣＤ４７に対するモノクローナル抗体は、マクロファージ上のＳＩＲＰα受容体によるＣＤ４７の認識に干渉し、したがって、マクロファージによって摂取されることを回避するために、がん細胞によって使用される「私を食べないで（ｄｏｎ’ｔ　ｅａｔ　ｍｅ）」シグナルを遮断するように設計されている。マグロリマブは、ＭＤＳを含むいくつかの血液悪性腫瘍及び固形腫瘍悪性腫瘍において開発されているＣＤ４７に対するファースト・イン・クラスの治験モノクローナル抗体及びマクロファージチェックポイント阻害剤である。マグロリマブは、ＭＤＳ、ＡＭＬ、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、及び濾胞性リンパ腫の治療について、ＦＤＡによってファストトラック指定（Ｆａｓｔ　Ｔｒａｃｋ　Ｄｅｓｉｇｎａｔｉｏｎ）が認められている。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、エントスプレチニブなどのＳＹＫ阻害剤とともに、又はＳＹＫ阻害剤と組み合わせて、１回以上の投与で使用される。脾臓チロシンキナーゼ（ＳＹＫ）は、主に造血系統の細胞中で発現される非受容体細胞質チロシンキナーゼである。ＡＭＬにおけるＳＹＫの構成的活性化が報告されており、ＳＹＫの標的化阻害は、インビトロでの分化を誘導し、ＡＭＬマウスモデルにおいて抗白血病活性を実証した。ＳＹＫはまた、ＦＬＴ３受容体を直接リン酸化し、その活性化を調節し、場合によっては白血病誘発におけるその役割を促進することが示されている。エントスプレチニブは、Ｂ細胞悪性腫瘍において臨床的に活性であることが示されたＳＹＫの経口的に生体利用可能で選択的な阻害剤である。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、ウプロレセランなどのＥ－セレクチン阻害剤とともに、又はＥ－セレクチン阻害剤と組み合わせて、１回以上の投与で使用される。Ｅ－セレクチンは、悪性細胞の生存及び再生を促進するシグナル伝達経路を直接誘発する。急性ＡＭＬマウスモデルを使用して、ＡＭＬ芽細胞が内皮ニッチＥ－セレクチン発現を上方制御する炎症性メディエーターを放出することが示された。腫瘍形成に関連する細胞表面グリコシル化の変化は、Ｅ－セレクチンへのＡＭＬ芽細胞結合を増強し、ＡＫＴ／ＮＦ－κＢ経路を通した生存促進性シグナル伝達の促進を可能にする。最高のＥ－セレクチン結合能を有するインビボＡＭＬ芽細胞は、化学療法を生き延びる可能性が１２倍高く、疾患再発の主な寄与因子である。小分子模倣ウプロレセランを使用したＥ－セレクチンの治療的遮断は、このニッチ媒介性生存促進性シグナル伝達を効果的に阻害し、ＡＭＬ芽細胞再生を抑制し、化学療法と強く相乗作用し、化学療法単独よりと比較してマウスの生存期間を２倍にする。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、アルボシジブなどのＣＤＫ９阻害剤とともに、又はＣＤＫ９阻害剤と組み合わせて、１回以上の投与で使用される。サイクリン依存性キナーゼ９（ＣＤＫ９）経路は、ＡＭＬにおいて制御不全であり、したがって、この経路を標的とすることは、ＡＭＬを治療するための魅力的なアプローチである。ＣＤＫ９の阻害は、ＭＣＬ－１、ＭＹＣ、及びサイクリンＤ１などのスーパーエンハンサーによって制御される細胞生存遺伝子の下方制御をもたらす。ＣＤＫ９阻害剤は、非選択的であるため、有効性及び安全性を改善する目的で、ＣＤＫ９阻害剤に応答する可能性が最も高い患者を特定するのに役立ち得る予測バイオマーカーが現在利用されている。アルボシジブは、時限逐次化学療法レジメンにおいて組み合わせた場合、インビトロで実証可能、かつＡＭＬにおいて臨床的な活性を有するマルチセリンスレオニンサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、Ｋｏ－５３９及び／又はＳＮＤＸ－５６１３などのメニン－ＫＭＴ２Ａ（ＭＬＬ）阻害剤とともに、又はメニン－ＫＭＴ２Ａ（ＭＬＬ）

阻害剤と組み合わせて、１回以上の投与で使用される。マウス造血前駆細胞中で過剰発現される場合、髄膜腫－１（ＭＮ１）は、高レベルのＨｏｘａ及びＭｅｉｓ１遺伝子発現を含む、ＫＭＴ２Ａ再編成（ＫＭＴ２Ａ－ｒ）白血病の特徴を共有する異常な骨髄前駆体様遺伝子発現プログラムを特徴とする攻撃的なＡＭＬを引き起こす。メニン（Ｍｅｎ１）は、別個の遺伝子発現プログラムの維持を通したＭＮ１駆動型ＡＭＬの自己再生にも重要である。Ｍｅｎ１の遺伝子不活性化は、機能的な白血病開始細胞の数の減少をもたらした。ＫＭＴ２Ａ－メニン相互作用の薬理学的阻害は、コロニー形成活性を減少させ、ＭＮ１駆動型マウス白血病における分化プログラムを誘導し、ヒトＡＭＬ異種移植片における白血病負担を減少させることが示されている。これらの結果は、ＭＮ１駆動型白血病における有望な治療戦略としてメニン阻害を指名する。ＳＮＤＸ－５６１３の第２相臨床試験が、疾患及び分子遺伝学（ＭＬＬｒ　ＡＭＬ、ＮＰＭ１ｃ　ＡＭＬ、又はＭＬＬｒ急性リンパ性白血病）に従って患者を募集する一方で、ＫＯ－５３９は、再発性／難治性ＡＭＬの第１相研究のために患者を募集している。両方の化合物は、前臨床研究において優れた薬物動態特性及び低い毒性プロファイルを示した。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及び／又は組成物は、エプレネタポプト（ＡＰＲ－２４６）などの非機能性変異ＴＰ５３再活性化剤とともに、又は非機能性変異ＴＰ５３再活性化剤と組み合わせて、１回以上の投与で使用される。ＴＰ５３遺伝子変異は、新骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）又は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を有する患者の約１０％～２０％、及び療法関連疾患を有する患者の３０％～４０％で検出される。ＴＰ５３変異を有する患者の治療転帰は、利用可能な療法では不良である。アザシチジン及びデシタビンなどの低メチル化剤（ＨＭＡ）は、ＴＰ５３変異ＭＤＳ又は野生型ＭＤＳのいずれかを有する患者において、約１５％～２０％の統計的に類似した完全寛解（ＣＲ）率をもたらす。しかしながら、ＴＰ５３変異ＭＤＳ及びＡＭＬを有する患者のための標的療法の医学的必要性がかなり満たされていないことを反映して、ＴＰ５３変異患者の寛解は短く、全生存期間（ＯＳ）の中央値は、５か月～１２か月の範囲である。エプレネタポプト（ＡＰＲ－２４６）は、変異ｐ５３タンパク質を標的とし、細胞の抗酸化物質バランスを乱すメチレンキヌクリジノン（ＭＱ）に変換される。ＡＰＲ－２４６は現在、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）における第ＩＩＩ相臨床試験で試験されている。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、１つ以上の治療剤は、塩、光学異性体及び幾何異性体、並びに異性体の塩の形態であり得る。他の実施形態では、治療剤は、非荷電分子、分子複合体の構成成分、又は非刺激性の薬理学的に許容可能な塩などの様々な形態であり得、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、及びサリチル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合では、酸性化合物について、塩は、金属、アミン、又は有機カチオン（例えば、四級アンモニウム）を含み得る。更に他の実施形態では、望ましい保持及び放出特徴を有するが、体内ｐＨ、酵素、又は他の好適な手段によって容易に加水分解される治療剤の単純な誘導体（例えば、エーテル、エステル、又はアミド）が用いられ得る。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、治療剤は、キラル中心を有し、光学的に活性かつラセミの形態で存在し、かつ光学的に活性かつラセミの形態で単離され得る。他の実施形態では、治療剤は、多型を示し得る。本開示のいくつかの実施形態は、同位体標識及び放射性標識化合物を含む、本明細書に記載される化合物の任意のラセミの、光学的に活性な、多型の、若しくは立体異性の形態、又はそれらの混合物を包含する。例えば、Ｇｏｄｉｎｇ，１９８６，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ；Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，ｐ．１０４を参照されたい。そのような異性体は、例えば、分別結晶化、キラルクロマトグラフィーなどを含む標準的な分解能技術によって単離され得る。例えば、Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．　＆　Ｗｉｌｅｎ　Ｓ．Ｈ．，１９９３，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ；Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋを参照されたい。光学

的に活性な形態の調製は、再結晶化技術によるラセミ形態の分解、光学的に活性な出発物質からの合成、キラル合成、又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離を含むがこれらに限定されない、任意の好適な方法によって達成され得る。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、治療剤は、不斉中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物として、及び個々のエナンチオマー又はジアステレオ異性体として生じ得、全ての異性体形態並びにそれらの混合物は、本明細書に記載される化合物及び方法での使用が企図される。本明細書に記載される化合物及び方法での使用が企図される化合物は、不安定すぎて合成及び／又は単離できないことが当該技術分野において知られているものを含まない。

【０２０８】

本明細書に開示される治療剤はまた、かかる化合物を構成する原子のうちの１つ以上に、原子同位体の非天然の割合を含有し得る。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。本明細書に開示される化合物の全ての同位体変化は、放射性か否かにかかわらず、企図される範囲内に包含される。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療剤の代謝産物は、本明細書に開示される方法に有用である。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、本明細書で企図される治療剤は、プロドラッグの形態で提供され得る。「プロドラッグ」という用語は、インビボで本明細書に記載される化合物（例えば、生物学的に活性な化合物）に変換され得る化合物を指す。プロドラッグは、例えば、経口投与におけるバイオアベイラビリティの強化などによる投与の容易さを含む、当該技術分野において既知の様々な理由で有用であり得る。プロドラッグはまた、生物学的に活性な化合物よりも改善された医薬組成物中での溶解性を有し得る。プロドラッグの一例は、限定されないが、水溶性が可動度に対して有害である細胞膜をわたる伝達を促進するためのエステル（すなわち、「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで、水溶性が有益である細胞内に入ると、活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される化合物である。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の手順は、例えば、Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（ｅｄ．Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）に記載されており、これは、好適なプロドラッグ誘導体の手順及び調製を記載する限定された目的で、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２１１】

本明細書に開示されるある特定の治療剤は、非溶媒和形態並びに水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、企図される化合物の範囲内に包含される。本開示のある特定の治療剤は、複数の結晶性形態又は非晶質性形態で存在し得る。一般的に、全ての物理的形態は、本明細書で企図される化合物及び方法について同等であり、本明細書に開示される範囲内であることが意図される。

【０２１２】

更なる療法が以下に記載され、本発明の文脈において併用療法で企図される。

【０２１３】

化学療法／標的療法／代替療法

がんは一般的に、化学療法及び／又は標的療法及び／又は代替療法で治療される。化学療法は、健康な細胞並びに腫瘍細胞を含む急速に分裂する細胞を無差別に標的とすることによって作用するが、標的がん療法はむしろ、がんの成長及び進行に関与する特定の分子又は分子標的に干渉することによって作用する。標的療法は概して、がん細胞のみを標的とし、正常細胞への損傷は最小限である。承認されている、及び／又は臨床試験段階にある化学療法及び標的療法は、当業者に既知である。任意のかかる化合物が本発明の実施に利用され得る。

【０２１４】

例えば、承認された化学療法としては、アビトレキセート（メソトレキセート注射剤）、アブラキサン（パクリタキセル注射剤）、アドセトリス（ブレンツキシマブベドチン注射剤）、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、アドルシル注射剤（５－ＦＵ（フルオロウラシル））、アフィニトール（エベロリムス）、アフィニトールディスパーズ（エベロリムス）、アリムタ（ペメトレキセド）、アルケラン注射剤（メルファラン注射剤）、アルケラン錠剤（メルファラン）、アレディア（パミドロン酸塩）、アリミデックス（アナストロゾール）、アロマシン（エキセメスタン）、アラノン（ネララビン）、アーゼラ（オファツムマブ注射剤）、アバスチン（ベバシズマブ）、ベレオダク（ベリノスタット注射剤）、ベキサール（トシツモマブ）、ＢｉＣＮＵ（カルムスチン）、ブレノキサン（ブレオマイシン）、ビーリンサイト（ブリナツモマブ注射剤）、ボシュリフ（ボスチニブ）、ブスルフェクス注射剤（ブスルファン注射剤）、キャンパス（アレムツズマブ）、カンプトサール（イリノテカン）、カプレルサ（バンデタニブ）、カソデックス（ビカルタミド）、ＣｅｅＮＵ（ロムスチン）、ＣｅｅＮＵ　Ｄｏｓｅ　Ｐａｃｋ（ロムスチン）、セルビジン（ダウノルビシン）、クロラール（クロファラビン注射剤）、コメトリック（カボザンチニブ）、コスメゲン（ダクチノマイシン）、コテリック（コビメチニブ）、サイラムザ（ラムシルマブ注射剤）、ｃｙｔｏｓａｒＵ（シタラビン）、シトキサン（シトキサン）、シトキサン注射剤（シクロホスファミド注射剤）、ダコゲン（デシタビン）、ダウノキソーム（ダウノルビシン脂質複合体注射剤）、デカドロン（デキサメタゾン）、デポサイト（シタラビン脂質複合体注射剤）、デキサメタゾンインテンソール（デキサメタゾン）、デクスパックテーパーパック（デキサメタゾン）、ドセフレス（ドセタキセル）、ドキシル（ドキソルビシン脂質複合体注射剤）、ドロキシア（ヒドロキシウレア）、ＤＴＩＣ（ダカルバジン）、エリガード（リュープロリド）、エレンス（エレンス（エピルビシン））、エロキサチン（エロキサチン（オキサリプラチン））、エルスパー（アスパラギナーゼ）、エムサイト（エストラムスチン）、アービタックス（セツキシマブ）、エリベッジ（ビスモデギブ）、エルウィナーゼ（Ｅｒｗｉｎｉａ　ｃｈｒｙｓａｎｔｈｅｍｉ由来アスパラギナーゼ）、エチオール（アミホスチン）、エトポホス（エトポシド注射剤）、ユーレキシン（フルタミド）、フェアストン（トレミフェン）、ファリーダック（パノビノスタット）、フェソロデックス（フルベストラント）、フェマーラ（レトロゾール）、ファーマゴン（デガレリクス注射剤）、フルダラ（フルダラビン）、フォレックス（メトトレキサート注射剤）、フォロチン（プララトレキサート注射剤）、ＦＵＤＲ（ＦＵＤＲ（フロクスウリジン））、ガザイバ（オビヌツズマブ注射剤）、ジェムザール（ゲムシタビン）、ジオトリフ（アファチニブ）、グリベック（イマチニブメシル酸塩）、グリアデルウェファー（カルムスチンウェファー）、ハラヴェン（エリブリン注射剤）、ハーセプチン（トラスツズマブ）、ヘキサレン（アルトレタミン）、ハイカムチン（トポテカン）、ハイカムチン（トポテカン）、ハイドレア（ヒドロキシウレア）、イブランス（パルボシクリブ）、アイクルシグ（ポナチニブ）、イダマイシンＰＦＳ（イダルビシン）、アイフェックス（イホスファミド）、イムブルビカ（イブルチニブ）、インライタ（アキシチニブ）、イントロンＡアルファｂ（インターフェロンアルファ－２ａ）、イレッサ（ゲフィチニブ）、イストダックス（ロミデプシン注射剤）、イグゼンプラ（イクサベピロン注射剤）、ジャカフィ（ルキソリチニブ）、ジェブタナ（カバジタキセル注射剤）、カドサイラ（アド－トラスツズマブエムタンシン）、キイトルーダ（ペムブロリズマブ注射剤）、カイプロリス（カルフィルゾミブ）、レンビマ（レンバチニブ）、リューケラン（クロラムブシル）、リューカイン（サルグラモスチム）、ロイスタチン（クラドリビン）、ロンサーフ（トリフルリジン及びチピラシル）、ルプロン（リュープロリド）、ルプロンデポー（リュープロリド）、ルプロンデポーＰＥＤ（リュープロリド）、リムパーザ（オラパリブ）、リソドレン（ミトタン）、マルキボキット（ビンクリスチン脂質複合体注射剤）、マチュレーン（プロカルバジン）、メゲース（メゲストロール）、メキニスト（トラメチニブ、更なる情報については、Ｂｏｒｔｈａｋｕｒ，Ｇ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２０１２，１２０：６７７（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、メスネックス（メスナ）、メスネックス（メスナ注射剤）、メタストロン（塩化ス

トロンチウム－８９）、メキサート（メトトレキサート注射剤）、マスタージェン（メクロレタミン）、ムタマイシン（マイトマイシン）、ミレラン（ブスルファン）、マイロターグ（ゲムツズマブオゾガマイシン、更なる情報については、Ｎｏｒｓｗｏｒｔｈｙ，Ｋ．Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ，２０１８，２３：１１０３－１１０８（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ナベルビン（ビノレルビン）、ネオサール注射剤（シクロホスファミド注射剤）、ニューラスタ（フィルグラスチム）、ニューラスタ（ペグフィルグラスチム）、ニューポジェン（フィルグラスチム）、ネクサバール（ソラフェニブ）、ニランドロン（ニランドロン（ニルタミド））、ニペント（ペントスタチン）、ノルバデックス（タモキシフェン）、ノバントロン（ミトキサントロン、更なる情報については、Ｆｏｘ，Ｅ．Ｊ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，２００４，２８（１２　Ｓｕｐｐｌ　６）：Ｓ１５－８（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、オドムゾ（ソニデジブ）、オンキャスパー（ペグアスパラガーゼ）、オンコビン（ビンクリスチン）、オンタック（デニロイキンジフチトクス）、オンキソール（パクリタキセル注射剤）、オプジーボ（ニボルマブ注射剤）、パンレチン（アリトレチノイン）、パラプラチン（カルボプラチン）、パージェタ（ペルツズマブ注射剤）、プラチノール（シスプラチン）、プラチノール（シスプラチン注射剤）、プラチノールＡＱ（シスプラチン）、プラチノールＡＱ（シスプラチン注射剤）、ポマリスト（ポマリドミド）、プレドニゾンインテンソール（プレドニゾン）、プロロイキン（アルデスロイキン）、プリネトール（メルカプトプリン）、リクラスト（ゾレドロン酸）、レブラミド（レナリドミド、更なる情報については、Ｋｒｏｎｋｅ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１５，５２３：１８３－１８８（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、アクチミド（ポマリドミド）、リウマトレックス（メトトレキサート）、リツキサン（リツキシマブ）、ロフェロンＡアルファａ（インターフェロンアルファ－２ａ）、ルベックス（ドキソルビシン）、サンドスタチン（オクトレオチド）、サンドスタチンＬＡＲデポー（オクトレオチド）、ソルタモックス（タモキシフェン）、スプリセル（ダサチニブ、更なる情報については、Ｄｕｏｎｇ，Ｖ．Ｈ．ｅｔ　ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０１３，３７：３００－３０４（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ステラプレド（プレドニゾン）、ステラプレドＤＳ（プレドニゾン）、スチバーガ（レゴラフェニブ）、サプレリンＬＡ（ヒストレリンインプラント）、スーテント（スニチニブ）、シラトロン（ペグインターフェロンアルファ－２ｂ注射剤（シラトロン））、シルバント（シルツキシマブ注射剤）、シンリボ（オマセタキシン注射剤）、タブロイド（チオグアニン）、タフリナール（ｔａｆｌｉｎａｒ）（ダブラフェニブ）、タルセバ（エルロチニブ）、タルグレチンカプセル（ベキサロテン）、タシグナ（ダカルバジン）、タキソール（パクリタキセル注射剤）、タキソテール（ドセタキセル）、テモダール（テモゾロミド）、テモダール（テモゾロミド注射剤）、テパディーナ（チオテパ）、サロミド（サリドマイド）、セラシス（ｔｈｅｒａＣｙｓ　ＢＣＧ（ＢＣＧ）、チオプレクス（チオテパ）、ＴＩＣＥ　ＢＣＧ（ＢＣＧ）、トポサール（エトポシド注射剤）、トーリセル（テムシロリムス）、トレアンダ（ベンダムスチン塩酸塩）、トレルスター（トリプトレリン注射剤）、トレキサール（メトトレキサート）、トリセノックス（三酸化二ヒ素）、タイケルブ（ラパチニブ）、ユニツキシン（ジヌツキシマブ注射剤）、バルスター（バルルビシン膀胱内）、バンタス（ヒストレリンインプラント）、ベクティビックス（パニツムマブ）、バルバン（ビンブラスチン）、ベルカド（ボルテゾミブ）、ベペシド（エトポシド）、ベペシド（エトポシド注射剤）、ベサノイド（トレチノイン）、ビダーザ（アザシチジン）、ビンカサールＰＦＳ（ビンクリスチン）、ビンクレックス（ビンクリスチン）、ヴォトリエント（パゾパニブ）、ブモン（テニポシド）、ウェルコボリンＩＶ（ロイコボリン注射剤）、ザーコリ（クリゾチニブ）、ゼローダ（カペシタビン）、イクスタンジ（エンザルタミド）、ヤーボイ（イピリムマブ注射剤）、ヨンデリス（トラベクテジン注射剤）、ザルトラップ（Ｚｉｖ－アフリベルセプト注射剤）、ザノサー（ストレプトゾシン）、ゼルボラフ（ベムラフェニブ）、ゼヴァリン（イブリツモマブチウキセタン）、ゾラデックス（ゴセレリン）、ゾリンザ（ボリノスタット）、ゾメタ（ゾレドロン酸）

、ゾルトレス（エベロリムス）、ザイデリグ（イデラリシブ）、ジカディア（セリチニブ）、ザイティガ（アビラテロン）など、並びにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。例えば、承認された標的療法としては、アド－トラスツズマブエムタンシン（カドサイラ）、アファチニブ（ジオトリフ）、アルデスロイキン（プロロイキン）、アレクチニブ（アレセンサ）、アレムツズマブ（キャンパス）、アキシチニブ（インライタ）、ボスチニブ（ボシュリフ）、ブレンツキシマブベドチン（アドセトリス）、カボザンチニブ（カボメティクス［錠剤］、コメトリック［カプセル］）、カナキヌマブ（イラリス）、カルフィルゾミブ（カイプロリス）、セリチニブ（ジカディア）、セツキシマブ（アービタックス）、コビメチニブ（コテリック）、クリゾチニブ（ザーコリ）、ダブラフェニブ（タフィンラー）、ダラツムマブ（ダラザレックス）、ダサチニブ（スプリセル）、デノスマブ（ザイゲバ）、ジヌツキシマブ（ユニツキシン）、エロツズマブ（エムプリシティ）、エルロチニブ（タルセバ、更なる情報については、Ｂｏｅｈｒｅｒ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２００８，１１１：２１７０－２１８０（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、エベロリムス（アフィニトール）、ゲフィチニブ（イレッサ）、イブリツモマブチウキセタン（ゼヴァリン）、イブルチニブ（イムブルビカ）、イデラリシブ（ザイデリグ）、イマチニブ（グリベック）、イピリムマブ（ヤーボイ）、イキサゾミブ（ニンラーロ）、ラパチニブ（タイケルブ）、レンバチニブ（レンビマ）、ネシツムマブ（ポートラーザ）、ニロチニブ（タシグナ）、ニボルマブ（オプジーボ）、オビヌツズマブ（ガザイバ）、オファツムマブ（アーゼラ、ＨｕＭａｘ－ＣＤ２０）、オラパリブ（リムパーザ），オシメルチニブ（タグリッソ）、パルボシクリブ（イブランス）、パニツムマブ（ベクティビックス）、パノビノスタット（ファリーダック）、パゾパニブ（ヴォトリエント）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ）、ペルツズマブ（パージェタ）、ポナチニブ（アイクルシグ）、ラムシルマブ（サイラムザ）、ラパマイシン、レゴラフェニブ（スチバーガ）、リツキシマブ（リツキサン、マブセラ）、ロミデプシン（イストダックス）、ルキソリチニブ（ジャカフィ）、シルツキシマブ（シルバント）、シプロイセル－Ｔ（プロベンジ）、シロリムス、ソニデジブ（オドムゾ）、ソラフェニブ（ネクサバール）、スニチニブ、タモキシフェン、テムシロリムス（トーリセル）、トシリズマブ（アクテムラ）、トファシチニブ（ゼルヤンツ）、トシツモマブ（ベキサール）、トラメチニブ（メキニスト）、トラスツズマブ（ハーセプチン）、バンデタニブ（カプレルサ）、ベムラフェニブ（ゼルボラフ）、ベネトクラクス（ベンクレキシタ）、ビスモデギブ（エリベッジ）、ボリノスタット（ゾリンザ）、ｚｉｖ－アフリベルセプト（ザルトラップ）など、並びにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。一実施形態では、承認された化学療法は、ドキソルビセン（Ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｅｎ）、ダウナルビシン（Ｄａｕｎａｒｕｂｉｃｉｎ）、エピルビシン、及び／又はイダルビシンなどのアントラサイクリンである。一実施形態では、承認された化学療法は、アザシチジン（更なる情報については、Ｋｅａｔｉｎｇ，Ｇ．Ｍ．，Ｄｒｕｇｓ，２０１２，７２：１１１１－１１３６（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）、ベンクレキシタ（更なる情報については、Ｒａｅｄｌｅｒ，Ｌ．Ａ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０１７，７：５３－５５（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）から選択される。

【０２１５】

当業者は、承認されている治療、及び臨床試験中又はそうでなければ開発中の治療を含む、適切な化学療法及び／又は標的療法及び／又は代替療法の選択肢を決定することができる。一部の標的療法は、免疫療法でもある。任意の関連する化学療法、標的療法、及び代替療法の治療戦略は、本発明の実施において、単独で、又は１つ以上の追加のがん療法と組み合わせて利用され得る。

【０２１６】

免疫療法

いくつかの実施形態では、免疫療法としては、免疫応答に影響を与える細胞に関与するものなどの細胞系免疫療法（例えば、リンパ球、マクロファージ、ナチュラルキラー（Ｎ

Ｋ）細胞、樹状細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、抗体及び抗体誘導体など（例えば、モノクローナル抗体、コンジュゲートモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、抗体フラグメント、放射性標識された抗体、化学標識された抗体など）、免疫チェックポイント阻害剤、ワクチン（例えば、がんワクチン（例えば、腫瘍細胞ワクチン、抗原ワクチン、樹状細胞ワクチン、ベクター系ワクチンなど）、例えば、オンコファージ、シプロイセル－Ｔなど）、免疫調節剤（例えば、インターロイキン、サイトカイン、ケモカインなど）、局所免疫療法（例えば、イミキモドなど）、注射剤免疫療法、養子細胞移入、腫瘍溶解性ウイルス療法（例えば、タリモジンラヘルパレプベク（Ｔ－ＶＥＣ）など）、免疫抑制薬物、蠕虫療法、他の非特異的免疫療法などが挙げられる。免疫チェックポイント阻害剤免疫療法は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４などの１つ以上の特定のタンパク質又は受容体を標的とするものである。免疫チェックポイント阻害剤免疫療法としては、イピリムマブ（ヤーボイ）、ニボルマブ（オプジーボ）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ）などが挙げられる。非特異的免疫療法としては、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、対象に割り当てられる、又は投与される免疫療法は、インターロイキン、及び／若しくはインターフェロン（ＩＦＮ）、及び／若しくはデニロイキンジフチトクスなどの１つ以上の好適な抗体系試薬、並びに／又はアドートラスツズマブエムタンシン、アレムツズマブ、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、カツマキソマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、イリピムマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、ファツムマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ビバツキシンなどからなる群から選択される抗体系試薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態では、対象に割り当てられる、又は投与される免疫療法は、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害剤、養子Ｔ細胞療法、ウイルス療法（Ｔ－ＶＥＣ）、及び／又は有効性が抗腫瘍免疫性に広く依存する任意の他の免疫療法を含み得る。

【０２１７】

当業者は、承認されている治療、及び臨床試験中又はそうでなければ開発中の治療を含む、適切な免疫療法の選択肢を決定することができる。単独の、又は１つ以上の追加のがん療法と組み合わせた任意の関連する免疫療法の治療戦略が、本発明の実施において利用され得る。

【０２１８】

他のがん治療

化学療法、標的療法、代替療法、及び免疫療法に加えて、がんは、他の戦略によって追加的に治療され得る。これらには、外科手術、放射線療法、ホルモン療法、幹細胞移植、高精度医療などが含まれ、かかる治療及びその中で利用される化合物及び組成物は、当業者に既知である。任意のかかる治療戦略が本発明の実施に利用され得る。

【０２１９】

代替の治療戦略も、様々なタイプのがんで使用されてきた。かかる治療は、単独で、又は任意の他の治療モダリティと組み合わせて使用され得る。これらには、運動、マッサージ、リラクゼーション技術、ヨガ、鍼療法、アロマセラピー、催眠、音楽療法、食生活の変化、栄養補助食品及び健康補助食品などが含まれ、かかる治療は、当業者に既知である。任意のかかる治療戦略は、本発明の実施において、単独で、又は１つ以上の追加のがん療法と組み合わせて利用され得る。

【０２２０】

投与量及び投与経路

本発明の他の実施形態は、生物が有する、若しくは有する疑いがある、若しくは有しやすい疾患、状態、若しくは障害を治療するのに、又は所望の生理学的効果を引き起こすのに有効である、本発明の少なくとも１つの化合物（例えば、式（Ｉ））の量を用いた治療を伴い得る、動物に投与する又は動物を治療する方法を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物又は医薬組成物は、約０．００５～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１～約１

５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５～約７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約６．５ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、又は約１５ｍｇ／ｋｇの量で、動物（哺乳動物、霊長類、サル、又はヒト）に投与され得る、本発明の少なくとも１つの化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ））を含む。一部の条件に関して、投与量は、約０．５ｍｇ／ｋｇヒト体重又は約６．５ｍｇ／ｋｇヒト体重であり得る。いくつかの場合では、一部の対象（例えば、哺乳動物、マウス、ウサギ、ネコ、ブタ、又はイヌ）は、約０．００５～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１～約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５～約７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、又は約１５０ｍｇ／ｋｇの投与量を投与され得る。当然のことながら、当業者であれば、本発明の方法において多くの濃度を用いることが可能であることを理解するであろう。また、部分的に本明細書に提供されるガイダンスを使用して、所与の状況で所望の結果を達成するものを見つけるために、任意の数の濃度を調整及び試験することができるであろう。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の用量又は治療有効用量は、本明細書に記載される範囲内、例えば、約１～１０ｎＭ、１０～１００ｎＭ、０．１～１μＭ、１～１０μＭ、１０～１００μＭ、１００～２００μＭ、２００～５００μＭ、又は更には５００～１０００μＭ、好ましくは約１～１０ｎＭ、１０～１００ｎＭ、又は０．１～１μＭの化合物又はその活性代謝産物の血漿濃度を達成するのに十分であるものである。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、かかる化合物は、本明細書に記載されるように、例えば、ＭＤＳ及び／又はＡＭＬ及び／又はＤＬＢＣＬなどの造血がんの治療又は管理に適応されると考えられる。

【０２２１】

他の実施形態では、本発明の化合物及び／又は医薬組成物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物、並びにそれを含む医薬組成物）は、所与の疾患、状態、又は障害に対する１つ以上の他の治療剤と組み合わせて投与され得る。

【０２２２】

化合物及び医薬組成物は、用量単位で調製及び投与されることが好ましい。固形用量単位は、錠剤、カプセル、及び坐剤である。対象の治療について、化合物の活性、投与方法、疾患又は障害の性質及び重症度、対象の年齢及び体重に応じて、異なる一日用量が使用され得る。

【０２２３】

しかしながら、ある特定の状況下では、より高い又はより低い１日用量が適切であり得る。１日用量の投与は、個々の用量単位あるいはいくつかのより小さな用量単位の形態での単回投与、及び特定の間隔での細分された用量の複数回投与の両方によって実施され得る。

【０２２４】

本明細書で企図される化合物及び医薬組成物は、治療有効用量で局所又は全身に投与され得る。この使用に有効な量は、当然のことながら、疾患又は障害の重症度、並びに対象の体重及び全身状態に依存する。典型的には、インビトロで使用される投与量は、医薬組成物のインサイチュ投与に有用な量で有用なガイダンスを提供することができ、動物モデルを使用して、特定の障害の治療のための有効投与量を決定することができる。

【０２２５】

様々な考慮事項が、例えば、Ｌａｎｇｅｒ，１９９０，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４９：１５２７、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ（ｅｄｓ．），１９９０，同書（これらの各々は、参照により、かつ全ての目的で本明細書に組み込まれる）に記載されてい

る。活性医薬品の非経口投与のための投与量は、非経口投与量に適切な変換係数を乗じることによって、経口投与のための対応する投与量に変換され得る。一般的な用途に関して、ｍｇ／ｍＬ×１．８での非経口投与量は、ミリグラム（ｍｇ）での対応する経口投与量に等しい。腫瘍学用途に関して、ｍｇ／ｍＬ×１．６での非経口投与量は、ｍｇでの対応する経口投与量に等しい。平均成人体重は、約７０ｋｇである。例えば、Ｍｉｌｌｅｒ－Ｋｅａｎｅ，１９９２，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ　＆　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｎｕｒｓｉｎｇ　＆　Ａｌｌｉｅｄ　Ｈｅａｌｔｈ，５ｔｈ　Ｅｄ．，（Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ　Ｃｏ．），ｐｐ．１７０８及び１６５１を参照されたい。

【０２２６】

しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食生活、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせ、及び療法を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することが理解されるであろう。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、化合物及び／又は医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体と組み合わせて、本発明の１つ以上の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物、及びそれを含む医薬組成物）の単位用量を含み得、加えて、他の薬剤、医薬品、担体、アジュバント、希釈剤、及び賦形剤を含み得る。ある特定の実施形態では、担体、ビヒクル、又は賦形剤は、組成物の投与、送達、及び／又は保存の改善を促進することができる。他の実施形態では、１つ以上の担体は、生理食塩水（ｓａｌｉｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）、例えば、生理食塩水（ｎｏｒｍａｌ　ｓａｌｉｎｅ）、リンゲル溶液、ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）、及び一般的に、グルコースなどの糖添加剤を含むか又は含まないカリウム塩及びリン酸塩を含む様々な塩の混合物を含むが、これらに限定されない。担体としては、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、殺菌性抗生物質、及び製剤を意図されるレシピエントの体液と等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性の滅菌注射液、並びに懸濁剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁液が挙げられ得る。他の実施形態では、１つ以上の賦形剤は、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなど、及びそれらの組み合わせを含み得るが、これらに限定されない。湿潤剤、緩衝剤、又は乳化剤などの非毒性補助物質も組成物に添加されてもよい。経口製剤は、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、及び炭酸マグネシウムなどの通常用いられる賦形剤を含み得る。

【０２２８】

単位用量調製物中の活性構成成分の量は、特定の用途及び活性構成成分の効力に従って、０．１ｍｇ～１００００ｍｇ、より典型的には１．０ｍｇ～１０００ｍｇ、最も典型的には１０ｍｇ～５００ｍｇに変動又は調整され得る。組成物は、所望される場合、他の適合性のある治療剤も含有し得る。

【０２２９】

本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）に従った化合物）は、任意の数の好適な投与経路又は製剤によって対象に投与され得る。本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ））はまた、様々な疾患に対して対象を治療するために使用され得る。対象としては、哺乳動物、霊長類、サル（例えば、マカク、アカゲザル、又はブタオザル）、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、トリ（例えば、ニワトリ）、マウス、ウサギ、及びラットが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、別段の記載がない限り、ヒト及び非ヒト対象の両方を包含する。

【０２３０】

本発明の化合物（例えば、式（Ｉ））の投与経路は、任意の好適な経路であり得る。投与経路は、経口経路、非経口経路、皮膚経路、鼻腔経路、直腸経路、膣経路、及び眼経路であり得るが、これらに限定されない。他の実施形態では、投与経路は、非経口投与、粘

膜投与、静脈内投与、皮下投与、局所投与、皮内投与、経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、又は筋肉内投与であり得る。投与経路の選択は、化合物の同一性（例えば、化合物の物理的及び化学的特性）、並びに動物の年齢及び体重、特定の疾患（例えば、がん又はＭＤＳ）、及び疾患の重症度（例えば、がん又はＭＤＳの病期又は重症度）に依存し得る。当然のことながら、投与経路の組み合わせが、所望に応じて投与され得る。

【０２３１】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に記載される本発明の１つ以上の化合物（（例えば、式（Ｉ））を含む組成物（例えば、医薬組成物）を対象に提供するための方法を含み、これは、１つ以上のかかる組成物の１回以上の投与を含み、組成物は、２回以上の投与がある場合、同じであっても異なっていてもよい。

【０２３２】

毒性

特定の化合物に対する毒性と治療効果との間の比は、その治療指数であり、LD_{50}（集団の５０％における化合物致死量）とED_{50}（集団の５０％における化合物有効量）との間の比として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。インビトロアッセイ、細胞培養アッセイ、及び／又は動物研究から得られた治療指数データは、ヒトで使用するための投与量の範囲を製剤化する際に使用され得る。かかる化合物の投与量は、毒性がほとんど又は全くないED_{50}を含む血漿濃度の範囲内にあることが好ましい。投与量は、用いられる剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。例えば、Ｆｉｎｇｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎ： Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｃｈ．１，ｐ．ｌ，１９７５を参照されたい。正確な製剤、投与経路、及び投与量は、患者の状態及び化合物が使用される特定の方法を考慮して、個々の医師によって選択され得る。インビトロ製剤について、正確な製剤及び投与量は、患者の状態及び化合物が使用される特定の方法を考慮して、個々の医師によって選択され得る。

【０２３３】

本発明を詳細に説明してきたが、添付の特許請求の範囲に定義される本発明の範囲から逸脱することなく、修正、変形、及び同等の実施形態が可能であることは明らかであろう。更に、当然のことながら、本開示の全ての実施例は、非限定的な例として提供される。

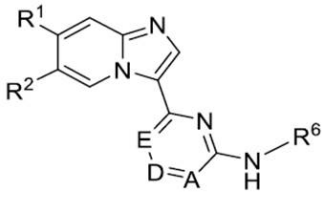
【０２３４】

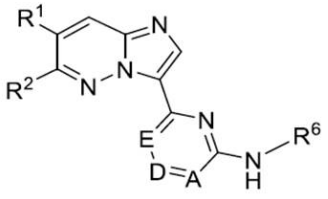
以下の節は、ある特定の実施形態を説明する。

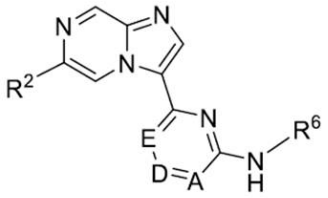
【０２３５】

節１．　式（Ｉ）、（ＩＩ）、若しくは（ＩＩＩ）の化合物：

【化１４４】


（Ｉ）


（ＩＩ）


（ＩＩＩ）

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、若しくは誘導体であって、

式中、

Ａは、Ｎ及びＣＲ^{5}から選択され、

Ｄは、Ｎ及びＣＲ^{4}から選択され、

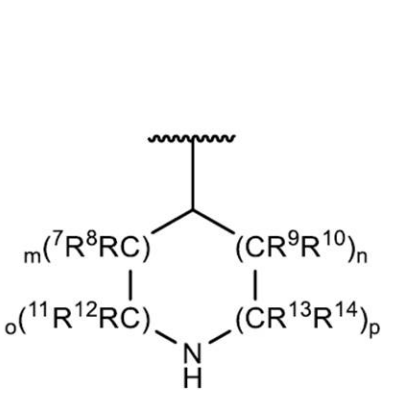
Ｅは、Ｎ及びＣＲ^{3}から選択され、

Ａ、Ｄ、及びＥのうちの少なくとも１つは、Ｎであり、

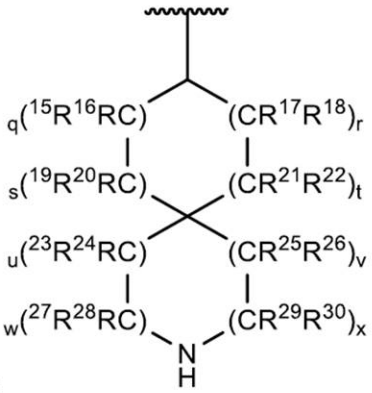
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{7}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、ニトロ（－ＮＯ$_{2}$）、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、シアノ（－ＣＮ）、エチニル（－ＣＣＨ）、プロピニル、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ピロリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）－モルホリン－４－イル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ペルフルオロ化アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{7}$ハロアルコキシ、又はシクロアルキルで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{7}$アルキルのうちの１つ以上で任意選択的に置換されており、

Ｒ^{6}は、

【化１４５】



（Ｉａ）、又は



（Ｉｂ）、

又は１つ以上の－ＮＲ^{33}Ｒ^{34}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルであり、

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{23}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、Ｒ^{27}、Ｒ^{29}、Ｒ^{29}、及びＲ^{30}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、－ＣＮ、メタノイル（－ＣＯＨ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールから選択され、式中、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルコキシ、シクロアルキル、スピロ縮合シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は縮合環ヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｒ^{31}及びＲ^{32}は、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｒ^{33}及びＲ^{34}は、各々独立して、Ｈ及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択され、

ｍ、ｎ、ｏ、ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、ｔ、ｕ、ｖ、ｗ、及びｘは、独立して、０、１、２、３、４、又は５から選択され、ｑ＋ｒ＋ｓ＋ｔは、少なくとも１であり、ｕ＋ｖ＋ｗ＋ｘは、少なくとも１である、化合物、又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、異性体の塩、プロドラッグ、若しくは誘導体。

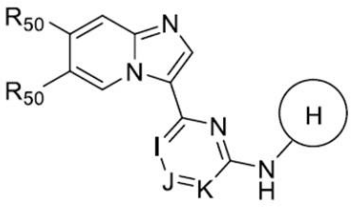
【０２３６】

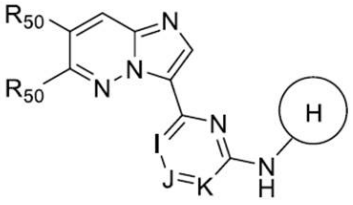
節２．　Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}のうちの少なくとも１つが、Ｈではない、節１に記載の化合物。

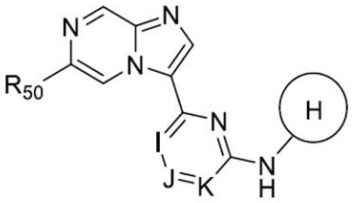
【０２３７】

節３．　式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の化合物が、式（Ｖ）、（ＶＩ）、若しくは（ＶＩＩ）の化合物：

【化１４６】


（Ｖ）


（ＶＩ）


（ＶＩＩ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｉは、Ｎ又はＣＲ５１であり、

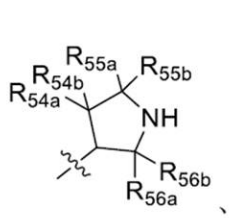
Ｊは、Ｎ又はＣＲ５２であり、

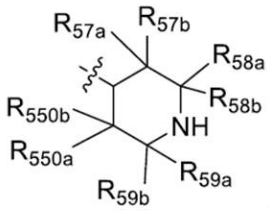
Ｋは、Ｎ又はＣＲ５３であり、

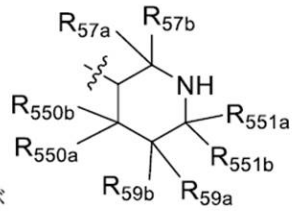
【化１４７】

は、

【化１４８】


、


、及び



から選択され、

各Ｒ５０は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、Ｃ３－Ｃ９ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ９ヘテロシクリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ５５２ａＲ５５２ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ５１、Ｒ５２、及びＲ５３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ５４ａ、Ｒ５４ｂ、Ｒ５５ａ、Ｒ５５ｂ、Ｒ５６ａ、Ｒ５６ｂ、Ｒ５７ａ、Ｒ５７ｂ、Ｒ５８ａ、Ｒ５８ｂ、Ｒ５９ａ、Ｒ５９ｂ、Ｒ５５０ａ、Ｒ５５０ｂ、Ｒ５５１ａ、及びＲ５５１ｂ

は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｒ$_{552a}$及びＲ$_{552b}$は、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルから選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルは各々、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｉ、Ｊ、又はＫのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。

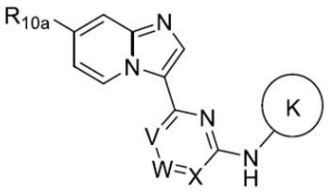
【０２３８】

節４．　Ｒ$_{54a}$、Ｒ$_{54b}$、Ｒ$_{55a}$、Ｒ$_{55b}$、Ｒ$_{56a}$、Ｒ$_{56b}$、Ｒ$_{57a}$、Ｒ$_{57b}$、Ｒ$_{58a}$、Ｒ$_{58b}$、Ｒ$_{59a}$、Ｒ$_{59b}$、Ｒ$_{550a}$、Ｒ$_{550b}$、Ｒ$_{551a}$、及びＲ$_{551b}$のうちの１つ以上が、ハロゲン、－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシから選択される、節３に記載の化合物。

【０２３９】

節５．　式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉａ）の化合物：

【化１４９】



（Ｉａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ$_{11}$であり、

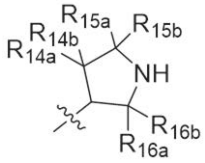
Ｗは、Ｎ又はＣＲ$_{12}$であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ$_{13}$であり、

【化１５０】

は、

【化１５１】



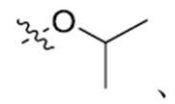
であり、

Ｒ$_{10a}$は、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{18a}$Ｒ$_{18b}$から選択され、式中、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）は各々、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

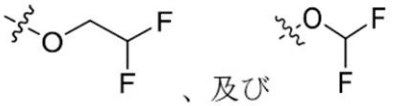
Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、及びＲ$_{13}$は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ$_{14a}$、Ｒ$_{14b}$、Ｒ$_{15a}$、Ｒ$_{15b}$、Ｒ$_{16a}$、Ｒ$_{16b}$、Ｒ$_{18a}$、及びＲ$_{18b}$は

、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。
【０２４０】
節６．　（ｉ）～（ｉｉｉ）：
（ｉ）Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１４ａが、Ｆである、
（ｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、
（ｉｉｉ）Ｒ１０ａが、－ＯＣＨ３、
【化１５２】



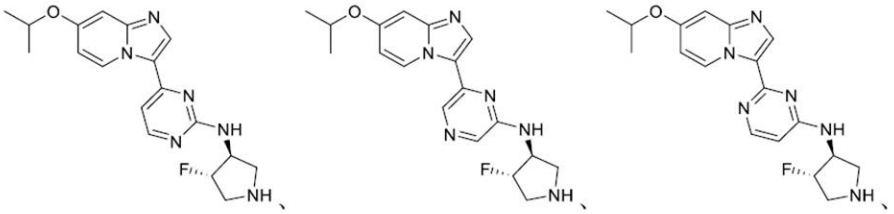
、
非置換－Ｏ－（Ｃ３シクロアルキル）、
【化１５３】



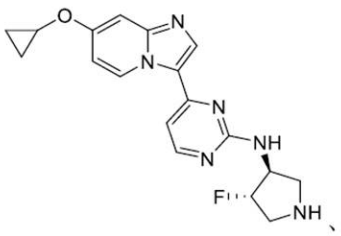
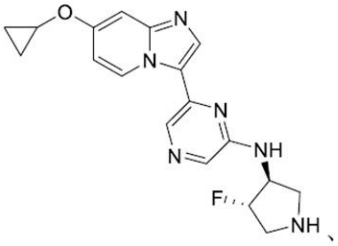
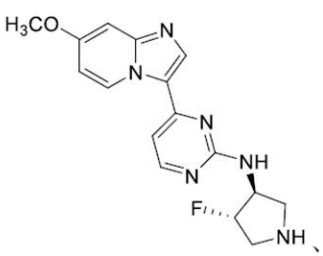
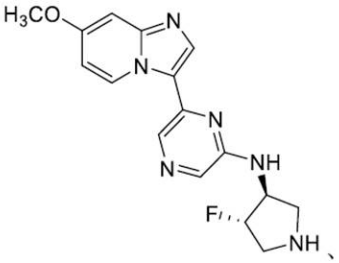
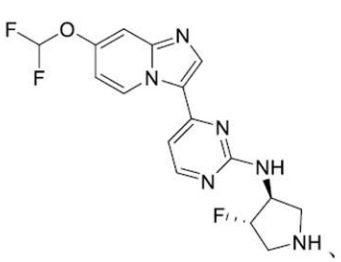
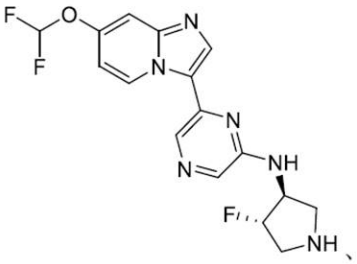
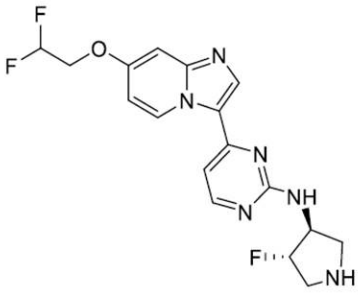
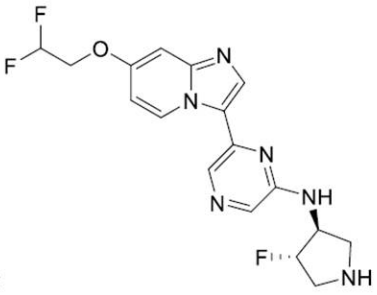
、及び

から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節５に記載の化合物。
【０２４１】
節７．　式（Ｉａ）の化合物が、

【化１５４】


、

、

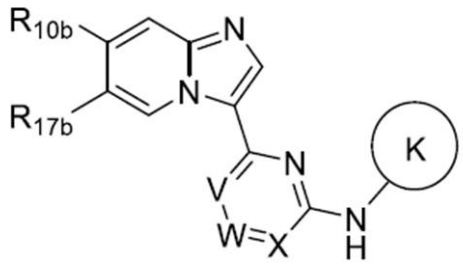
、

、

、

、

、

、

、

、及び


から選択される、節５又は６に記載の化合物。

【０２４２】

節８．　式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉｂ）の化合物：

【化１５５】



（Ｉｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、

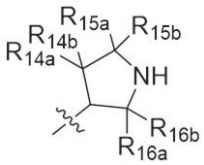
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、

Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、

【化１５６】

は、

【化１５７】



であり、

Ｒ１０ｂは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ１７ｂは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、Ｃ３－Ｃ９ヘテロシクリル、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

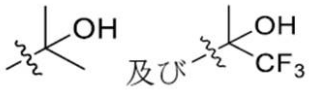
Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、Ｒ１６ｂ、Ｒ１８ａ、及びＲ１８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。

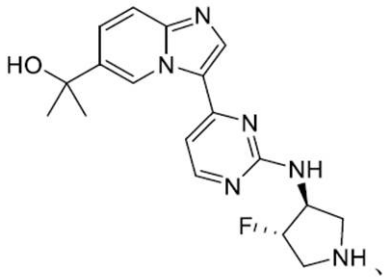
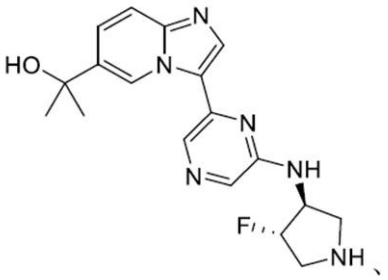
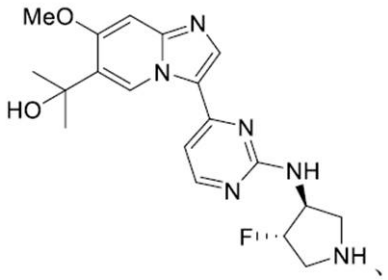
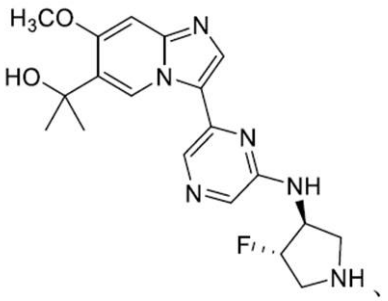
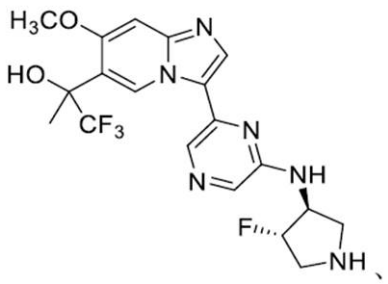
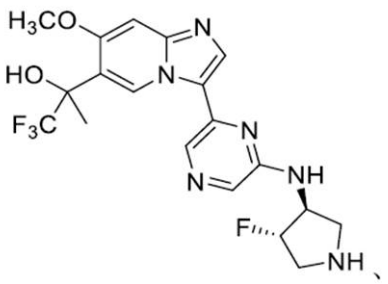
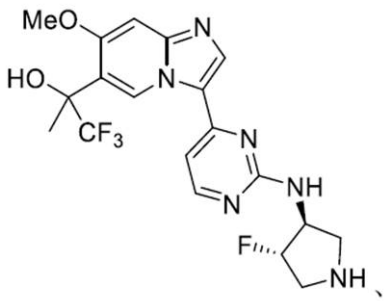
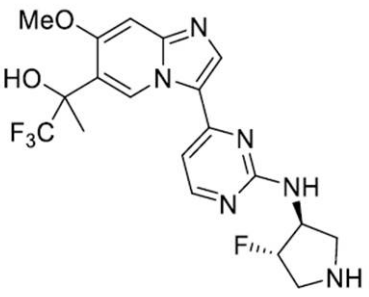
【０２４３】

節９．　（ｉ）～（ｉｖ）：

（ｉ）Ｒ１４ｂ、Ｒ１５ａ、Ｒ１５ｂ、Ｒ１６ａ、及びＲ１６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１４ａが、Ｆである、
（ｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、
（ｉｉｉ）Ｒ１０ｂが、Ｈ及び－ＯＣＨ３から選択される、
（ｉｖ）Ｒ１７ｂが、
【化１５８】

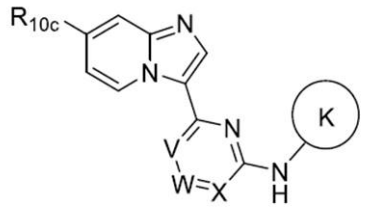


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節８に記載の化合物。
【０２４４】
節１０．　式（Ｉｂ）の化合物が、
【化１５９】









、及び

から選択される、節８又は９に記載の化合物。
【０２４５】

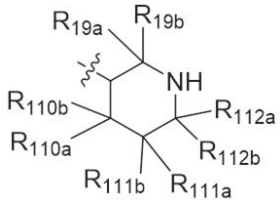
節１１．　式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉｃ）の化合物：
【化１６０】



（Ｉｃ）、

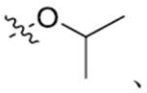
又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、
式中、
Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、
Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、
【化１６１】

は、
【化１６２】



であり、
Ｒ１０ｃは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、
Ｒ１８ａ、Ｒ１８ｂ、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。
【０２４６】
節１２．　（ｉ）～（ｉｖ）：
（ｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈである、
（ｉｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１１０ａが、Ｆである、
（ｉｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、
（ｉｖ）Ｒ１０ｃが、－ＯＣＨ３、

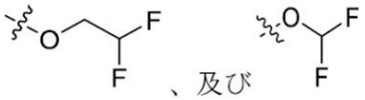
【化１６３】



、

非置換－Ｏ－（Ｃ３シクロアルキル）、

【化１６４】



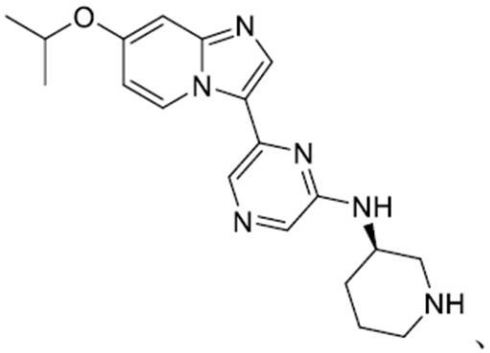
、及び

から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節１１に記載の化合物。

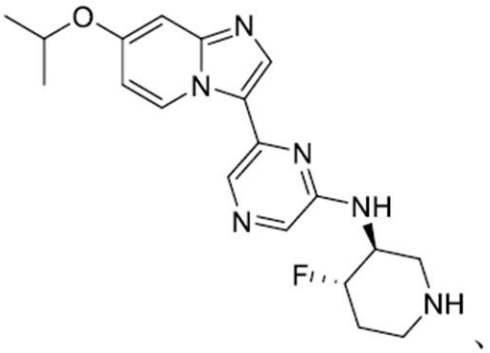
【０２４７】

節１３．　式（Ｉｃ）の化合物が、

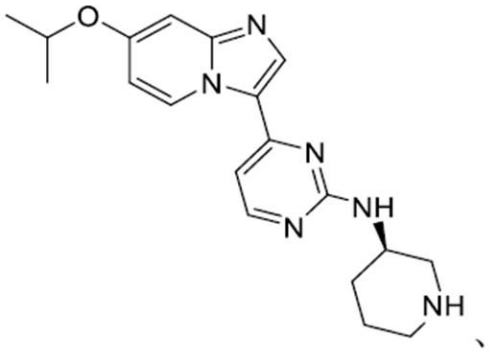
【化１６５－１】



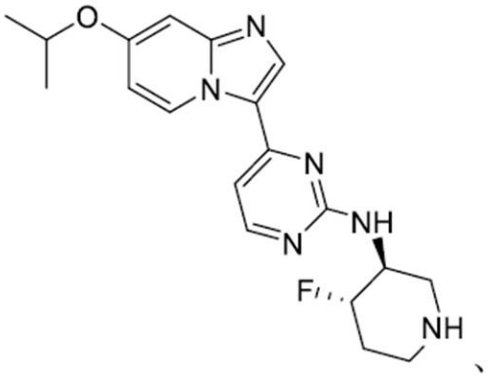
、



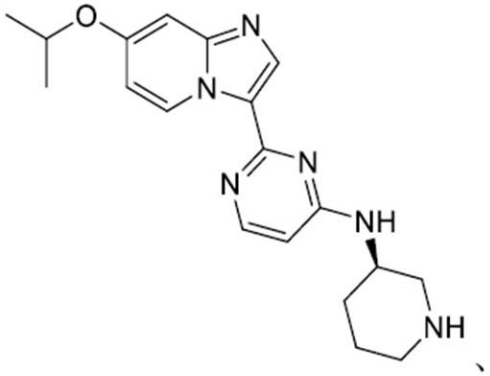
、



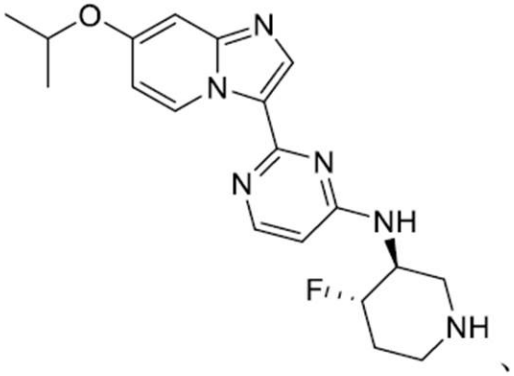
、



、

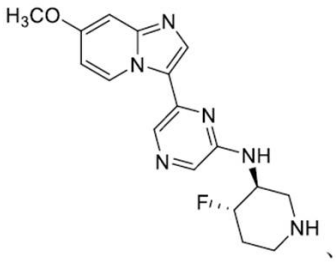
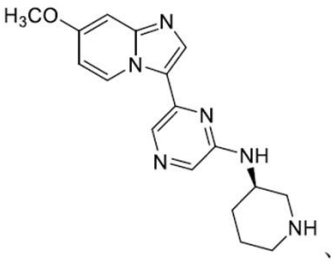
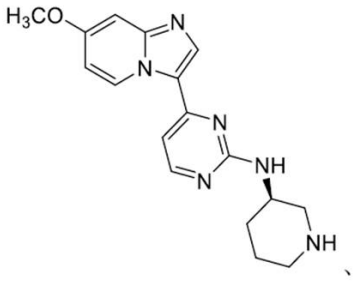
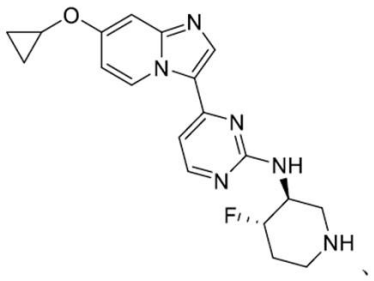
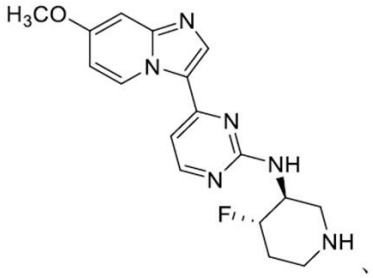
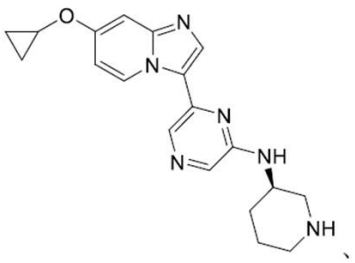
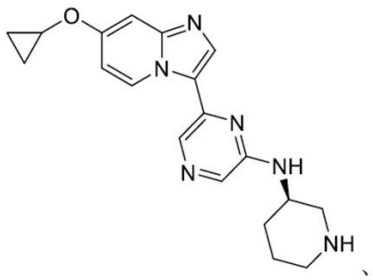
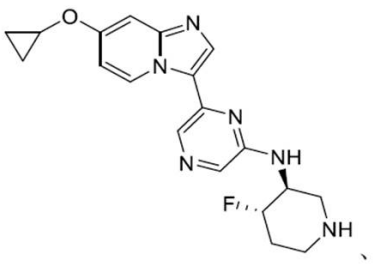
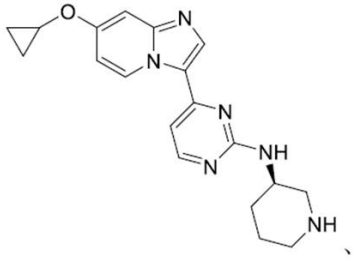
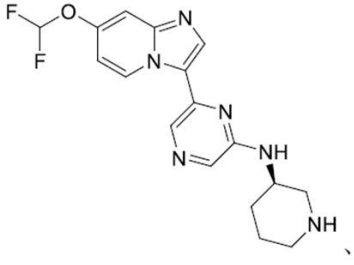


、

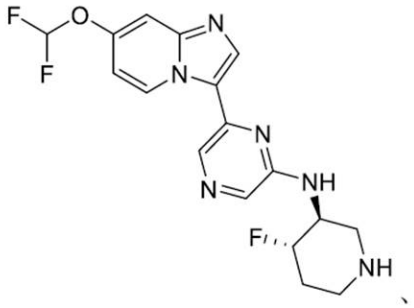
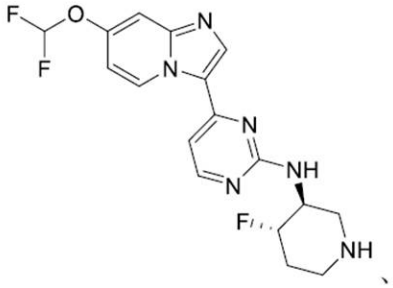
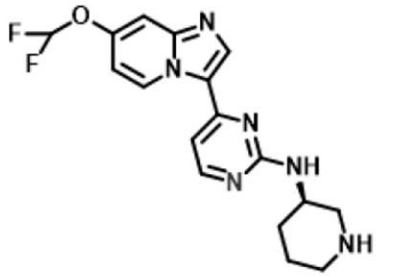
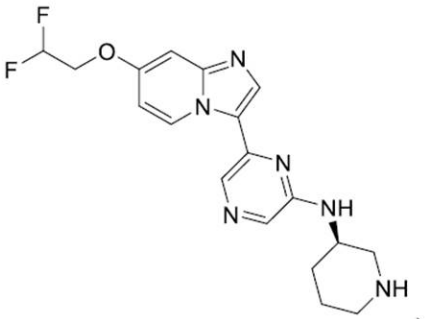
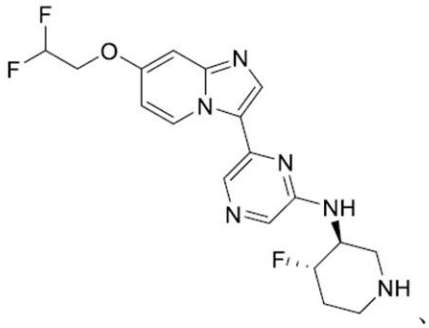
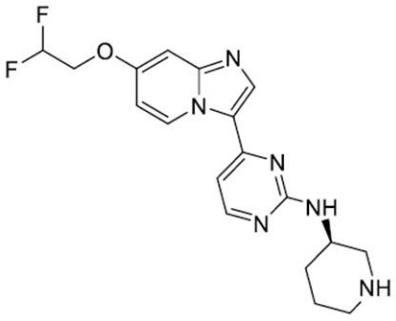
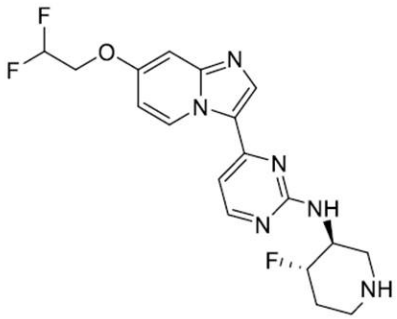


、

【化１６５－２】

【化１６５－３】

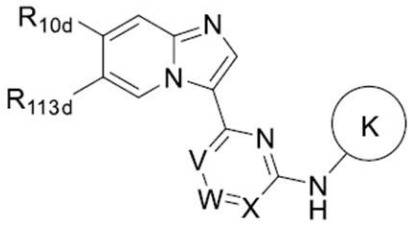

、

、

、

、

、

、及び


から選択される、節１１又は１２に記載の化合物。

【０２４８】

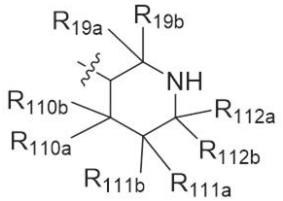
節１４．　式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉｄ）の化合物：

【化１６６】


（Ｉｄ）、

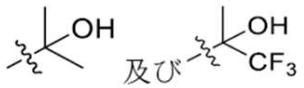
又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、
式中、
Ｖは、Ｎ又はＣＲ１１であり、
Ｗは、Ｎ又はＣＲ１２であり、
Ｘは、Ｎ又はＣＲ１３であり、
【化１６７】

は、
【化１６８】



であり、
Ｒ１０ｄは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ１１３ｄは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１８ａＲ１８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、
Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、
Ｒ１８ａ、Ｒ１８ｂ、Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、
Ｖ、Ｗ、又はＸのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。
【０２４９】
節１５．　（ｉ）～（ｖ）：
（ｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ａ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈである、
（ｉｉ）Ｒ１９ａ、Ｒ１９ｂ、Ｒ１１０ｂ、Ｒ１１１ａ、Ｒ１１１ｂ、Ｒ１１２ａ、及びＲ１１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ１１０ａが、Ｆである、
（ｉｉｉ）Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、存在する場合、Ｈである、
（ｉｖ）Ｒ１０ｄが、Ｈ及び－ＯＣＨ３から選択される、
（ｖ）Ｒ１１３ｄが、

【化１６９】

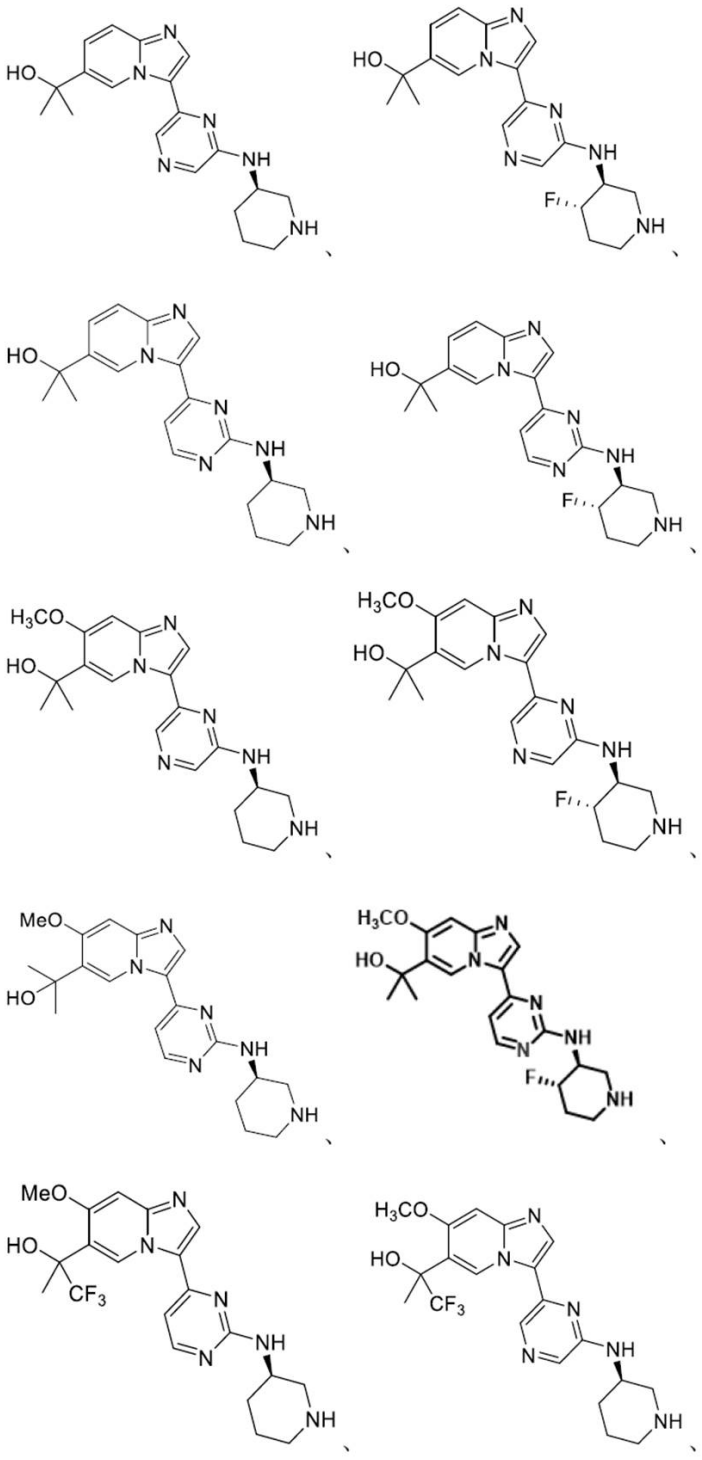


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節１４に記載の化合物。

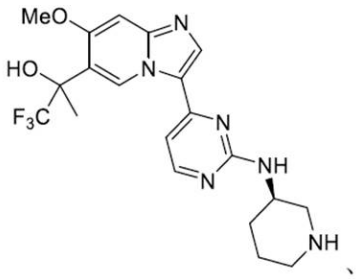
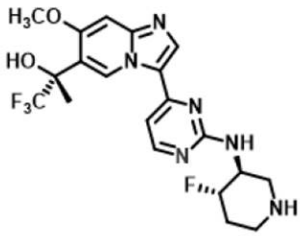
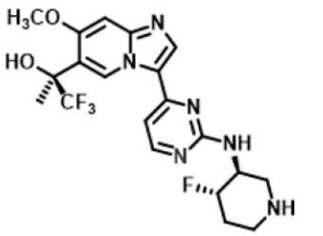
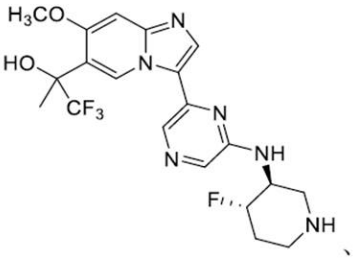
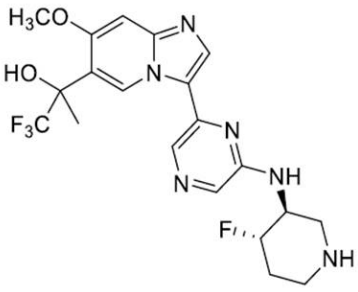
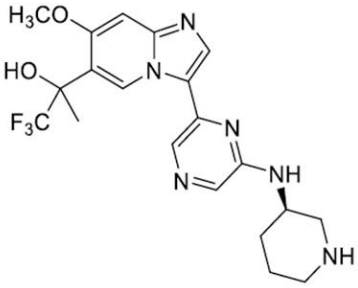
【０２５０】

節１６．　式（Ｉｄ）の化合物が、

【化１７０－１】



【化１７０－２】

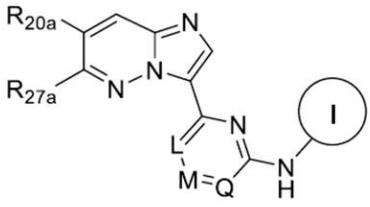

、

、

、

、

、及び


から選択される、節１４又は１５に記載の化合物。

【０２５１】

節１７．　式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩａ）の化合物：

【化１７１】


（ＩＩａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｌは、Ｎ又はＣＲ$_{21}$であり、

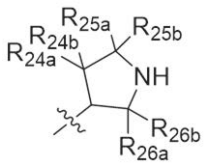
Ｍは、Ｎ又はＣＲ$_{22}$であり、

Ｑは、Ｎ又はＣＲ$_{23}$であり、

【化１７２】

は、

【化１７３】



であり、

R_{20a}は、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－O－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－C（＝O）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－OH及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－O－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{27a}は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、－O－（C_3－C_6シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－C（＝O）$NR_{28a}R_{28b}$から選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、－OH及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、C_3－C_6シクロアルキル及び－O－（C_3－C_6シクロアルキル）は各々、C_1－C_6アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R_{21}、R_{22}、及びR_{23}は、各々独立して、H及びハロゲンから選択され、

R_{24a}、R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、R_{26b}、R_{28a}、及びR_{28b}は、各々独立して、H、ハロゲン、－OH、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6アルコキシから選択され、式中、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

L、M、又はQのうちの１つは、Nである、節１又は２に記載の化合物。

【０２５２】

節１８．　（ｉ）～（ｉｖ）：

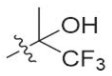
（ｉ）R_{24b}、R_{25a}、R_{25b}、R_{26a}、及びR_{26b}の各々が、Hであり、R_{24a}が、Fである、

（ｉｉ）R_{21}、R_{22}、及びR_{23}が、存在する場合、Hである、

（ｉｉｉ）R_{20a}が、－OCH_3である、

（ｉｖ）R_{27a}が、非置換C_3シクロアルキル及び

【化１７４】

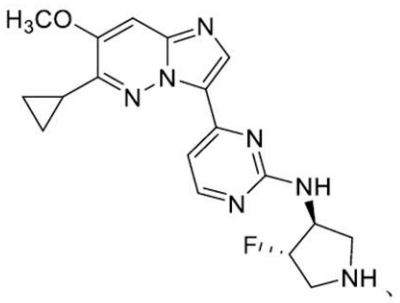
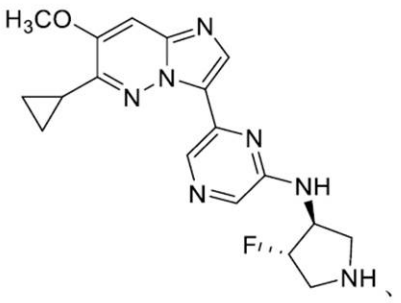
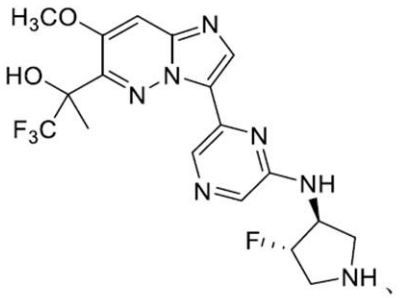
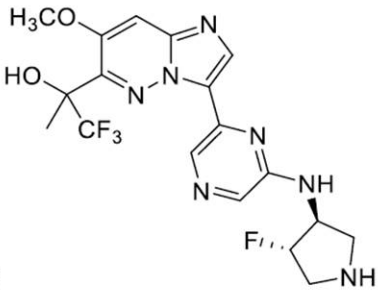


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節１７に記載の化合物。

【０２５３】

節１９．　式（ＩＩａ）の化合物が、

【化１７５】

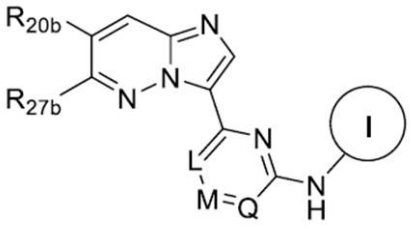

、

、

、及び


から選択される、節１７又は１８に記載の化合物。

【０２５４】

節２０．　式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩｂ）の化合物：

【化１７６】


（ＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｌは、Ｎ又はＣＲ２１であり、

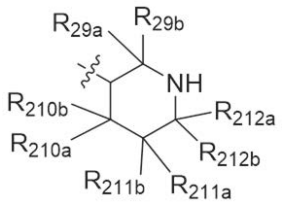
Ｍは、Ｎ又はＣＲ２２であり、

Ｑは、Ｎ又はＣＲ２３であり、

【化１７７】

は、

【化１７８】



であり、

Ｒ２０ｂは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シ

クロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ２８ａＲ２８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ２７ｂは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ２８ａＲ２８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ２４ａ、Ｒ２４ｂ、Ｒ２５ａ、Ｒ２５ｂ、Ｒ２６ａ、Ｒ２６ｂ、Ｒ２８ａ、及びＲ２８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｌ、Ｍ、又はＱのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。

【０２５５】

節２１．　（ｉ）～（ｖ）：

（ｉ）Ｒ２９ａ、Ｒ２９ｂ、Ｒ２１０ａ、Ｒ２１０ｂ、Ｒ２１１ａ、Ｒ２１１ｂ、Ｒ２１２ａ、及びＲ２１２ｂの各々が、Ｈである、

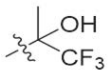
（ｉｉ）Ｒ２９ａ、Ｒ２９ｂ、Ｒ２１０ｂ、Ｒ２１１ａ、Ｒ２１１ｂ、Ｒ２１２ａ、及びＲ２１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ２１０ａが、Ｆである、

（ｉｉｉ）Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３が、存在する場合、Ｈである、

（ｉｖ）Ｒ２０ｂが、－ＯＣＨ３である、

（ｖ）Ｒ２７ｂが、非置換Ｃ３シクロアルキル及び

【化１７９】

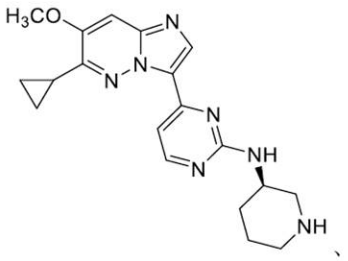
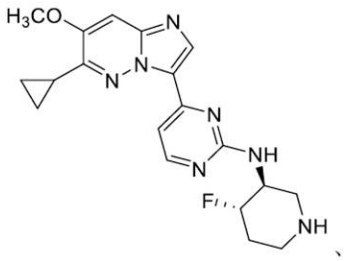
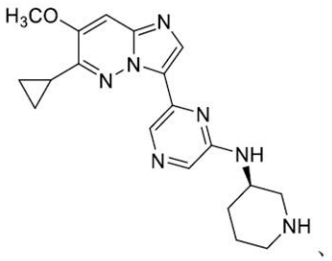
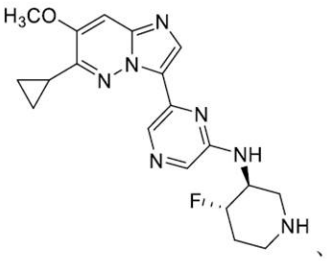
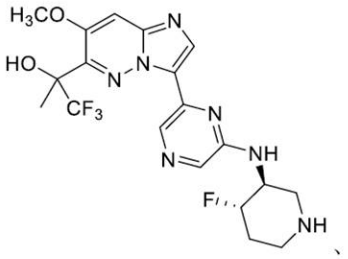
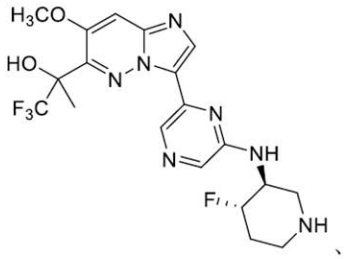
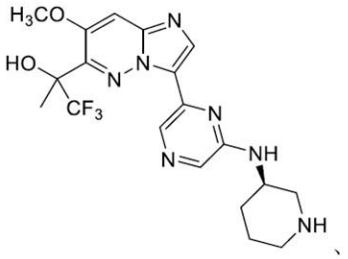
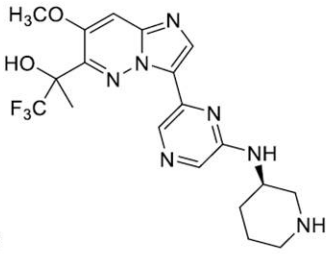


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節２０に記載の化合物。

【０２５６】

節２２．　式（ＩＩｂ）の化合物が、

【化１８０】

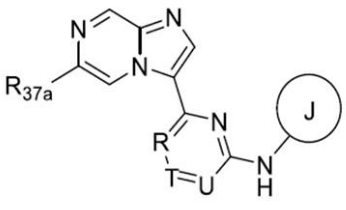

、

、

、

、

、

、

、

、及び

から選択される、節２０又は２１に記載の化合物。

【０２５７】

節２３．　式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩａ）の化合物：

【化１８１】


（ＩＩＩａ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｒは、Ｎ又はＣＲ３１であり、

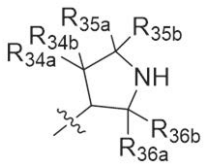
Ｔは、Ｎ又はＣＲ３２であり、

Ｕは、Ｎ又はＣＲ３３であり、

【化１８２】

は、

【化１８３】



であり、

Ｒ３７ａは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３８ａＲ３８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ３４ａ、Ｒ３４ｂ、Ｒ３５ａ、Ｒ３５ｂ、Ｒ３６ａ、Ｒ３６ｂ、Ｒ３８ａ、及びＲ３８ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。

【０２５８】

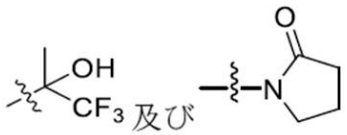
節２４．　（ｉ）～（ｉｉｉ）：

（ｉ）Ｒ３４ｂ、Ｒ３５ａ、Ｒ３５ｂ、Ｒ３６ａ、及びＲ３６ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ３４ａが、Ｆである、

（ｉｉ）Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３が、存在する場合、Ｈである、

（ｉｉｉ）Ｒ３７ａが、

【化１８４】

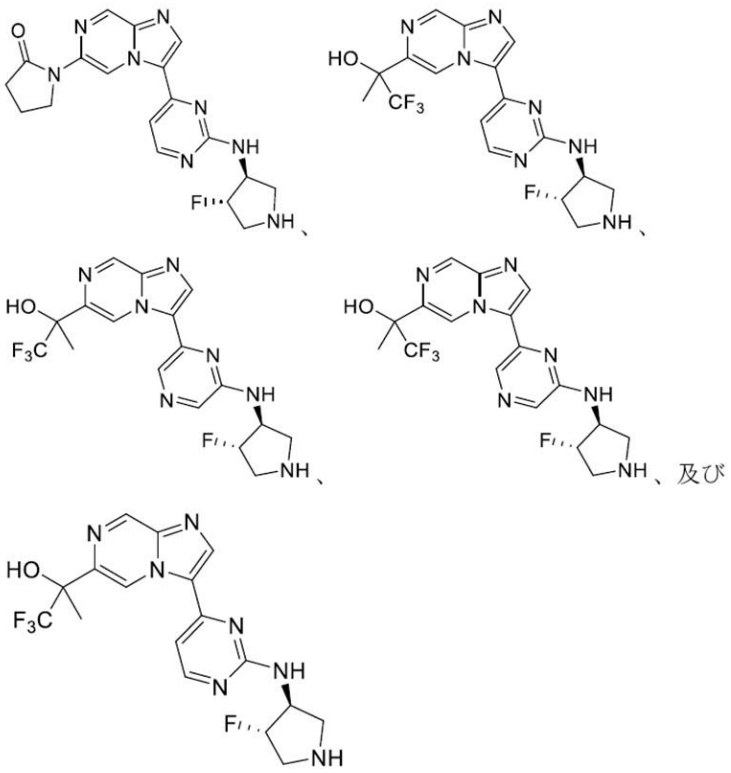


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節２３に記載の化合物。

【０２５９】

節２５．　式（ＩＩＩａ）の化合物が、

【化１８５】

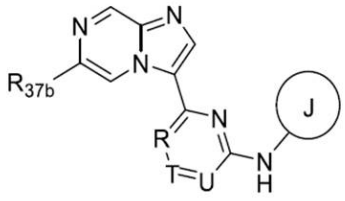


から選択される、節２３又は２４に記載の化合物。

【０２６０】

節２６．　式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩｂ）の化合物：

【化１８６】



（ＩＩＩｂ）、

又はその塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩であり、

式中、

Ｒは、Ｎ又はＣＲ３１であり、

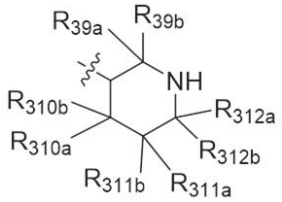
Ｔは、Ｎ又はＣＲ３２であり、

Ｕは、Ｎ又はＣＲ３３であり、

【化１８７】

は、

【化１８８】



であり、

Ｒ３７ｂは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、イミダゾリル、トリアゾリル、２－ピロリジノニル、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３８ａＲ３８ｂから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、－ＯＨ及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル及び－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）は各々、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びハロゲンから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３は、各々独立して、Ｈ及びハロゲンから選択され、

Ｒ３８ａ、Ｒ３８ｂ、Ｒ３９ａ、Ｒ３９ｂ、Ｒ３１０ａ、Ｒ３１０ｂ、Ｒ３１１ａ、Ｒ３１１ｂ、Ｒ３１２ａ、及びＲ３１２ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選択され、式中、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシは各々、１つ以上のハロゲン原子で任意選択的に置換されており、

Ｒ、Ｔ、又はＵのうちの１つは、Ｎである、節１又は２に記載の化合物。

【０２６１】

節２７．　（ｉ）～（ｉｖ）：

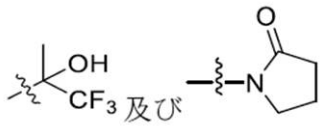
（ｉ）Ｒ３９ａ、Ｒ３９ｂ、Ｒ３１０ａ、Ｒ３１０ｂ、Ｒ３１１ａ、Ｒ３１１ｂ、Ｒ３１２ａ、及びＲ３１２ｂの各々が、Ｈである、

（ｉｉ）Ｒ３９ａ、Ｒ３９ｂ、Ｒ３１０ｂ、Ｒ３１１ａ、Ｒ３１１ｂ、Ｒ３１２ａ、及びＲ３１２ｂの各々が、Ｈであり、Ｒ３１０ａが、Ｆである、

（ｉｉｉ）Ｒ３１、Ｒ３２、及びＲ３３が、存在する場合、Ｈである、

（ｉｖ）Ｒ３７ｂが、

【化１８９】

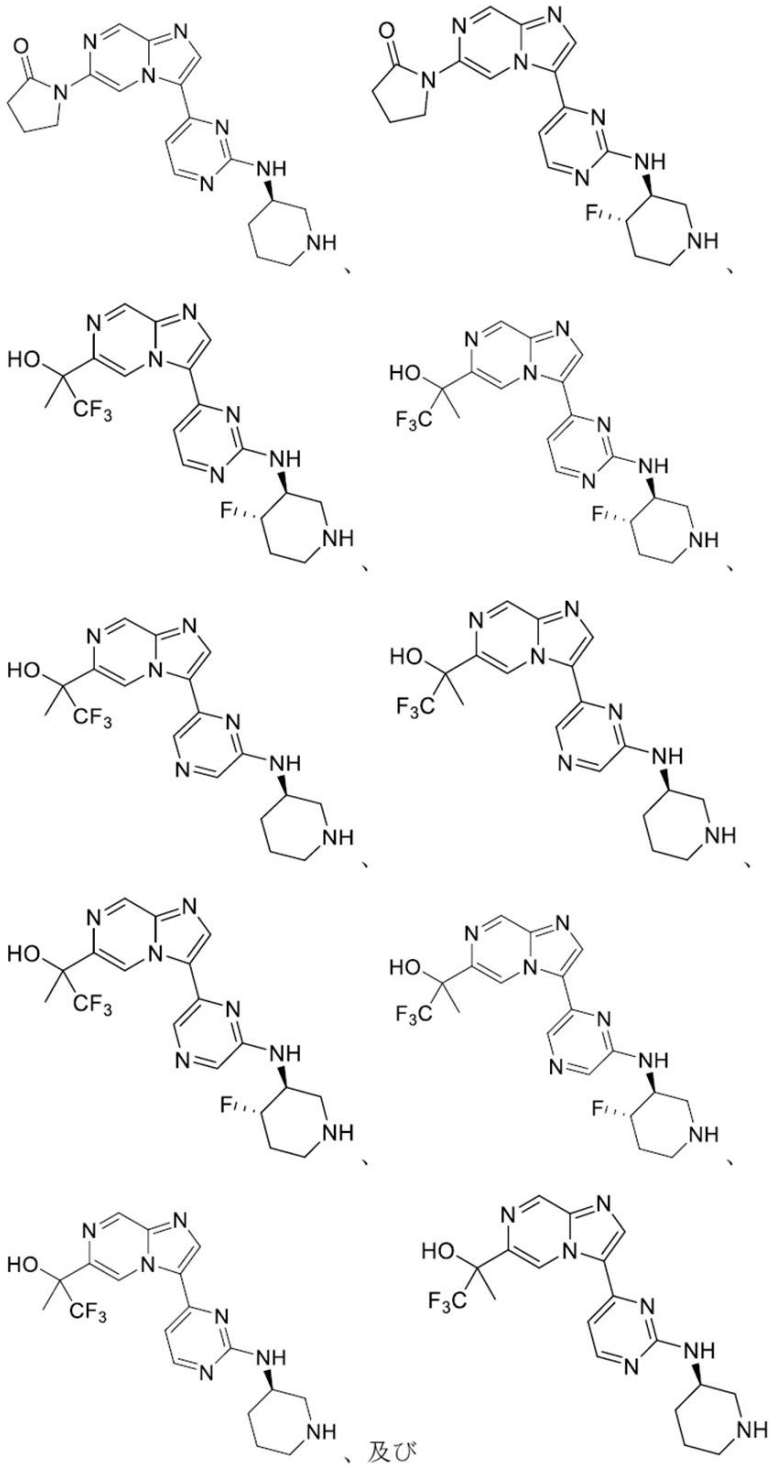


から選択される、のうちの少なくとも１つが適用される、節２６に記載の化合物。

【０２６２】

節２８．　式（ＩＩＩｂ）の化合物が、

【化１９０】



から選択される、節２６又は２７に記載の化合物。

【０２６３】

節２９．化合物が、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つの阻害剤である、節１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【０２６４】

節３０．化合物が、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つの阻害剤である、節１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【０２６５】

節３１．化合物が、ＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４の阻害剤である、節１～２８のいずれ

か１つに記載の化合物。
【０２６６】
節３２．化合物が、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３の阻害剤である、節１～２８のいずれか１つに記載の化合物。
【０２６７】
節３３．ＦＬＴ３が、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される、節２９、３０、又は３２のいずれか１つに記載の化合物。
【０２６８】
節３４．変異ＦＬＴ３が、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である、節３３に記載の化合物。
【０２６９】
節３５．組成物が、処方成分、アジュバント、又は担体を更に含む、節１～３４のいずれか１つに記載の化合物を含む組成物。
【０２７０】
節３６．組成物が、化学療法剤、ＢＣＬ２阻害剤、免疫調節剤、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤、アントラサイクリン、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、プリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１又は２（ＩＤＨ１及び／又はＩＤＨ２）阻害剤、抗体－薬物コンジュゲート、ｍＡｂ／免疫療法、Ｐｌｋ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＣＤＫ８阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、ＴＰ５３活性化剤、ＣＥＬＭｏＤ、平滑化受容体アンタゴニスト、ＥＲＫ２／ＭＡＰＫ１又はＥＲＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤を含むＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ステロイド又はグルココルチコイド、ステロイド又はグルココルチコイド受容体調節剤、ＥＺＨ２阻害剤、ヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、アミノペプチダーゼ／ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ阻害剤、ＦＬＴ３／Ａｘｌ／ＡＬＫ阻害剤、ＦＬＴ３／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲ、ＰＫＣ、及び／又はＫＤＲ阻害剤、Ｓｙｋ阻害剤、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＮＥＤＤ８活性化剤、ＭＤＭ２阻害剤、ＰＬＫ１阻害剤、ＡｕｒａＡ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＡｕｒｏｒａＢ／Ｃ／ＶＥＧＦＲ１／２／３／ＦＬＴ３／ＣＳＦ－１Ｒ／Ｋｉｔ／ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ阻害剤、ＡＫＴ１、２、及び／又は３阻害剤、ＡＢＬ１／２／ＳＲＣ／ＥＰＨＡ２／ＬＣＫ／ＹＥＳ１／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲＢ／ＦＹＮ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＢＲＡＦ／ＭＡＰ２Ｋ１／ＭＡＰ２Ｋ２阻害剤、メニン－ＫＭＴ２Ａ／ＭＬＬ阻害剤、並びにマルチキナーゼ阻害剤のうちの１つ以上と組み合わせて使用される、節３５に記載の組成物。
【０２７１】
節３７．組成物が、ＢＣＬ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、グルココルチコイド、ＣＤＫ阻害剤、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうちの少なくとも１つと組み合わせて使用される、節３６に記載の組成物。
【０２７２】
節３８．ＢＣＬ２阻害剤が、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩である、節３７に記載の組成物。
【０２７３】
節３９．ＢＴＫ阻害剤が、イブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩である、節３７に記載の組成物。
【０２７４】
節４０．グルココルチコイドが、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、節３７に記載の組成物。
【０２７５】
節４１．ＣＤＫ阻害剤が、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ６阻害剤、ＣＤＫ７阻害剤、及び／又はＣＤＫ９阻害剤である、節３７に記載の組成物。

【０２７６】
節４２．　ＣＤＫ阻害剤が、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブ、ＣＤＫ７阻害剤ＴＨＺ１、並びに／若しくはＣＤＫ９阻害剤ＢＡＹ１２５１１５２及びアツベシクリブ、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、節４１に記載の組成物。
【０２７７】
節４３．　ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である、節３７に記載の組成物。
【０２７８】
節４４．　対象における疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の節１～３４のいずれか１つに記載の化合物又は節３５～４３のいずれか１つに記載の組成物を対象に投与することを含む、方法。
【０２７９】
節４５．　方法が、治療有効量の節１に記載の化合物と、処方成分、アジュバント、又は担体と、を含む組成物を対象に投与することを含む、節４４に記載の方法。
【０２８０】
節４６．　疾患又は障害が、インターロイキン－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）阻害及びｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）阻害のうちの少なくとも１つに応答する、節４４又は４５に記載の方法。
【０２８１】
節４７．　投与が、非経口投与、粘膜投与、静脈内投与、皮下投与、局所投与、皮内投与、経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、又は筋肉内投与を含む、節４４～４６のいずれか１つに記載の方法。
【０２８２】
節４８．　化合物が、約０．００５ｍｇ／ｋｇ対象体重～約１，０００ｍｇ／ｋｇ対象体重の量で対象に投与される、節４４～４７のいずれか１つに記載の方法。
【０２８３】
節４９．　疾患又は障害が、造血がんを含む、節４４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２８４】
節５０．　疾患又は障害が、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び／又は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む、節４４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２８５】
節５１．　疾患又は障害が、リンパ腫、白血病、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄がん、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ＭＹＤ８８変異を有するＤＬＢＣＬ、濾胞性リンパ腫、又は辺縁帯リンパ腫を含む、節４４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２８６】
節５２．　疾患又は障害が、多形性膠芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、前立腺がん、肺がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、基底細胞がん、甲状腺がん、扁平上皮がん、神経芽腫、卵巣がん、腎細胞がん、肝細胞がん、結腸がん、膵がん、横紋筋肉腫、髄膜腫、胃がん、神経膠腫、口腔がん、鼻咽頭がん、直腸がん、腹部がん、及び子宮がん、又は過剰活性ＩＲＡＫ１及び／若しくはＩＲＡＫ４によって特徴付けられる１つ以上の炎症性疾患若しくは自己免疫疾患、あるいはそれらの組み合わせから選択される少なくとも１つのがんを含む、節４４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２８７】
節５３．　疾患又は障害が、慢性炎症、敗血症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、全身性強皮症、１型糖尿病、又はそれらの組み合わせから選択される１つ以上の炎症性疾患又は自

己免疫疾患を含む、節４４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２８８】
節５４．　疾患又は障害が、
（ｉ）ＭＤＳ、スプライシング因子変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１の変異を有するＭＤＳ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ２の変異を有するＭＤＳ、あるいは
（ｉｉ）スプライシング因子変異を有するＡＭＬ、ＩＲＡＫ４－Ｓｈｏｒｔと比較して強化されたＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇ発現及び／若しくは活性を有するＡＭＬ、並びに／又はＡＭＬがＦＬＴ３変異によって駆動されないが、ＩＲＡＫ４－Ｌｏｎｇを発現するＡＭＬを含む、節４４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２８９】
節５５．　スプライシング因子変異を有するＭＤＳが、Ｕ２ＡＦ１又はＳＦ３Ｂ１のスプライシング因子変異を有するＭＤＳを含み、ＡＭＬスプライシング因子変異が、Ｕ２ＡＦ１又はＳＦ３Ｂ１のスプライシング因子変異を有するＡＭＬを含む、節５４に記載の方法。
【０２９０】
節５６．　疾患又は障害が、ＤＬＢＣＬを含み、ＤＬＢＣＬが、ＤＬＢＣＬのＬ２６５Ｐ　ＭＹＤ８８変異体（ＡＢＣ）サブタイプ又はＤＬＢＣＬのＳ２１９Ｃ　ＭＹＤ８８変異体（ＧＣＢ）サブタイプを含む、節４４～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０２９１】
節５７．　化学療法剤、ＢＣＬ２阻害剤、免疫調節剤、ＢＴＫ阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／低メチル化剤、アントラサイクリン、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、プリンヌクレオシド類似体（抗代謝剤）、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１又は２（ＩＤＨ１及び／又はＩＤＨ２）阻害剤、抗体－薬物コンジュゲート、ｍＡｂ／免疫療法、Ｐｌｋ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＣＤＫ８阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、ＴＰ５３活性化剤、ＣＥＬＭｏＤ、平滑化受容体アンタゴニスト、ＥＲＫ２／ＭＡＰＫ１又はＥＲＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤を含むＥＲＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ステロイド又はグルココルチコイド、ステロイド又はグルココルチコイド受容体調節剤、ＥＺＨ２阻害剤、ヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、アミノペプチダーゼ／ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ阻害剤、ＦＬＴ３／Ａｘｌ／ＡＬＫ阻害剤、ＦＬＴ３／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲ、ＰＫＣ、及び／又はＫＤＲ阻害剤、Ｓｙｋ阻害剤、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＮＥＤＤ８活性化剤、ＭＤＭ２阻害剤、ＰＬＫ１阻害剤、Ａｕｒａ　Ａ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＡｕｒｏｒａＢ／Ｃ／ＶＥＧＦＲ１／２／３／ＦＬＴ３／ＣＳＦ－１Ｒ／Ｋｉｔ／ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ阻害剤、ＡＫＴ１、２、及び／又は３阻害剤、ＡＢＬ１／２／ＳＲＣ／ＥＰＨＡ２／ＬＣＫ／ＹＥＳ１／ＫＩＴ／ＰＤＧＦＲＢ／ＦＹＮ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＢＲＡＦ／ＭＡＰ２Ｋ１／ＭＡＰ２Ｋ２阻害剤、メニン－ＫＭＴ２Ａ／ＭＬＬ阻害剤、並びにマルチキナーゼ阻害剤から選択される１つ以上の追加の療法を対象に投与することを更に含む、節４４～５６のいずれか１つに記載の方法。
【０２９２】
節５８．　疾患若しくは障害が、ＢＣＬ２阻害、ＢＴＫ阻害、ＣＤＫ阻害、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害のうちの少なくとも１つに応答するか、又は疾患若しくは障害が、抗炎症性グルココルチコイドに感受性である、節４４～５７のいずれか１つに記載の方法。
【０２９３】
節５９．　追加の療法が、ＢＣＬ２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、グルココルチコイド、ＣＤＫ阻害剤、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうちの少なくとも１つである、節５７に記載の方法。
【０２９４】

節６０．　ＢＣＬ２阻害剤が、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩である、節５９に記載の方法。

【０２９５】

節６１．　疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性疾患又は障害である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０２９６】

節６２．　疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性疾患又は障害である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０２９７】

節６３．　疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０２９８】

節６４．　疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０２９９】

節６５．　疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０３００】

節６６．　疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０３０１】

節６７．　疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０３０２】

節６８．　疾患又は障害が、ベネトクラクス耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０３０３】

節６９．　ＢＴＫ阻害剤が、イブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩である、節５９に記載の方法。

【０３０４】

節７０．　疾患又は障害が、ＢＴＫ阻害剤耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。

【０３０５】

節７１．　疾患又は障害が、イブルチニブ耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。

【０３０６】

節７２．　グルココルチコイドが、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、節５９に記載の方法。

【０３０７】

節７３．　疾患又は障害が、抗炎症性グルココルチコイドに感受性である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。

【０３０８】

節７４．　疾患又は障害が、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、又はプレドニゾロン耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。

【０３０９】

節７５．　ＣＤＫ阻害剤が、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブ、ＣＤＫ７阻害剤ＴＨＺ１、並びに／若しくはＣＤＫ９阻害剤ＢＡＹ１２５１１５２及びアツベシクリブ、又はそれらのうちのいずれか１つの薬学的に許容可能な塩から選択される、節５９に記載の方法。

【０３１０】
節７６．疾患又は障害が、ＣＤＫ阻害剤耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３１１】
節７７．疾患又は障害が、パルボシクリブ、ＴＨＺ１、ＢＡＹ　１２５１１１５２、又はアツベシクリブ耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３１２】
節７８．ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である、節５９に記載の方法。
【０３１３】
節７９．疾患又は障害が、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３１４】
節８０．疾患又は障害が、アザシチジン耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３１５】
節８１．疾患又は障害が、ＢＣＬ２阻害剤及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３１６】
節８２．疾患又は障害が、ベネトクラクス及びアザシチジン耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３１７】
節８３．ＢＣＬ２阻害剤が、ベネトクラクス又はその薬学的に許容可能な塩であり、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン又はその薬学的に許容可能な塩である、節５９に記載の方法。
【０３１８】
節８４．疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性疾患又は障害である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３１９】
節８５．疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３２０】
節８６．疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３２１】
節８７．疾患又は障害が、ＦＬＴ３阻害剤耐性再発性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、節４４～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０３２２】
節８８．節１～３４のいずれか１つに記載の化合物又は節３５～４３のいずれか１つに記載の組成物、及び１つ以上の追加の療法が、１回の投与又は１つの組成物で一緒に投与される、節５７に記載の方法。
【０３２３】
節８９．節１～３４のいずれか１つに記載の化合物又は節３５～４３のいずれか１つに記載の組成物、及び１つ以上の追加の療法が、２回以上の投与又は２つ以上の組成物で別々に投与される、節５７に記載の方法。
【０３２４】
節９０．疾患又は障害が、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つを阻害することによって緩和される、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。

【０３２５】
節９１．疾患又は障害が、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つを阻害することによって緩和される、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。
【０３２６】
節９２．疾患又は障害が、対象におけるＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４を阻害することによって緩和される、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。
【０３２７】
節９３．疾患又は障害が、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３を阻害することによって緩和される、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。
【０３２８】
節９４．ＦＬＴ３が、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される、節９０、９１、又は９３のいずれか１つに記載の方法。
【０３２９】
節９５．変異ＦＬＴ３が、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である、節９４に記載の方法。
【０３３０】
節９６．化合物又は組成物が、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも１つを阻害する、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。
【０３３１】
節９７．化合物又は組成物が、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３のうちの少なくとも２つを阻害する、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。
【０３３２】
節９８．化合物又は組成物が、対象におけるＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４を阻害する、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。
【０３３３】
節９９．化合物が、対象におけるＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ４、及びＦＬＴ３を阻害する、節４４～８９のいずれか１つに記載の方法。
【０３３４】
節１００．ＦＬＴ３が、ＷＴ　ＦＬＴ３、活性化ＦＬＴ３、及び変異ＦＬＴ３から選択される、節９６、９７、又は９９のいずれか１つに記載の方法。
【０３３５】
節１０１．変異ＦＬＴ３が、Ｄ８３５Ｙ変異ＦＬＴ３又はＦ６９１Ｌ変異ＦＬＴ３である、節１００に記載の方法。
【０３３６】
節１０２．化合物が、式（Ｉａ）～（Ｉｄ）、式（ＩＩａ）、式（ＩＩｂ）、式（ＩＩＩａ）、若しくは式（ＩＩＩｂ）のうちのいずれか１つの化合物、又はそれらのうちのいずれか１つの塩、エステル、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体、若しくは異性体の塩である、節４４～１０１のいずれか１つに記載の方法。
【実施例】
【０３３７】
以下の非限定的な実施例は、本明細書に開示される本発明の実施形態を更に例示するために提供される。以下の実施例に開示される技術は、本発明の実施において良好に機能することがわかっているアプローチを表し、したがって、その実施のためのモードの例を構成すると考えられ得ることが、当業者によって理解されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示を考慮して、開示される特定の実施形態に多くの変更が加えられ得、それでもなお、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、同様の又は類似の結果を得ることができることを理解するべきである。
【０３３８】
略語のリスト

添付の手順及びスキームでは、別段の指示がない限り、略語は以下の意味で使用される。Ａｃ＝酢酸塩、ａｑ、ａｑ．＝水性、Ａｒ＝アリール、ＢＯＣ、Ｂｏｃ＝ｔ－ブチルオキシカルボニル、Ｂｎ＝ベンジル、ＢＳＡ＝ウシ血清アルブミン、Ｂｕ＝ブチル、ｔ－Ｂｕ＝ｔｅｒｔ－ブチル、ＢｕＬｉ、ｎ－ＢｕＬｉ＝ｎ－ブチルリチウム、ＣＢＺ、Ｃｂｚ＝ベンジルオキシカルボニル、ｃｏｎｃ、ｃｏｎｃ．＝濃縮、ｃ－Ｂｕ＝シクロブチル、ｃ－Ｐｒ＝シクロプロピル、Ｃｙ＝シクロヘキシル、ＤＡＳＴ＝（ジエチルアミノ）硫黄トリフルオリド、ｄｂａ＝ジベンジリデンアセトン、ＤＣＭ＝ジクロロメタン、ＤＩＡＤ＝ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ＤＩＢＡＬ、ＤＩＢＡＬ－Ｈ＝ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ＤＩＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン、ＤＭＡＣ、ＤＭＡ＝ジメチルアセトアミド、ＤＭＥ＝１，２－ジメトキシエタン、ＤＭＥＭ＝ダルベッコ改変イーグル培地、ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン、ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド、ｅｑ．＝同等物、ＥＤＣ＝Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－Ｎ－エチルカルボジイミド、ＥＤＴＡ＝エチレンジアミン四酢酸、ＥＳＩ＝エレクトロスプレーイオン化、Ｅｔ＝エチル、ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル、ＥｔＯＨ＝エタノール、ＦＢＳ＝ウシ胎児血清、ｈ、ｈｒ＝時間、ＨＡＴＵ＝Ｎ－［（ジメチルアミノ）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イルメチレン］－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド、ＨＯＡｃ＝酢酸、ＨＯＡｔ＝３Ｈ－［１，２，３］－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－オール、ＨＯＢｔ＝１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－オール、ＨＰＬＣ＝高圧液体クロマトグラフィー、ＨＴＲＦ＝ホモジニアス時間分解蛍光、ＩＰＡ、ｉ－ＰｒＯＨ＝イソプロパノール、ｉＰｒ＝イソプロピル、ＬＡＨ＝水素化アルミニウムリチウム、ＬＣＭＳ＝液体クロマトグラフィー－質量分析、ＬＨＭＤＳ＝リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、Ｍｅ＝メチル、ＭｅＯＨ＝メタノール、ｍｉｎ、ｍｉｎ．＝分、μＷ＝マイクロ波、ＮａＨＭＤＳ＝ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、ＮＩＳ＝１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン、ＮＢＳ＝１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン、ＮＣＳ＝１－クロロピロリジン－２，５－ジオン、ＮＭＰ＝Ｎ－メチルピロリジノン、ＮＭＲ＝核磁気共鳴、ＯＭｓ、ｍｅｓｙｌ＝メタンスルホニル、Ｏｘｏｎｅ、ＯＸＯＮＥ＝ペルオキシ一硫酸カリウム、ＰＢＳ＝リン酸緩衝生理食塩水、Pd_2dba_3＝トリス（ジベンジリジンアセトン）ジパラジウム、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2＝［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、Ｐｄ／Ｃ＝活性炭上のパラジウム、Ｐｈ＝フェニル、ＰＭＢ＝４－メトキシベンジル、ＰＭＢＣｌ＝１－（クロロメチル）－４－メトキシベンゼン、Ｐｒ＝プロピル、Ｐｙ＝ピリジル、ＱＰｈｏｓ＝（１，２，３，４，５－ペンタフェニル－１’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン、ＲＴ、ｒｔ＝室温、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート、ｓａｔ．＝飽和、ＴＢＡＦ＝フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＢＡＩ＝ヨウ化テトラブチルアンモニウム、ｔ－Ｂｕ＝ｔｅｒｔ－ブチル、ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸、ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン、ＴＬＣ＝薄層クロマトグラフィー、分取ＴＬＣ＝分取薄層クロマトグラフィー、Ｔｏｓｙｌ＝トルエンスルホニル、ｔｒｉｆｌａｔｅ、ＯＴｆ＝トリフルオロメタンスルホン酸塩、ｔｒｉｆｌｉｃ＝トリフルオロメタンスルホン酸、Ｘａｎｔｐｈｏｓ＝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、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２又はＸＰｈｏｓ－ＰＤ－Ｇ２＝クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）。

【０３３９】

一般的方法

別段の記載がない限り、全ての反応を、乾燥ガラス製品中の乾燥窒素の雰囲気下で行った。指示された反応温度が反応浴の温度を指す一方で、室温（ｒｔ）は２５℃として記載される。別段の記載がない限り、全ての溶媒は、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃ

ｏ．から購入した無水の品質であり、受け取ったまま使用した。市販の出発物質及び試薬を商業サプライヤーから購入し、受け取ったまま使用した。

【０３４０】

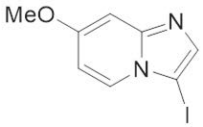
分析用薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ ＴＬＣプレート（５×２０ｃｍ、６０Å、２５０μｍ）を用いて実施した。可視化を、２５４ｎｍのＵＶランプ下での照射によって達成した。Ｂｉｏｔａｇｅ ＫＰ－Ｓｉｌプレパックカートリッジ上の指示された溶媒系の強制流（液体）を使用して、かつＢｉｏｔａｇｅ ＳＰ－１自動クロマトグラフィーシステムを使用して、シリカゲルでのクロマトグラフィーを実施した。^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルを、Ｖａｒｉａｎ Ｉｎｏｖａ ４００ＭＨｚ分光計で記録した。化学シフトを、内部標準として溶媒共鳴を用いてｐｐｍで報告する（ＤＭＳＯ－ｄ６ ^{1}Ｈに対して２．５０ｐｐｍ）。データを以下のように報告する：化学シフト、多重度（ｓ＝シングレット、ｄ＝ダブレット、ｔ＝トリプレット、ｑ＝カルテット、ｑｕｉｎｔ＝クインテット、ｂｒ＝ブロード、ｍ＝マルチプレット）、カップリング定数、及びプロトンの数。低分解能質量スペクトル（エレクトロスプレーイオン化）を、ＨＰＬＣシステムに結合されたＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ６１３０四重極分光計で取得した。別段の記載がない限り、列挙される全てのＬＣＭＳイオンは、［Ｍ＋Ｈ］である。必要に応じて、生成物を、記載されるカラム及び移動相を使用して半分取ＨＰＬＣによって精製した。試料を、７分の勾配及び８．５分のラン時間にわたって０．８～１．０ｍＬ／分の流量を有するＬｕｎａ（登録商標）Ｃ１８逆相（３ミクロン、３×７５ｍｍ）カラムを備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２００シリーズＬＣ／ＭＳで、純度について分析した（方法１）。別段の記載がない限り、移動相は、アセトニトリル（０．０２５％ＴＦＡ）及びH_2O（０．０５％ＴＦＡ）の混合物であり、温度を５０℃に維持した。最終化合物の純度は、２２０及び２５４ｎｍでのＡＵＣによる定量化を伴う３μＬの注入を使用して、９５％超であると決定された（Ａｇｉｌｅｎｔ Ｄｉｏｄｅ Ａｒｒａｙ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ）。

【０３４１】

実施例１

例示的な合成手順番号１（中間体Ａ～Ｐ）

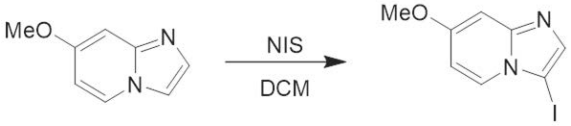
【化１９１】



中間体Ａ、３－ヨード－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

工程Ａ．３－ヨード－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

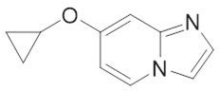
【化１９２】



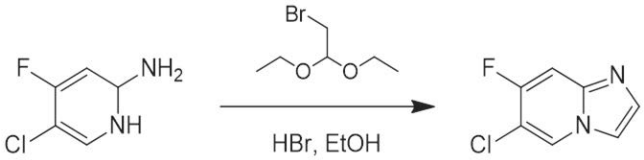
ジクロロメタン（５．０ｍＬ）中の７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．５００ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（０．９１１ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、得られた混合物を、室温までゆっくりと加温しながら３時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを酢酸エチル（３×５ｍＬ）で洗浄し、濾過した。得られた固体を収集し、減圧下で乾燥させて、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ２７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１ Ｈ），７．４９（ｓ，１ Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１ Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝２．５，７．５Ｈｚ，１ Ｈ），３．９２（ｓ，３ Ｈ）。

【０３４２】

【化１９３】

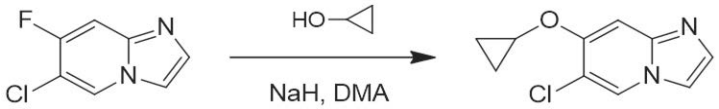


中間体Ｂ、７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
工程Ａ．６－クロロ－７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
【化１９４】



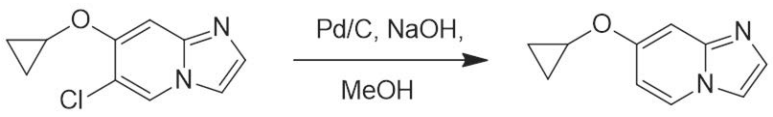
エタノール（２０ｍＬ）中の５－クロロ－４－フルオロ－ピリジン－２－アミン（２．００ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（６．１９ｇ、３１．４ｍｍｏｌ、４．７２ｍＬ）及び酢酸中の臭化水素の溶液（３３％ｖ／ｖ、４．１４ｇ、１７．１ｍｍｏｌ、２．７８ｍＬ）を添加した。得られた反応物を８０℃で１５時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～６０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．６５－８．８５（ｍ，１　Ｈ），７．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．４Ｈｚ，１　Ｈ），７．４１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３４３】
工程Ｂ．６－クロロ－７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
【化１９５】



水素化ナトリウム（０．２１１ｇ、５．２８ｍｍｏｌ、純度６０％）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１０ｍＬ）中のシクロプロパノール（０．３０６ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に少量ずつ添加した。次いで、得られた反応混合物を、室温まで加温しながら３０分間撹拌した。次いで、６－クロロ－７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．３００ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素雰囲気下で更に１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を０℃まで冷却し、水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

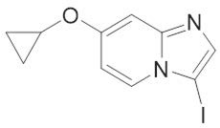
【０３４４】
工程Ｃ．７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
【化１９６】



メタノール（５ｍＬ）中の６－クロロ－７－（シクロプロポキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．１１０ｇ、０．５２７ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（０．０６３ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、及び炭素上の１０％パラジウム（０．１２４ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の混合物を、水素でパージし、次いで、水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．７２（ｓ，１　Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１　Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．３Ｈｚ，１　Ｈ），３．８６－４．００（ｍ，１　Ｈ），０．９０－０．９６（ｍ，２　Ｈ），０．７７－０．８５（ｍ，２　Ｈ）。

【０３４５】

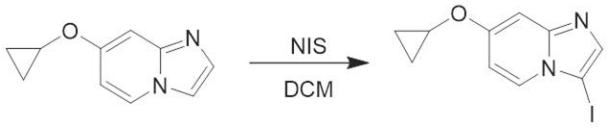
【化１９７】



中間体Ｃ、７－シクロプロポキシ－３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

工程Ａ．７－シクロプロポキシ－３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

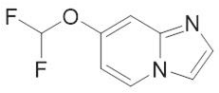
【化１９８】



アセトニトリル（５ｍＬ）中の７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．１８０ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（０．２３２ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温までゆっくりと加温しながら２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．２２－８．１９（ｓ，１　Ｈ），７．５８（ｓ，１　Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１　Ｈ），６．８５－６．８２（ｍ，１　Ｈ），４．１２－４．０９（ｍ，１　Ｈ），０．９５－０．８９（ｍ，２　Ｈ），０．８４－０．７８（ｍ，２　Ｈ）。

【０３４６】

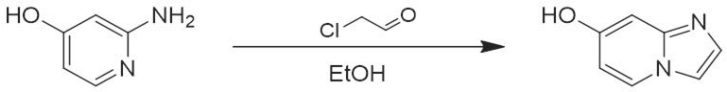
【化１９９】



中間体Ｄ、７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

工程Ａ．イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール

【化２００】



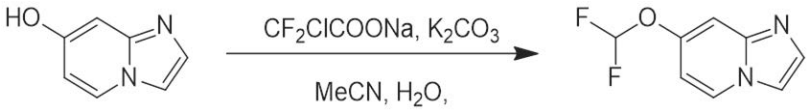
エタノール（４０ｍＬ）中の２－アミノピリジン－４－オール（６．００ｇ、５４．５ｍｍｏｌ）及び２－クロロアセトアルデヒド（１２．８３ｇ、１６３．５ｍｍｏｌ、１０．５２ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、１５ミクロン、２５０×７０ｍｍ、０．０５％塩酸を含

有する水中０～１０％アセトニトリル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ １３５．１［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１ Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１ Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１ Ｈ），６．９８－７．２６（ｍ，２ Ｈ）。

【０３４７】

工程Ｂ．７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

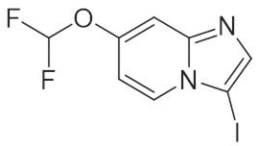
【化２０１】



水（１０ｍＬ）及びアセトニトリル（５０ｍＬ）中のイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（１．５０ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、２－クロロ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（８．５２ｇ、５５．９ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（３．０９ｇ、２２．３７ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でパージし、次いで、窒素雰囲気下、１１０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（Ａｇｅｌａ Ｃ１８カラム、水性の１０ｍＭのＮａＨＣＯ３中０～３０％メタノール）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ １８５．１［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１ Ｈ），７．９３（ｓ，１ Ｈ），７．５４－７．６０（ｍ，１ Ｈ），７．２０－７．４４（ｍ，２ Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．４Ｈｚ，１ Ｈ）。

【０３４８】

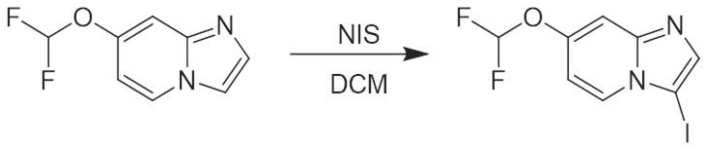
【化２０２】



中間体Ｅ、７－（ジフルオロメトキシ）－３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

工程Ａ．７－（ジフルオロメトキシ）－３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

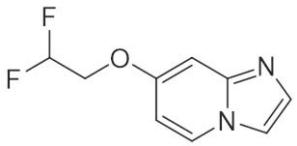
【化２０３】



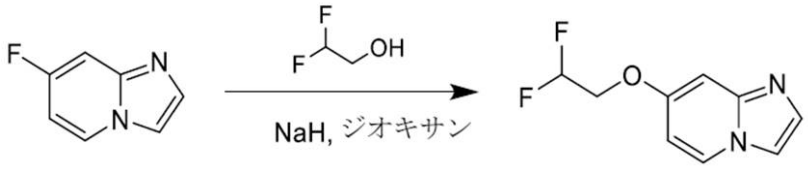
アセトニトリル（８ｍＬ）中の７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．３００ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（０．４４０ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温までゆっくりと加温しながら１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～７０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ ３１０．８［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ８．９４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１ Ｈ），８．２５（ｓ，１ Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１ Ｈ），７．７２－７．４３（ｍ，２ Ｈ）。

【０３４９】

【化２０４】



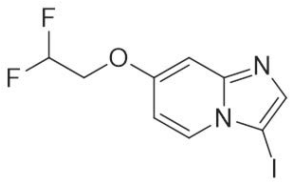
中間体Ｆ、７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
工程Ａ．７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
【化２０５】



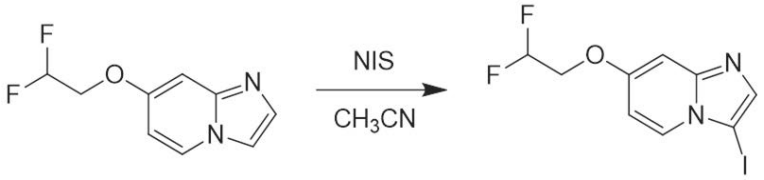
ジオキサン（５０ｍＬ）中の２，２－ジフルオロエタノール（９．０４ｇ、１１０ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、水素化ナトリウム（４．４１ｇ、１１０ｍｍｏｌ、純度６０％）を添加した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３．００ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８０℃まで加温し、１０時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、氷水（２００ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（４×２００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１９８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．６９（ｓ，１　Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１　Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１　Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．５，７．５Ｈｚ，１　Ｈ），６．４０－６．０７（ｍ，１　Ｈ），４．３３（ｄｔ，Ｊ＝３．７，１３．７Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０３５０】

【化２０６】



中間体Ｇ、７－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
工程Ａ．７－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン
【化２０７】

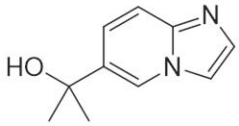


アセトニトリル（１０ｍＬ）中の７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．５００ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－

ヨードピロリジン－２，５－ジオン（０．５６８ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温までゆっくりと加温しながら５時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～７５％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３２４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５１】

【化２０８】



中間体Ｈ、２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

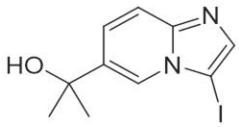
工程Ａ．２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

【化２０９】

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸メチル（１．０ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、ジエチルエーテル中の臭化メチルマグネシウムの溶液（３．０Ｍ、７．５７ｍＬ、２２．７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を、室温まで加温しながら２時間撹拌した。次いで、反応物を０℃まで冷却し、水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（２×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．５１（ｓ，１　Ｈ），７．８３（ｓ，１　Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，１　Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，１　Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，６　Ｈ）。

【０３５２】

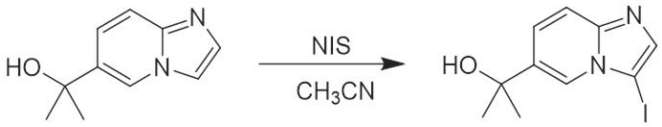
【化２１０】



中間体Ｉ、２－（３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

工程Ａ．２－（３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

【化２１１】

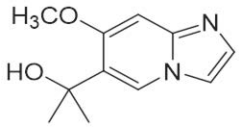


アセトニトリル（３０ｍＬ）中の２－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イルプロパン－２－オール（１．５０ｇ、８．５１ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（２．１１ｇ、９．３６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温までゆっくりと加温しながら１２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中０～６０％メタノール）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３

０２．９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ＝８．４４－８．３８（ｓ，１　Ｈ），７．６７（ｓ，１　Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，１　Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１　Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，６　Ｈ）。

【０３５３】

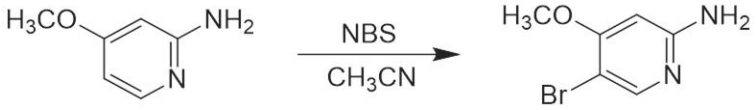
【化２１２】



中間体Ｊ、２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

工程Ａ．５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン

【化２１３】

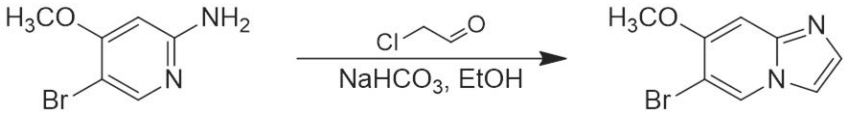


アセトニトリル（２０００ｍＬ）中の４－メトキシピリジン－２－アミン（１０６．０ｇ、８５３．９ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（１５５．０ｇ、８７１．０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温までゆっくりと加温しながら２時間撹拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（６００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（２×３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８４（ｓ，１　Ｈ），６．１３（ｓ，１　Ｈ），６．０５（ｂｒ　ｓ，２　Ｈ），３．８０（ｓ，３　Ｈ）。

【０３５４】

工程Ｂ．６－ブロモ－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２１４】

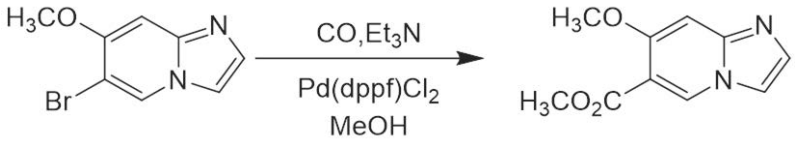


エタノール（１５０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン（１０．０ｇ、４９．３ｍｍｏｌ）及び２－クロロアセトアルデヒド（４８．３３ｇ、２４６．３ｍｍｏｌ、３９．６１ｍＬ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（１０．３４ｇ、１２３．１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１５時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％メタノール）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．０３－８．７４（ｍ，１　Ｈ），７．７８－７．６２（ｍ，１　Ｈ），７．４４（ｓ，１　Ｈ），７．０９（ｓ，１　Ｈ），３．９１（ｓ，３　Ｈ）。

【０３５５】

工程Ｃ．７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸メチル

【化２１５】

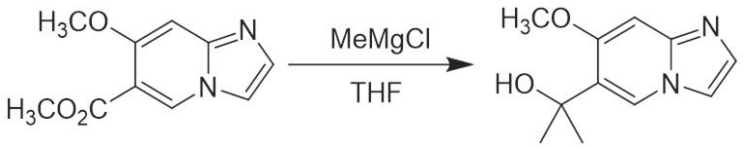


メタノール（２５０ｍＬ）及びトルエン（２５０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（８．００ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１０．７０ｇ、１０５．７ｍｍｏｌ）及び［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２．５８ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）をこの順序で添加した。得られた反応混合物を、一酸化炭素雰囲気（３ＭＰａ）下、８０℃で１６時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中０～２０％メタノール）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６９（ｓ，１　Ｈ），７．５４（ｓ，１　Ｈ），７．４６（ｓ，１　Ｈ），６．９２（ｓ，１　Ｈ），３．９２（ｓ，３　Ｈ），３．９０（ｓ，３　Ｈ）。

【０３５６】

工程Ｄ．２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

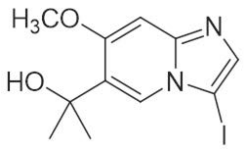
【化２１６】



テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸メチル（３．００ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、ジエチルエーテル中の臭化メチルマグネシウムの溶液（３．０Ｍ、１９．４ｍＬ、５８．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を、室温までゆっくりと加温しながら２時間撹拌した。次いで、反応混合物を０℃の水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（２×１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１　Ｈ），７．３３（ｓ，１　Ｈ），６．８６（ｓ，１　Ｈ），３．８９－３．８５（ｓ，３　Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，６　Ｈ）。

【０３５７】

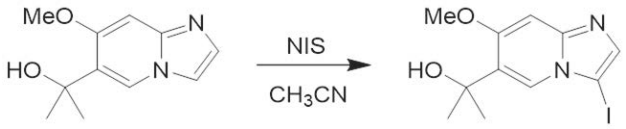
【化２１７】



中間体Ｋ、２－（３－ヨード－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

工程Ａ．２－（３－ヨード－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

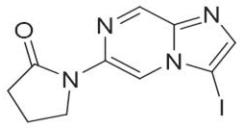
【化２１８】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中の２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール（１．００ｇ、４．８５ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１．０９ｇ、４．８５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温まで加温しながら２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を酢酸エチルで粉砕して、混合物を得て、次いでこれを濾過した。固体を収集し、減圧下で乾燥させて、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．４５－８．３７（ｍ，１　Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，１　Ｈ），７．０２－６．９３（ｍ，１　Ｈ），３．９９（ｓ，３　Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，６　Ｈ）。

【０３５８】

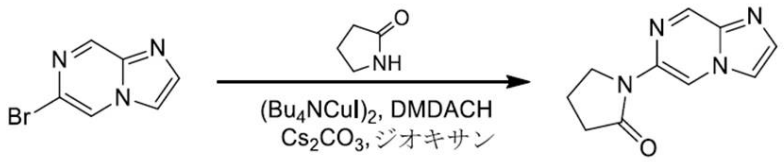
【化２１９】



中間体Ｌ、１－（３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピロリジン－２－オン

工程Ａ．１－（イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピロリジン－２－オン

【化２２０】

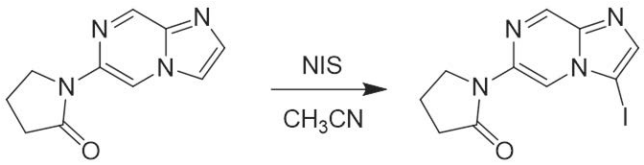


ジオキサン（７０ｍＬ）中の６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（５．００ｇ、２５．３ｍｍｏｌ）、ピロリジン－２－オン（２．５８ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２４．７ｇ、７５．８ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３．５９ｇ、２５．４ｍｍｏｌ）、及びビス［（ヨウ化テトラブチルアンモニウム）ヨウ化銅（Ｉ）］（１．４１ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素でパージし、次いで、窒素雰囲気下、１２０℃で２時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～８０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD），δ　９．３１－９．４１（ｍ，１Ｈ），８．８２－８．９１（ｍ，１　Ｈ），８．０３－８．１１（ｍ，１　Ｈ），７．８０（ｄ，１　Ｈ），４．１１－４．２０（ｍ，２　Ｈ），２．６７（ｔ，２　Ｈ），２．１７－２．２４（ｍ，２　Ｈ）。

【０３５９】

工程Ｂ．１－（３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピロリジン－２－オン

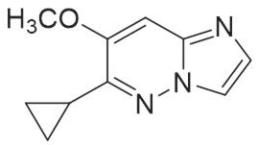
【化２２１】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中の１－（イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピロリジン－２－オン（０．６８０ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（０．７５７ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで濾過し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）ですすぎ、減圧下で乾燥させて、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．３６－９．３５（ｓ，１　Ｈ），８．８０（ｓ，１　Ｈ），７．８９（ｓ，１　Ｈ），４．２１－４．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），２．７２－２．７０（ｍ，２　Ｈ），２．２４－２．２０（ｍ，２　Ｈ）。

【０３６０】

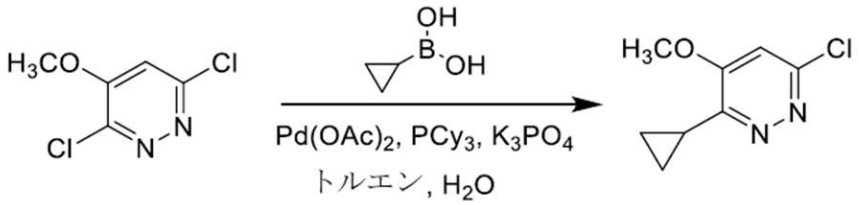
【化２２２】



中間体Ｍ、６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン

工程Ａ．６－クロロ－３－シクロプロピル－４－メトキシピリダジン

【化２２３】

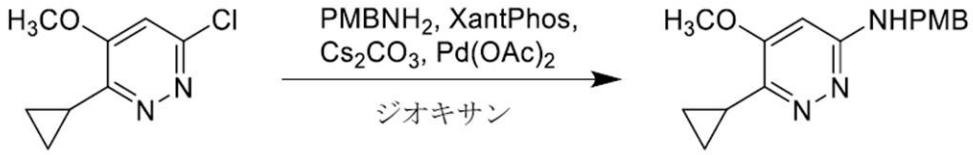


トルエン（１００ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の３，６－ジクロロ－４－メトキシ－ピリダジン（１０．００ｇ、５５．８６ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（７．２０ｇ、８３．８ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（３５．５７ｇ、１６７．６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１．２５ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）、及びトリシクロヘキシルホスフィン（２．３５ｇ、８．３８ｍｍｏｌ、２．７２ｍＬ）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×８０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～２０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　６．６９（ｓ，１　Ｈ），３．８７（ｓ，３　Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１　Ｈ），１．２２－１．１７（ｍ，２　Ｈ），１．０７－０．９６（ｍ，２　Ｈ）。

【０３６１】

工程Ｂ．６－シクロプロピル－５－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミン

【化２２４】



ジオキサン（５０ｍＬ）中の６－クロロ－３－シクロプロピル－４－メトキシ－ピリダジン（４．００ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）メタンアミン（８．９２ｇ、６５．０ｍｍｏｌ、８．４１ｍＬ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン（１．８８ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．７３０ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２１．１８ｇ、６５．００ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、窒素雰囲気下、１２０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～３０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６２】

工程Ｃ．６－シクロプロピル－５－メトキシピリダジン－３－アミン

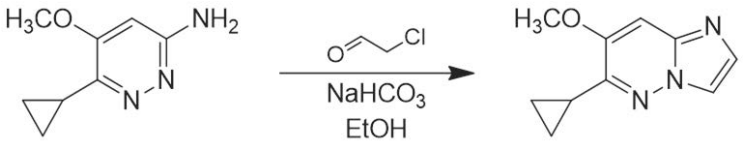
【化２２５】

トリフルオロ酢酸（３０ｍＬ）中の６－シクロプロピル－５－メトキシ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリダジン－３－アミン（３．００ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。メタノールを添加し、固体の沈殿を引き起こした。得られた混合物を濾過し、母液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６３】

工程Ｄ．６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン

【化２２６】

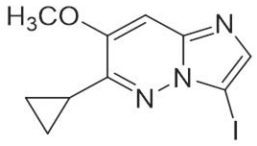


エタノール（２ｍＬ）中の６－シクロプロピル－５－メトキシ－ピリダジン－３－アミン（１．００ｇ、６．０５ｍｍｏｌ）及び２－クロロアセトアルデヒド（４．７５ｇ、６０．５ｍｍｏｌ、３．８９ｍＬ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（１．０２ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で４時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～５０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．６４－７．５２（ｍ，１　Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，１　Ｈ），７．０２（ｓ，１　Ｈ），３．８８（ｓ，３　Ｈ），

２．４４－２．１９（ｍ，１　Ｈ），１．１０－１．０２（ｍ，２　Ｈ），１．００－０．９２（ｍ，２　Ｈ）。

【０３６４】

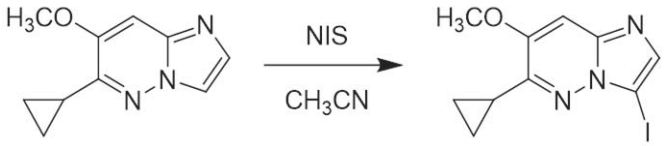
【化２２７】



中間体Ｎ、６－シクロプロピル－３－ヨード－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン

工程Ａ．６－シクロプロピル－３－ヨード－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン

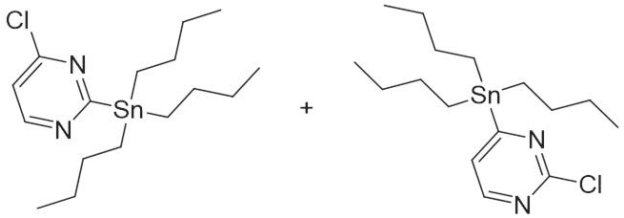
【化２２８】



アセトニトリル（５ｍＬ）中の６－シクロプロピル－７－メトキシ－イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（０．４５０ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１．０７ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温までゆっくりと加温しながら３時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を酢酸エチル（２×５ｍＬ）で粉砕して、混合物を得て、これを濾過し、減圧下で乾燥させて、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５８（ｓ，１　Ｈ），７．４４（ｓ，１　Ｈ），３．９６（ｓ，１　Ｈ），２．９０－２．７１（　ｍ，１　Ｈ），１．０８－１．０６（　ｍ，４　Ｈ）。

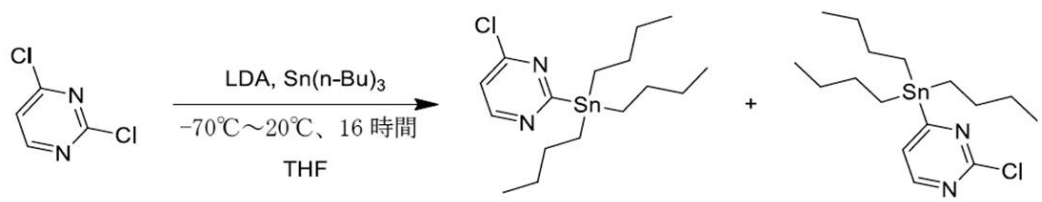
【０３６５】

【化２２９】



中間体Ｏ、４－クロロ－２－（トリブチルスタンニル）ピリミジン、及び中間体Ｐ、２－クロロ－４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン

【化２３０】



テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中のリチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン中２．０Ｍ、２５．１７ｍＬ）の冷却された０℃の溶液に、トリブチルスタンナン（１１．６８ｇ、４０．２７ｍｍｏｌ、１０．６２ｍＬ）を添加した。得られた反応物を０

℃で３０分間撹拌し、次いで、－７０℃まで冷却した。次いで、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン（５．００ｇ、３３．６ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応物を－７０℃で４時間撹拌し、次いで、室温まで加温し、更に１２時間撹拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）の添加によって反応物をクエンチした。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、酢酸エチル（３×６０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１０％酢酸エチル）によって精製して、生成物を得て、これをＨＰＬＣ（Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８カラム、１０ミクロン、２５０×７０ｍｍ、水性の１０ｍＭ重炭酸アンモニウム中の５～１０％アセトニトリル）によって更に精製して、表題化合物を得た。

【０３６６】

４－クロロ－２－（トリブチルスタンニル）ピリミジン：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４６（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．１４－７．００（ｍ，１　Ｈ），１．６２－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，６　Ｈ），１．２０－１．０４（ｍ，６　Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，９　Ｈ）。

【０３６７】

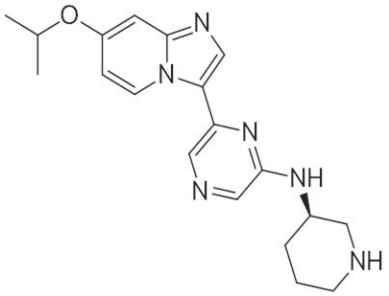
２－クロロ－４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１　Ｈ），１．６３－１．４４（ｍ，６　Ｈ），１．３８（ｂｒ　ｓ，６　Ｈ），１．２２－１．０７（ｍ，６　Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，９　Ｈ）。

【０３６８】

実施例２

例示的な合成手順番号２（化合物１～２４）

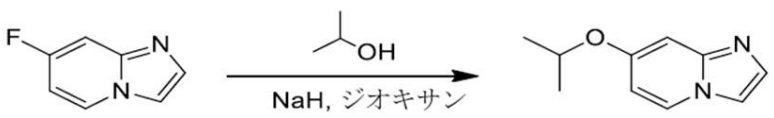
【化２３１】



化合物１、６－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］ピラジン－２－アミン

工程Ａ．７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２３２】



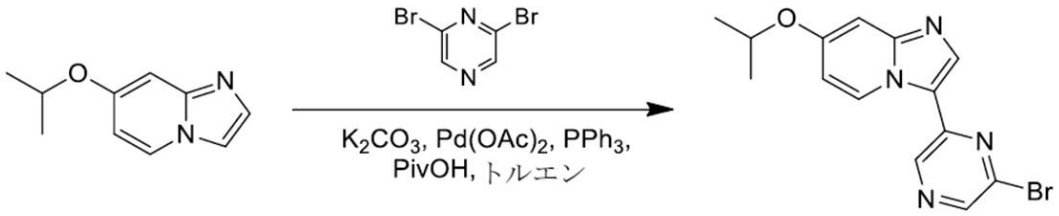
ジオキサン（５０ｍＬ）中のプロパン－２－オール（２２．０７ｇ、３６７．３ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、水素化ナトリウム（７．３５ｇ、１８３．６５ｍｍｏｌ、純度６０％）を添加した。得られた反応物を、室温まで加温しながら１時間撹拌した。次いで、ジオキサン（５０ｍＬ）中の７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５．００ｇ、３６．７ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。得られた混合物を８０℃まで加温し、

４．５時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　８．２０（ｄ，Ｊ　＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．５９（ｓ，１　Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ　＝１．３Ｈｚ，１　Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ　＝２．３Ｈｚ，１　Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ　＝７．４，２．４Ｈｚ，１　Ｈ），４．６５（ｓｐｔ，Ｊ　＝６．０Ｈｚ，１　Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６　Ｈ）。

【０３６９】

工程Ｂ．３－（６－ブロモピラジン－２－イル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２３３】

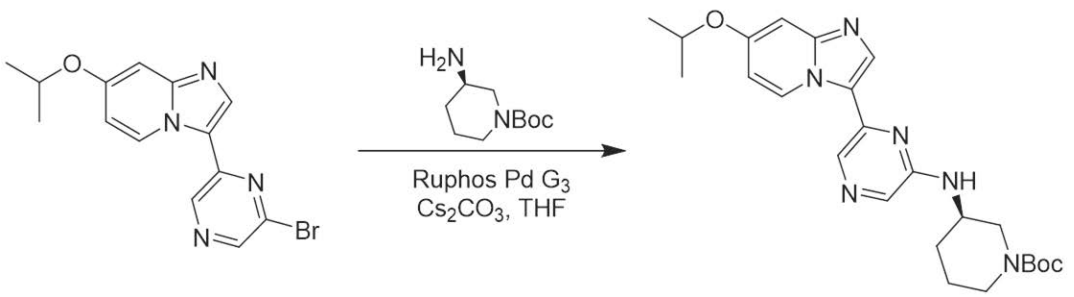


トルエン（５０ｍＬ）中の７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１．００ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）、２，６－ジブロモピラジン（２．７０ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチルプロパン酸（０．１７４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ、０．１９６ｍＬ）、トリフェニルホスフィン（０．２２３ｇ、０．８５１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．３５ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）、及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１２７ｇ、０．５６７ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージし、次いで、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～５０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１　Ｈ），８．４４（ｓ，１　Ｈ），８．３６－８．２８（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１　Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝２．６，７．７Ｈｚ，１　Ｈ），４．７６（ｍ，１　Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６　Ｈ）。

【０３７０】

工程Ｃ．（３Ｒ）－３－［［６－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２３４】



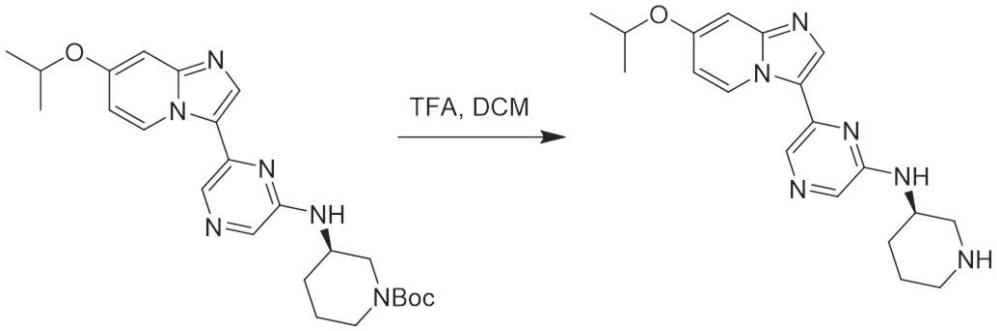
テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の３－（６－ブロモピラジン－２－イル）－７－イソ

プロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．０５０ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）、（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０３０ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．０１３ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（０．１４７ｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージした。次いで、得られた反応混合物を窒素雰囲気下、８０℃で２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７１】

工程Ｄ．（Ｒ）－６－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン

【化２３５】



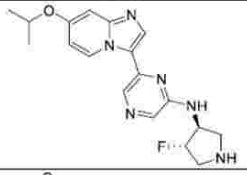
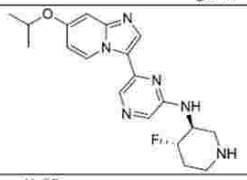
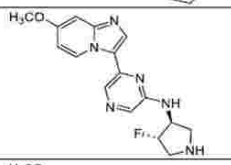
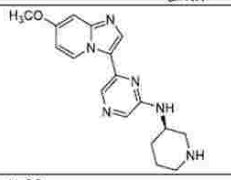
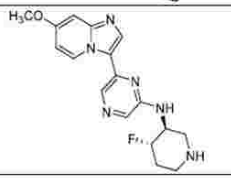
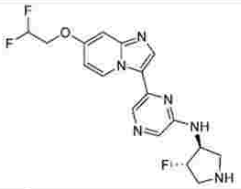
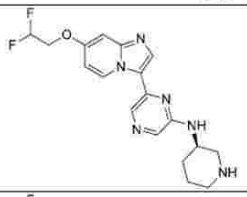
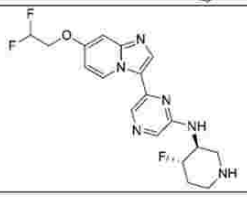
ジクロロメタン（３ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－［［６－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０５０ｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．０４％トリフルオロ酢酸を含有する水中１～３０％アセトニトリル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．５８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１　Ｈ），８．４５（ｓ，１　Ｈ），８．３１（ｓ，１　Ｈ），８．０１（ｓ，１　Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．７Ｈｚ，１　Ｈ），４．９８－４．９３（ｍ，１　Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，１　Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１２．４Ｈｚ，１　Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，１　Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，２　Ｈ），２．２７－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，１　Ｈ），１．７７（ｍ，１　Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６　Ｈ）。

【０３７２】

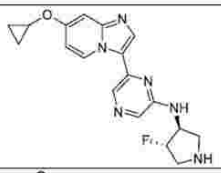
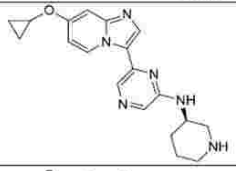
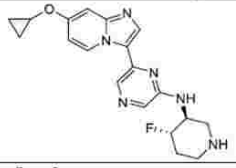
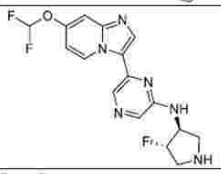
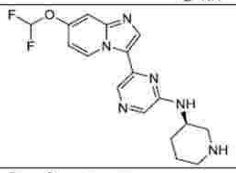
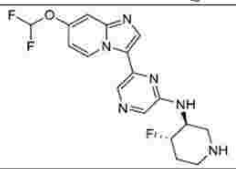
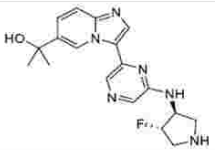
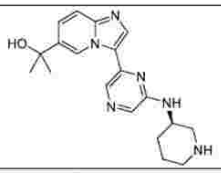
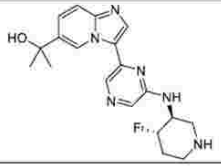
表１の化合物を全て、実施例２、並びに中間体Ｂ、Ｄ、Ｆ、Ｈ、Ｊ、及びＭの調製に記載される合成手順を使用して調製した。

【表１－１】

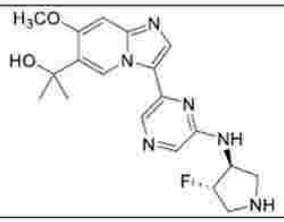
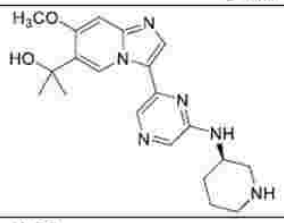
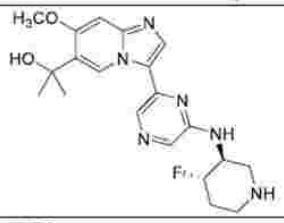
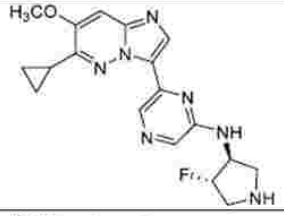
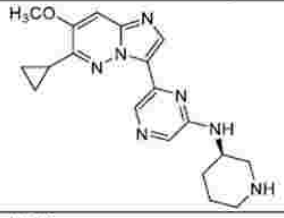
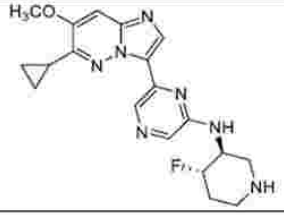
表１．　実施例２に従って調製された追加の化合物。

化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
2		Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－６－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３５６．２
3		Ｎ－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－３－ピペリジル］－６－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３７１．０
4		Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－６－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３２９．１
5		（Ｒ）－６－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３２５．１
6		Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）－６－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３４３．１
7		６－（７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－３，５－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピリジン－２－アミン	３７９．０
8		（Ｒ）－６－（７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３７５．１
9		６－（７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３９３．１

【表１－２】

１０		６－（７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３５５．１
１１		（Ｒ）－６－（７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３５１．１
１２		６－（７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３６９．１
１３		６－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３６５．０
１４		（Ｒ）－６－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３６１．０
１５		６－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３７９．０
１６		２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３５７．１
１７		（Ｒ）－２－（３－（６－（ピペリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３５３．１
１８		２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３７１．２

【表１－３】

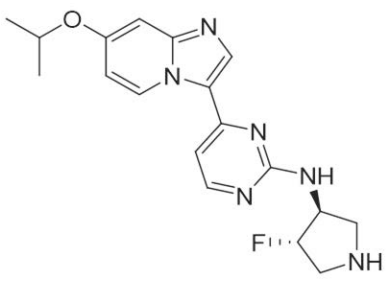
１９		２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３８７．１
２０		（Ｒ）－２－（７－メトキシ－３－（６－（ピペリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３８３．１
２１		２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４０１．１
２２		６－（６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３７０．２
２３		（Ｒ）－６－（６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３６６．２
２４		６－（６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピラジン－２－アミン	３８４．２

【０３７３】

実施例３

例示的な合成手順番号３（化合物２５～５１）

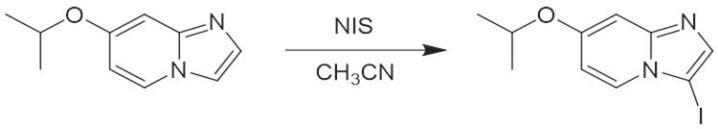
【化２３６】



化合物２５、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－４－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン

工程Ａ．３－ヨード－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２３７】

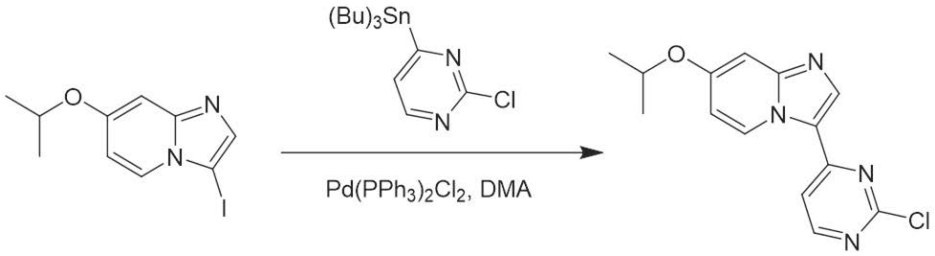


アセトニトリル（１０ｍＬ）中の７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１．００ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１．４０ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を、室温まで加温しながら２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．４９（ｓ，１　Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１　Ｈ），６．７９－６．６６（ｍ，１　Ｈ），４．７９－４．６８（ｍ，１　Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６　Ｈ）。

【０３７４】

工程Ｂ．３－（２－クロロピリミジン－４－イル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２３８】

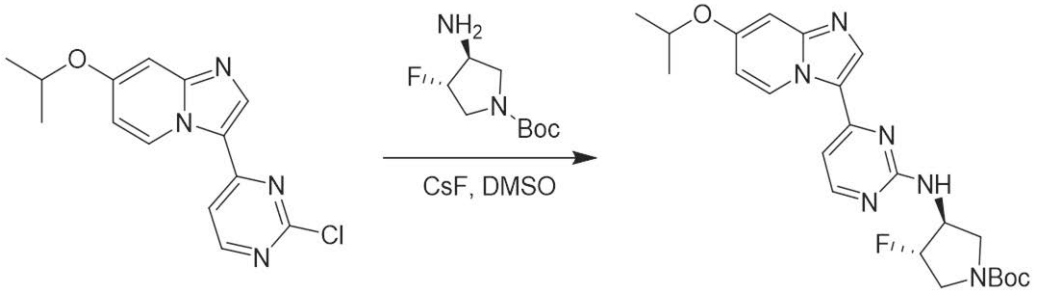


Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３ｍＬ）中の２－クロロ－４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（中間体Ｐ、０．４０１ｇ、０．９９３ｍｍｏｌ）及び３－ヨード－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．２００ｇ、０．６６２ｍｍｏｌ）の混合物に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．０２３ｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を窒素でパージし、次いで、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、水（２×３ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で逐次的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～６０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７５】

工程Ｃ．（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［４－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２３９】

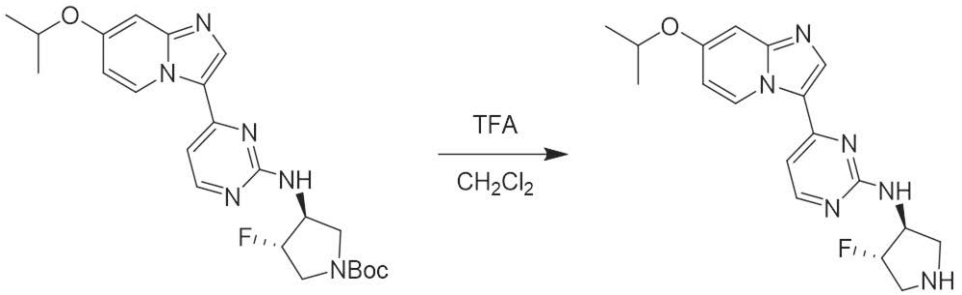


ジメチルスルホキシド（１ｍＬ）中の３－（２－クロロピリミジン－４－イル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．０５０ｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－フルオロ－ピロリドン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０３５ｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化セシウム（０．０７９ｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を８０℃で３時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７６】

工程Ｄ．Ｎ－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル］－４－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン

【化２４０】



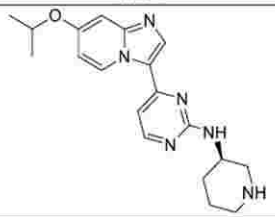
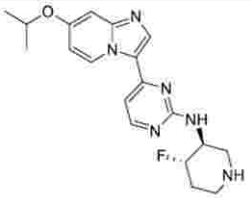
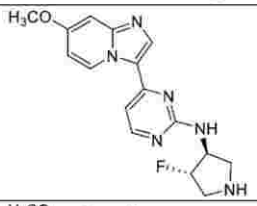
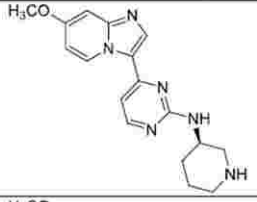
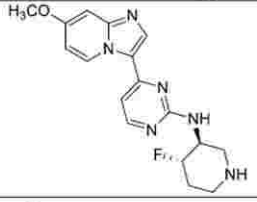
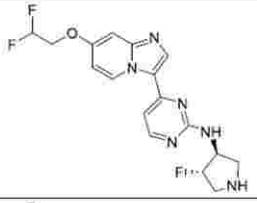
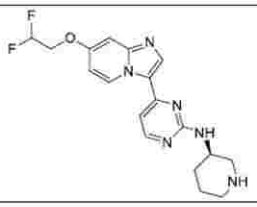
ジクロロメタン（３ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［４－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０６０ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ、６．７５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、３ミクロン、８０×３０ｍｍ、０．０４％ＴＦＡを含有する水中２０～４５％アセトニトリル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　１０．２１－１０．１０（ｍ，１　Ｈ），８．７０（ｓ，１　Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．０６（ｍ，１　Ｈ），５．５４－５．３４（ｍ，１　Ｈ），４．９６－４．９２（ｍ，１　Ｈ），４．８６－４．７６（ｍ，１　Ｈ），３．９１－３．８２（ｍ，１　Ｈ），３．８１－３．７３（ｍ，１　Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，２　Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，６　Ｈ）。

【０３７７】

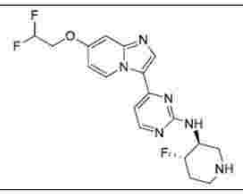
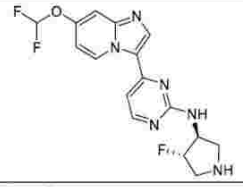
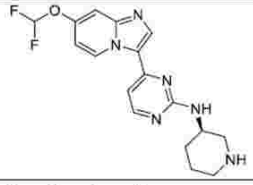
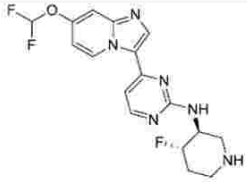
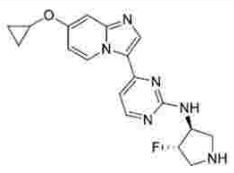
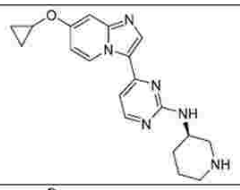
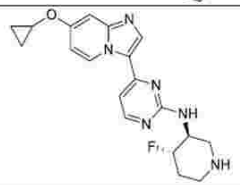
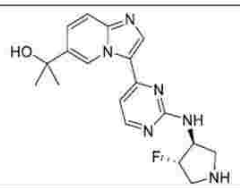
表２の化合物を全て、実施例３、並びに中間体Ａ、Ｃ、Ｅ、Ｇ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｎ、及びＰの調製に記載される合成手順を使用して調製した。

【表２－１】

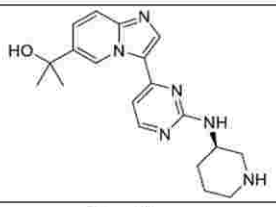
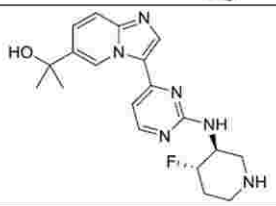
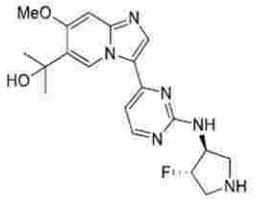
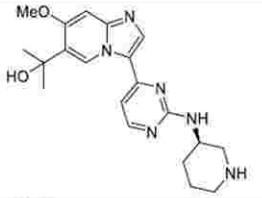
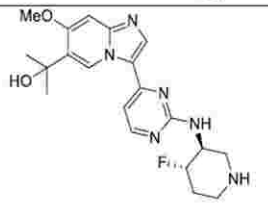
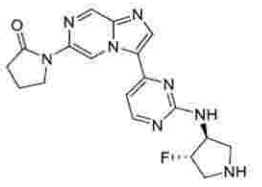
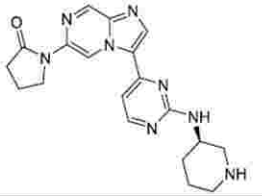
表２．　実施例３に従って調製された追加の化合物。

化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
２６		（Ｒ）－４－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３５３．２
２７		Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３７１．２
２８		Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－４－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３２９．０
２９		（Ｒ）－４－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３２５．１
３０		Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３４３．１
３１		４－（７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３７９．０
３２		（Ｒ）－４－（７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３７５．１

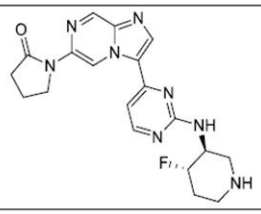
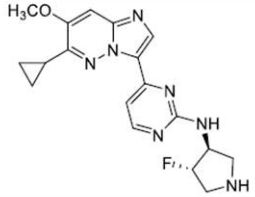
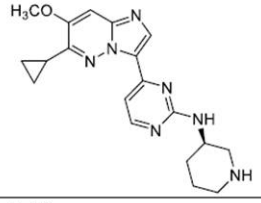
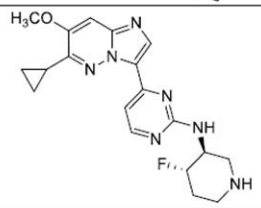
【表２－２】

３３		４－（７－（２，２－ジフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３９３．０
３４		４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３６５．１
３５		（Ｒ）－４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３６１．１
３６		４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３７９．０
３７		４－（７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３５５．０
３８		（Ｒ）－４－（７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３５１．１
３９		４－（７－シクロプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３６９．０
４０		２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３５７．２

【表２－３】

４１		（Ｒ）－２－（３－（２－（ピペリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３５３．２
４２		２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３７１．２
４３		２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３８７．１
４４		（Ｒ）－２－（７－メトキシ－３－（２－（ピペリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	３８３．１
４５		２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４０１．２
４６		１－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピロリジン－２－オン	３８３．１
４７		（Ｒ）－１－（３－（２－（ピペリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピロリジン－２－オン	３７９．１

【表２－４】

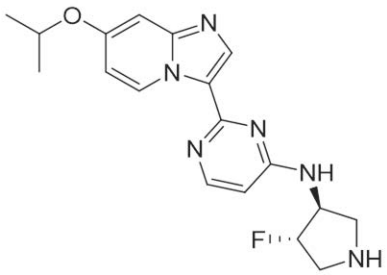
４８		１－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピロリジン－２－オン	３９７．１
４９		４－（６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３７０．２
５０		（Ｒ）－４－（６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３６６．１
５１		４－（６－シクロプロピル－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン	３８４．２

【０３７８】

実施例４

例示的な合成手順番号４（化合物５２～５４）

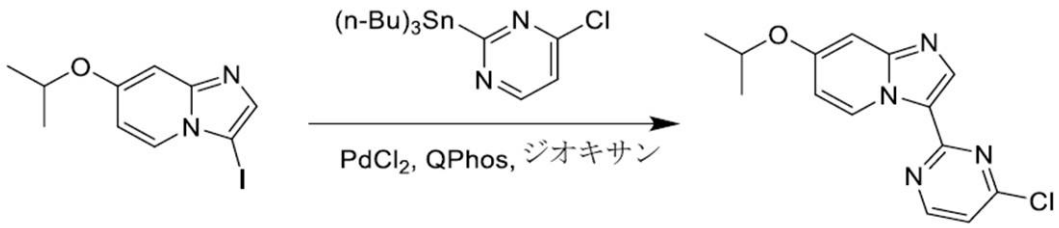
【化２４１】



化合物５２、Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－２－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン

工程Ａ．３－（４－クロロピリミジン－２－イル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２４２】



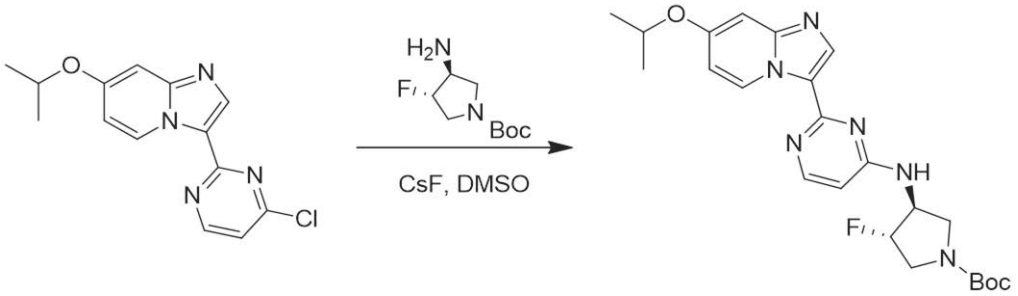
ジオキサン（５．０ｍＬ）中の３－ヨード－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－

ａ］ピリジン（０．１００ｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）及びトリブチル－（４－クロロピリミジン－２－イル）スタンナン（中間体Ｏ、０．２００ｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化パラジウム（０．００６ｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）及びＱＰｈｏｓ（１，２，３，４，５－ペンタフェニル－１’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン、０．０２４ｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を窒素でパージし、次いで、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～５０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２８９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７９】

工程Ｂ．５－メトキシ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－６－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン

【化２４３】

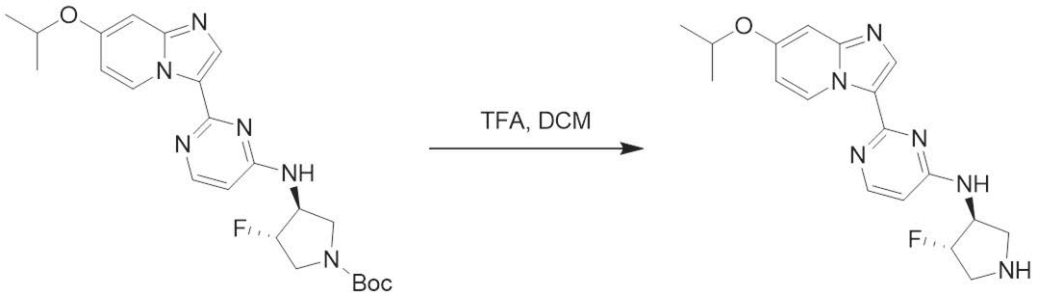


ジメチルスルホキシド（１．０ｍＬ）中の３－（４－クロロピリミジン－２－イル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．０３０ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－フルオロ－ピロリドン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０２１ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化セシウム（０．０４７ｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を８０℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８０】

工程Ｃ．Ｎ－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル］－２－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン

【化２４４】



ジクロロメタン（２．０ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［２－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル］アミノ］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０３０ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得ら

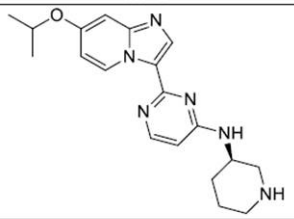
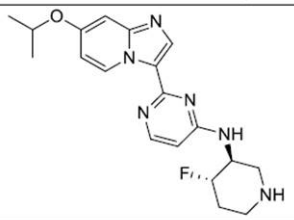
れた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、３ミクロン、８０×３０ｍｍ、０．０４％ＴＦＡを含有する水中２０～５０％アセトニトリル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　１０．１２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１　Ｈ），８．５３（ｓ，１　Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．７Ｈｚ，１　Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１　Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１　Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１　Ｈ），５．０１－４．９１（ｍ，２　Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１２．８Ｈｚ，１　Ｈ），３．８３－３．６９（ｍ，１　Ｈ），３．７２－３．５２（ｍ，２　Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６　Ｈ）。

【０３８１】

表３の化合物を全て、実施例４、並びに中間体Ｏの調製に記載される合成手順を使用して調製した。

【表３】

表３．　実施例４に従って調製された追加の化合物。

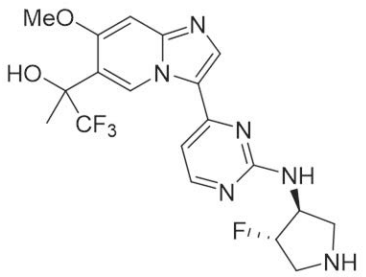
化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
５３		（Ｒ）－２－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン	３５３．２
５４		Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）－２－（７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン	３７１．２

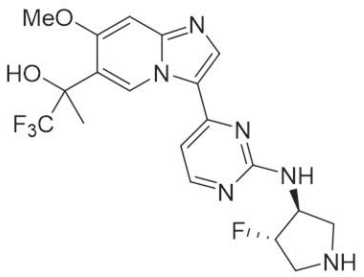
【０３８２】

実施例５

例示的な合成手順番号５（化合物５５～６０）

【化２４５】

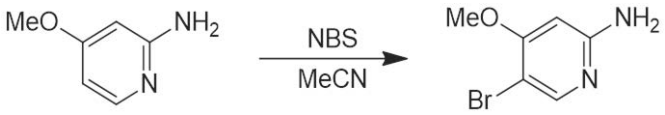




化合物５５及び５６、１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

工程Ａ．５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン

【化２４６】

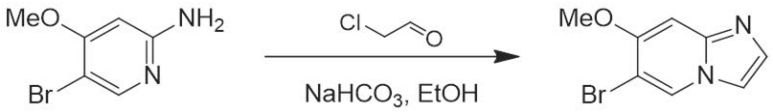


アセトニトリル（８００ｍＬ）中の４－メトキシピリジン－２－アミン（５０．０ｇ、４０３ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（７１．６９ｇ、４０２．８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温まで加温しながら２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３０８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．８２（ｓ，１　Ｈ），６．２１（ｓ，１　Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，３Ｈ）。

【０３８３】

工程Ｂ．６－ブロモ－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２４７】

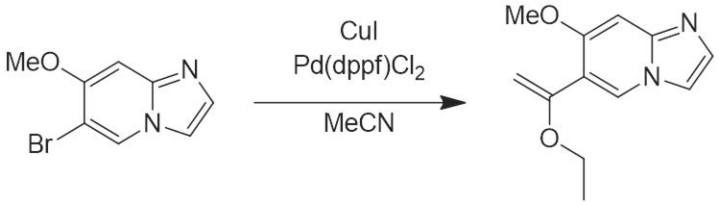


エタノール（３００ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メトキシ－ピリジン－２－アミン（２０．０ｇ、９８．５ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロアセトアルデヒド（５７．９９ｇ、２９５．５ｍｍｏｌ、４７．５４ｍＬ、純度４０％）及び重炭酸ナトリウム（１６．６ｇ、１９７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で５時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６３－８．５８（ｍ，１　Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１　Ｈ），７．４３－７．４１（ｍ，１　Ｈ），６．９３－６．８７（ｍ，１　Ｈ），３．９８－３．９１（ｍ，３　Ｈ）。

【０３８４】

工程Ｃ．６－（１－エトキシビニル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【化２４８】



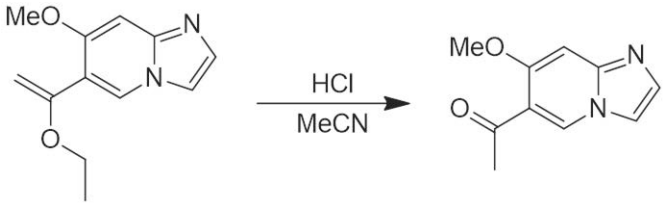
アセトニトリル（３０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１０．０ｇ、４４．０ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（２３．８６ｇ、６６．０６ｍｍｏｌ、２２．３０ｍＬ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３．２２ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）、及びヨウ化銅（Ｉ）（１．２６ｇ、６．６１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージし、次いで、８０℃で１６時間加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却した。塩酸（１．０Ｍ、４４．０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を１時間撹拌した。次いで、２０％フッ化カリウム水溶液（１５０ｍＬ）の添加によって反応物をクエンチし、酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得ら

れた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２１９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８５】

工程Ｄ．１－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）エタノン

【化２４９】

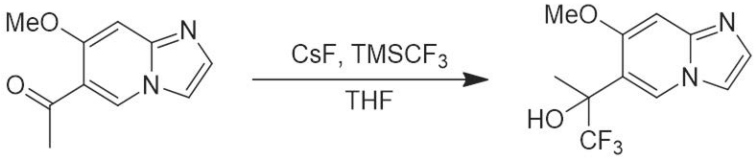


アセトニトリル（６０ｍＬ）中の６－（１－エトキシビニル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（６．００ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸（２．０Ｍ、６．８７ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で洗浄し、濾過した。収集した固体を水（２０ｍＬ）で希釈し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加によってｐＨ約８に塩基性化し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．８１（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），７．８１（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），６．９５（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），４．０３－３．９８（ｍ，３　Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３　Ｈ）。

【０３８６】

工程Ｅ．１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

【化２５０】

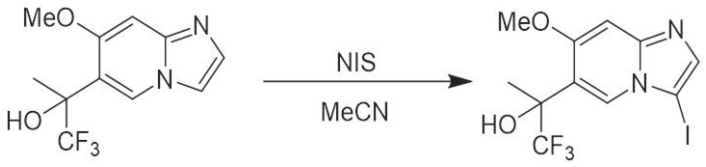


テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の１－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）エタノン（２．３０ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）及びフッ化セシウム（５．５１ｇ、３６．３ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ）の冷却された０℃の溶液に、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（４．３０ｇ、３０．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を室温で２時間撹拌し、次いで、０℃まで冷却した。次いで、塩酸（２．０Ｍ、１．３１ｍＬ）を添加し、反応物を室温まで加温しながら更に８時間撹拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを水（３０ｍＬ）で希釈し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液の添加によってｐＨ約８に塩基性化し、酢酸エチル（５×２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８７】

工程Ｆ．１，１，１－トリフルオロ－２－（３－ヨード－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール

【化２５１】

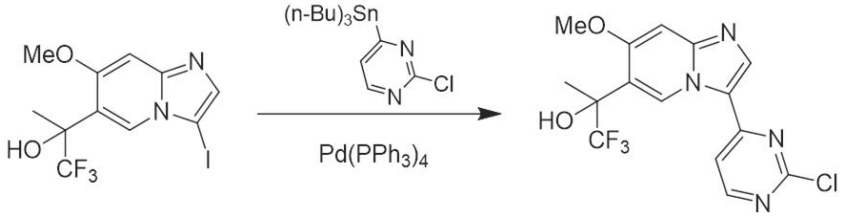


アセトニトリル（４ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール（０．２８０ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（０．２６６ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３８６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６１（ｓ，１　Ｈ），７．５６（ｓ，１　Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３　Ｈ），１．９２（ｓ，３　Ｈ）。

【０３８８】

工程Ｇ．２－（３－（２－クロロピリミジン－４－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

【化２５２】

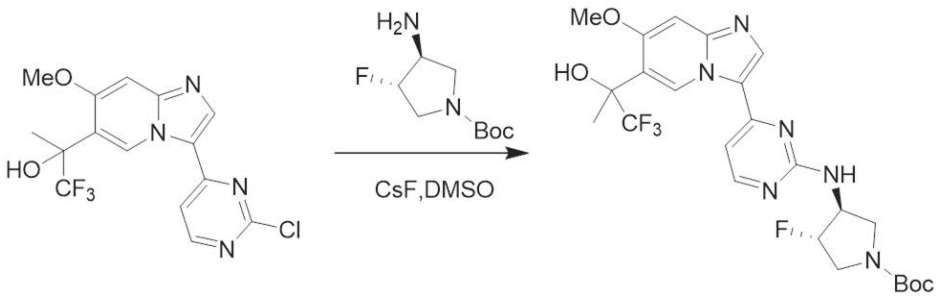


ジオキサン（３．０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－（３－ヨード－７－メトキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール（０．２５０ｇ、０．６４７ｍｍｏｌ）、トリブチル－（２－クロロピリミジン－４－イル）スタンナン（０．３９２ｇ、０．９７１ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０３３ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージした。得られた反応混合物を１１０℃で１６時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製し、生成物を得て、これをＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．０４％塩酸を含有する水中１～３５％アセトニトリル）によって更に精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８９】

工程Ｈ．（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－４－（（４－（７－メトキシ－６－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化２５３】

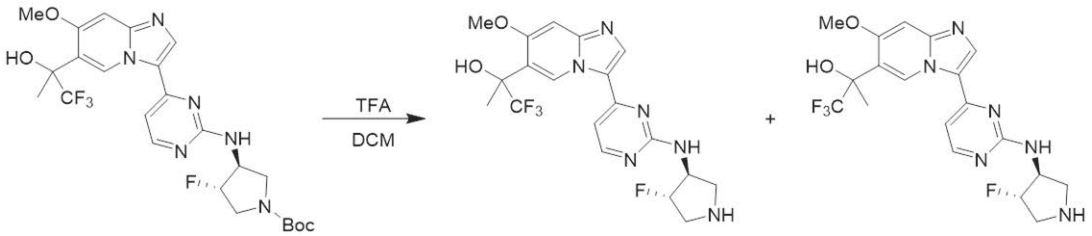


ジメチルスルホキシド（１．０ｍＬ）中の２－［３－（２－クロロピリミジン－４－イル）－７－メトキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オール（０．０５０ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０３５ｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）及びフッ化セシウム（０．０６１ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ、０．０１５ｍＬ）の混合物を、８０℃で１６時間加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４１．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３９０】

工程Ｉ．１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

【化２５４】



ジクロロメタン（２．０ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－３－［［４－［７－メトキシ－６－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル］ピリミジン－２－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０５０ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．０４％トリフルオロ酢酸を含有する水中１～２７％アセトニトリル）によって精製して、生成物を得て、これをＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．０４％トリフルオロ酢酸を含有する水中１５～４５％アセトニトリル）によって更に精製して、表題化合物を未知の絶対配置のジアステレオマーとして得た。高速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４１．１［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　１０．５９－１０．４８（ｍ，１　Ｈ），８．３８（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１　Ｈ），７．２１－７．０２（ｍ，２　Ｈ），４．６２（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），４．３９－４．２５（ｍ，１　Ｈ），４．０１（ｓ，３　Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，１　Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１　Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，１　Ｈ），２．４８－２．３５（ｍ，１　Ｈ），２

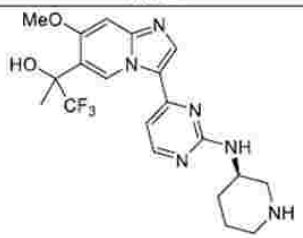
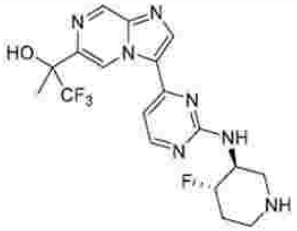
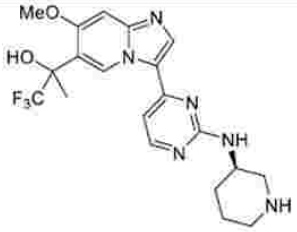
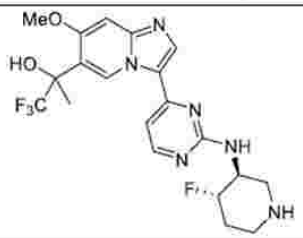
．３０－２．１９（ｍ，１　Ｈ），２．０１（ｓ，３　Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，１　Ｈ）。低速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　１０．３６（ｓ，１　Ｈ），８．２９（ｓ，１　Ｈ），８．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１　Ｈ），７．０９（ｓ，１　Ｈ），５．２０－５．０５（ｍ，１　Ｈ），４．７４（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），３．９８（ｓ，３　Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，１　Ｈ），３．２２（ｓ，１　Ｈ），３．１６（ｓ，１　Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１１．８Ｈｚ，１　Ｈ），１．９６（ｓ，３　Ｈ）。

【０３９１】

表４の化合物を全て、実施例５に記載される合成手順を使用して調製した。

【表４】

表４．　実施例５に従って調製された追加の化合物。

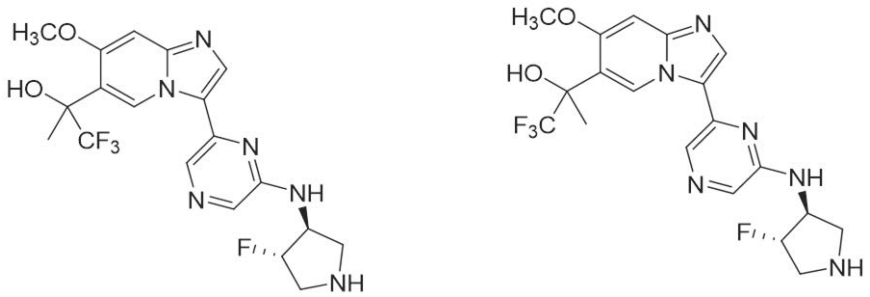
化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
５７		高速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシ－３－（２－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４３７．１
５８		高速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オール	４５５．１
５９		低速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシ－３－（２－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４３７．１
６０		低速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オール	４５５．１

【０３９２】

実施例６

例示的な合成手順番号６（化合物６１～６６）

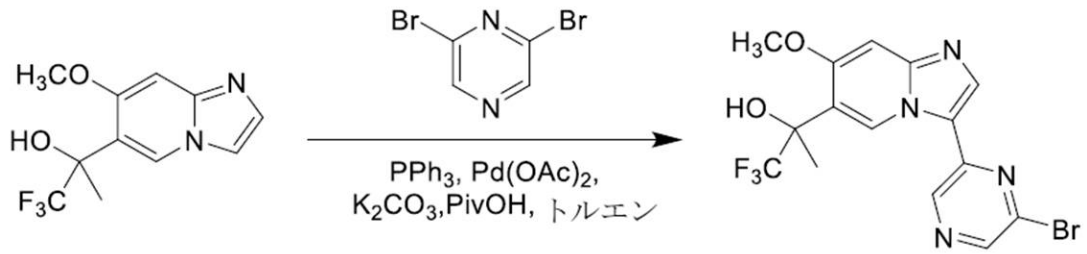
【化２５５】



化合物６１及び６２、１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

工程Ａ．２－（３－（６－ブロモピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

【化２５６】

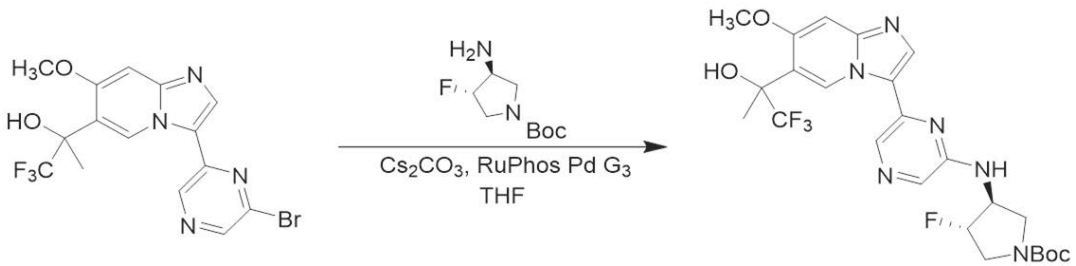


トルエン（８．０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール（０．２００ｇ、０．７６９ｍｍｏｌ）、２，６－ジブロモピラジン（０．５４９ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．０３０ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０１７ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチルプロパン酸（０．０２４ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、０．０２６ｍＬ）、及び炭酸カリウム（０．３１９ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージし、次いで、１００℃で１８時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４１７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９３】

工程Ｇ．（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－４－（（６－（７－メトキシ－６－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化２５７】



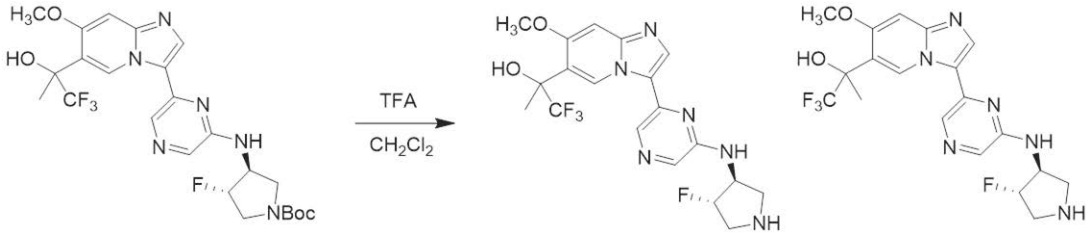
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－（３－（６－ブロモピラジン－２－イル）－７

－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（０．０５０ｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－フルオロ－ピロリジン－１－カルボキシレート（０．０４９ｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；［１－（２－ジフェニルホスファニル－１－ナフチル）－２－ナフチル］－ジフェニル－ホスファン（０．０１２ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（０．００７ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（０．１１７ｇ、０．３６０ｍｍｏｌ）を脱気し、窒素でパージし、次いで、８０℃で２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５４１．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３９４】

工程Ｈ．１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

【化２５８】



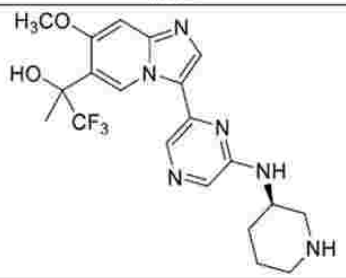
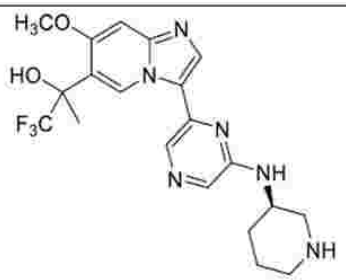
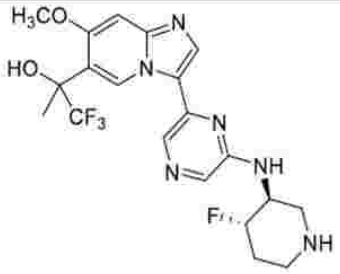
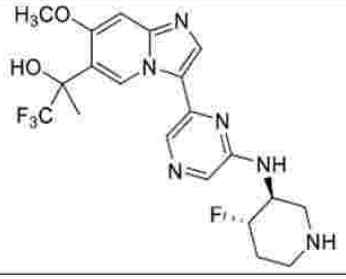
ジクロロメタン（１．０ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－４－（（６－（７－メトキシ－６－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．０６０ｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．０４％ＴＦＡを含有する水中１５～３５％アセトニトリル）によって精製して、表題化合物を未知の絶対配置のジアステレオマーとして得た。高速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４１．１［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　１０．４２（ｓ，１　Ｈ），８．６３（ｓ，１　Ｈ），８．５０（ｓ，１　Ｈ），８．０７（ｓ，１　Ｈ），７．４４（ｓ，１　Ｈ），５．６１－５．４３（ｍ，１　Ｈ），４．９８－４．９３（ｍ，１　Ｈ），４．１４（ｓ，３　Ｈ），４．０２－３．８３（ｍ，２　Ｈ），３．８１－３．７１（ｍ，２　Ｈ），２．００（ｓ，３　Ｈ）。低速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４４１．１［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　８．８７（ｓ，１　Ｈ），７．２４（ｓ，１　Ｈ），７．１３（ｓ，１　Ｈ），６．７８（ｓ，１　Ｈ），６．１１（ｓ，１　Ｈ），４．２０－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．６，１２．４Ｈｚ，１　Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，１　Ｈ），２．５４－２．４０（ｍ，２　Ｈ），２．３４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１　Ｈ），０．６９（ｓ，３　Ｈ）。

【０３９５】

表５の化合物を全て、実施例６に記載される合成手順を使用して調製した。

【表５】

表５．　実施例６に従って調製された追加の化合物。

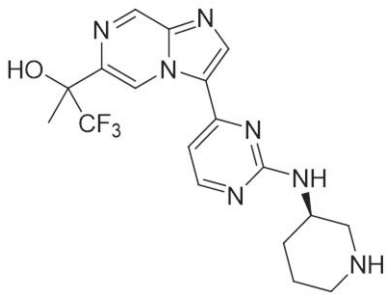
化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
６３		高速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシ－３－（６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４３７．４
６４		低速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシ－３－（６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４３７．４
６５		高速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４５５．４
６６		低速溶出ジアステレオマー：１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）プロパン－２－オール	４５５．４

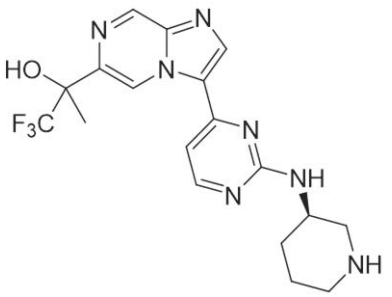
【０３９６】

実施例７

例示的な合成手順番号７（化合物６７～７２）

【化２５９】

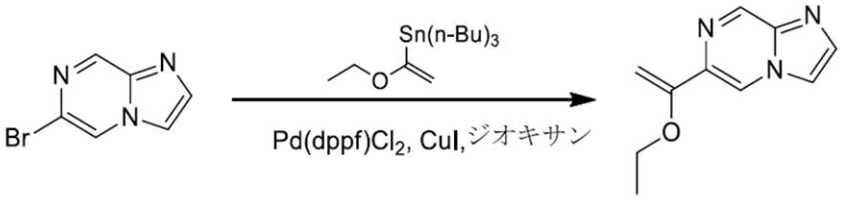




化合物６７及び６８、１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

工程Ａ．６－（１－エトキシビニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン

【化２６０】

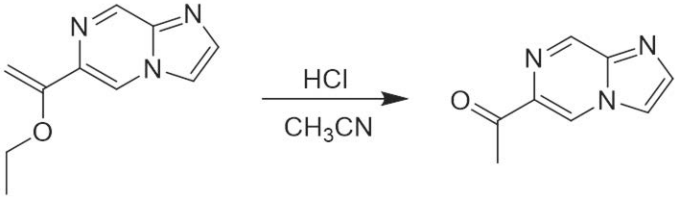


ジオキサン（２００ｍＬ）中の６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（１５．００ｇ、７５．７５ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（４１．０４ｇ、１１３．６ｍｍｏｌ、３８．３５ｍＬ）、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５．５４ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）、及びヨウ化銅（Ｉ）（１．４４ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でパージし、次いで、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、飽和フッ化カリウム水溶液（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～６０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．９２（ｓ，１　Ｈ），８．６８（ｓ，１　Ｈ），８．０３（ｓ，１　Ｈ），７．７６（ｓ，１　Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１　Ｈ），４．０２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２　Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３　Ｈ）。

【０３９７】

工程Ｂ．１－（イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）エタノン

【化２６１】

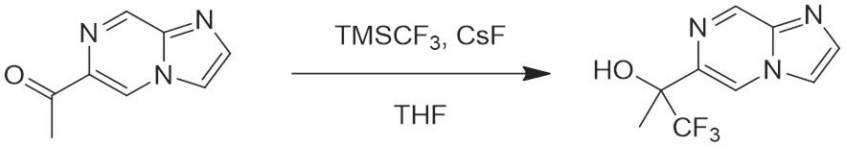


アセトニトリル（３０ｍＬ）中の６－（１－エトキシビニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（５．６０ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸（２．０Ｍ、８３．９３ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で２時間撹拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～５０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　９．２１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１　Ｈ），９．０６（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．２０（ｓ，１　Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１　Ｈ），２．７４－２．７０（ｍ，３　Ｈ）。

【０３９８】

工程Ｃ．１，１，１－トリフルオロ－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オール

【化２６２】

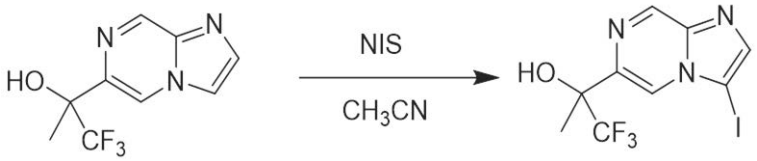


テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の１－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イルエタノン（１．７０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化セシウム（４．８１ｇ、３１．７ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ）及びトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（７．５０ｇ、５２．７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を室温で２時間撹拌し、次いで、水（１５ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～４０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．９８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１　Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１　Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３　Ｈ）。

【０３９９】

工程Ｄ．１，１，１－トリフルオロ－２－（３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オール

【化２６３】

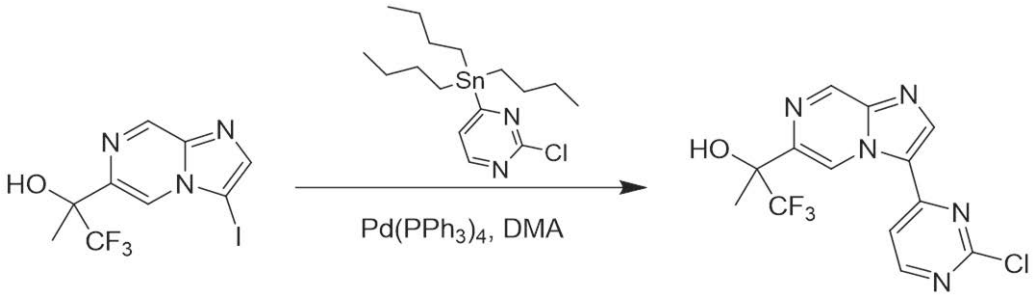


アセトニトリル（２０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル－プロパン－２－オール（０．８００ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（１．５６ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を室温で１０時間撹拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、減圧下で乾燥させて、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５７．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．９１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．９４（ｓ，１　Ｈ），１．８４（ｓ，３　Ｈ）。

【０４００】

工程Ｅ．２－（３－（２－クロロピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

【化２６４】



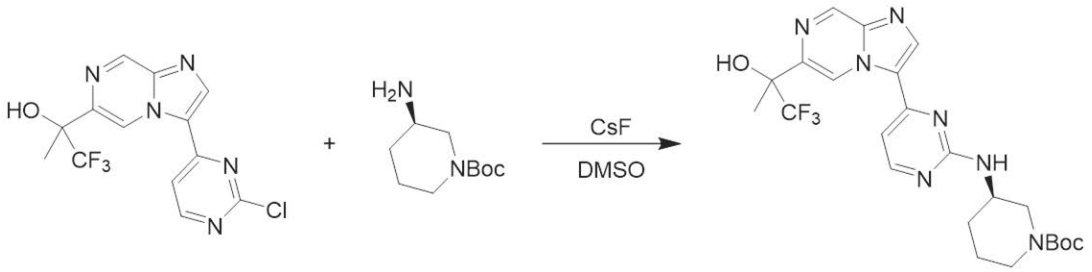
Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３．０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－（３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オール（０．０５０ｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）、トリブチル－（２－クロロピリミジン－４－イル）スタンナン（０．０８５ｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１０ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージし、次いで、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽

和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３４３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０１】

工程Ｆ．（３Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（６－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２６５】

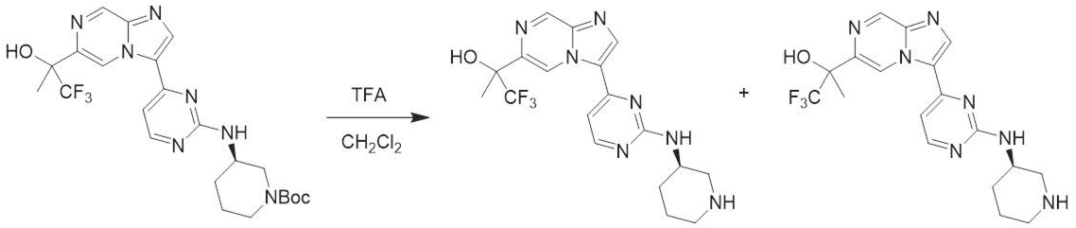


ジメチルスルホキシド（２．０ｍＬ）中の２－［３－（２－クロロピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル］－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オール（０．０３０ｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化セシウム（０．０３３ｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）及び（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０２６ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を８０℃で１０時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０２】

工程Ｇ．１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

【化２６６】



ジクロロメタン（２．０ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－［［４－［６－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル］ピリミジン－２－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０５０ｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロ酢酸（０．７７０ｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５０ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．０４％ＴＦＡを含有する水中５～３５％アセトニトリル）によって精製して、表題化合物を未知の絶対配置のジアステレオマーとして得た。高速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　１０．３１（ｓ，１　Ｈ），９．１４（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．６４（ｓ，１　Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１　Ｈ），４．３８（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝３．３，１２．４Ｈｚ，１　Ｈ

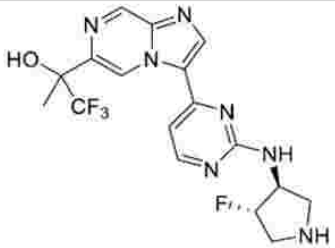
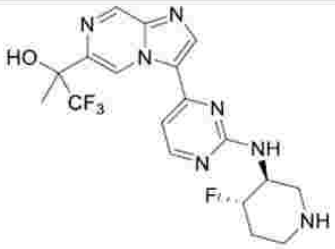
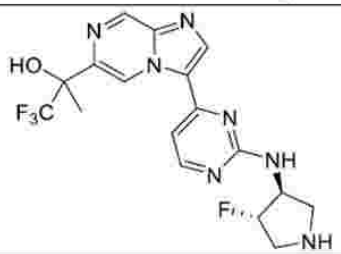
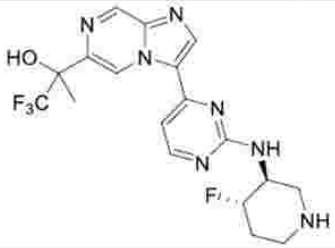
），３．３７－３．３２（ｍ，１　Ｈ），３．２６－３．０９（ｍ，２　Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，２　Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，５　Ｈ）。低速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　１０．２１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１　Ｈ），９．１４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１　Ｈ），８．６２（ｓ，１　Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１　Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１　Ｈ），４．４４－４．２９（ｍ，１　Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１　Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１　Ｈ），３．２８－３．１０（ｍ，２　Ｈ），２．２４－２．０９（ｍ，２　Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，５　Ｈ）。

【０４０３】

表６の化合物を全て、実施例７に記載される合成手順を使用して調製した。

【表６】

表６．　実施例７に従って調製された追加の化合物。

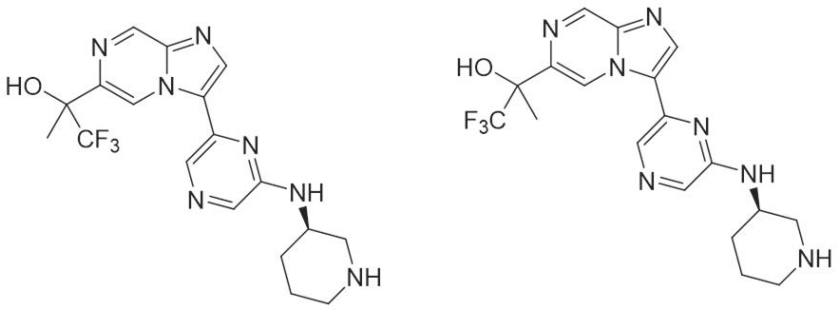
化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
６９		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速溶出ジアステレオマー	４１２．０
７０		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速溶出ジアステレオマー	４２６．１
７１		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの低速溶出ジアステレオマー	４１２．０
７２		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（２－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの低速溶出ジアステレオマー	４２６．１

【０４０４】

実施例８

例示的な合成手順番号８（化合物７３～７８）

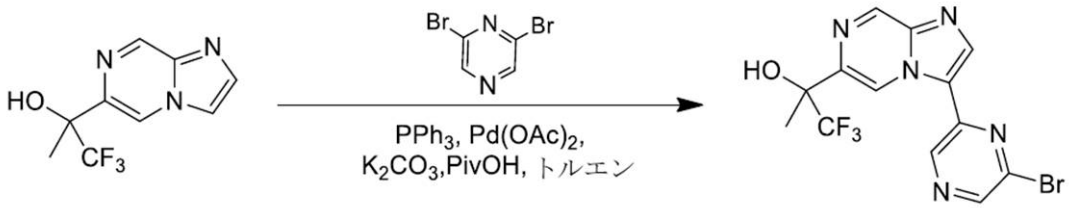
【化２６７】



化合物７３及び７４、１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

工程Ａ．２－（３－（６－ブロモピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

【化２６８】

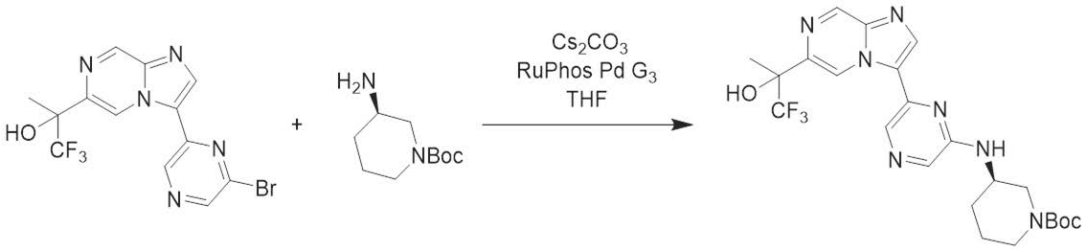


トルエン（１０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オール（０．５００ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）、２，６－ジブロモピラジン（０．７７２ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．０８５ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０４９ｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．８９７ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）、及び２，２－ジメチルプロパン酸（０．０６６ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ、０．０７５ｍＬ）の混合物を脱気し、窒素でパージし、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３８７．９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４０５】

工程Ｂ．（３Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（６－（６－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２６９】



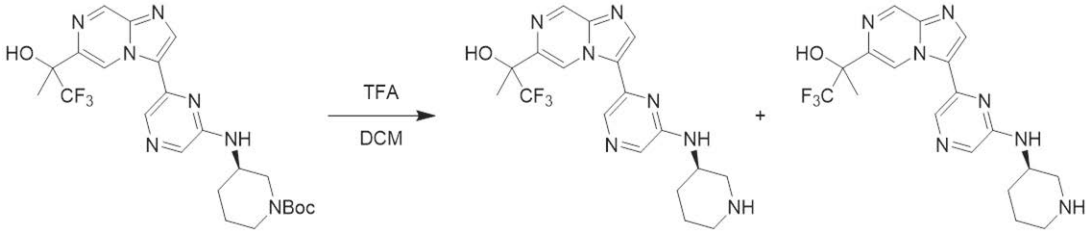
テトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）中の２－（３－（６－ブロモピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（０．０６０ｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（０．０４６ｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）、（２－ジシ

クロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．０１３ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル－［２－［２，６－ジ（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］フェニル］ホスファン（０．００７ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（０．１５１ｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージし、次いで、８０℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０６】

工程Ｃ．１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

【化２７０】



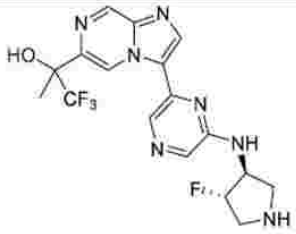
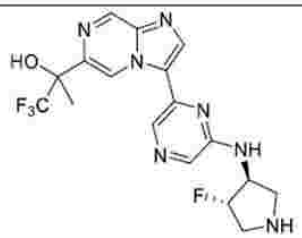
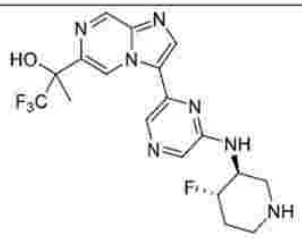
ジクロロメタン（３．０ｍＬ）中の（３Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（６－（６－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１００ｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．７７０ｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５０ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．０４％トリフルオロ酢酸を含有する水中５～４５％アセトニトリル）によって精製して、表題化合物を未知の絶対配置のジアステレオマーとして得た。高速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　１０．２２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１　Ｈ），９．１８－９．０７（ｍ，１　Ｈ），８．６３－８．５５（ｍ，１　Ｈ），８．５１（ｓ，１　Ｈ），７．９７（ｓ，１　Ｈ），４．４２（ｔｄ，Ｊ＝３．７，７．０Ｈｚ，１　Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝３．３，１２．８Ｈｚ，１　Ｈ），３．３６（ｂｒ　ｓ，２　Ｈ），３．２６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２　Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｓ，３　Ｈ）。低速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　１０．０３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１　Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１　Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１　Ｈ），７．９８（ｓ，１　Ｈ），４．５０－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４１（ｍ，２　Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，２　Ｈ），２．２７－２．１３（ｍ，２　Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２　Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）。

【０４０７】

表７の化合物は全て、実施例８に記載される合成手順を使用して調製した。

【表７】

表７．　実施例８に従って調製された追加の化合物。

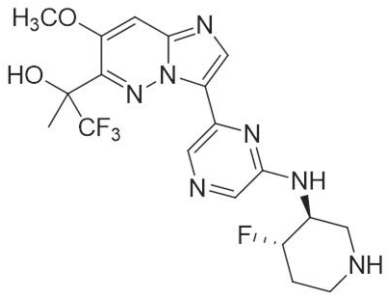
化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
７５		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速溶出ジアステレオマー	４１２．０
７６		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速溶出ジアステレオマー	４２６．１
７７		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの低速溶出ジアステレオマー	４１２．０
７８		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）プロパン－２－オールの低速溶出ジアステレオマー	４２６．１

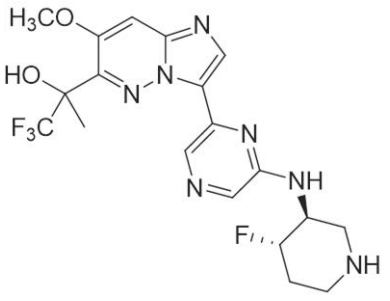
【０４０８】

実施例９

例示的な合成手順番号９（化合物７９～８４）

【化２７１】

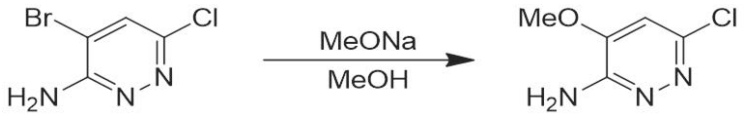




化合物７９及び８０、１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

工程Ａ．３－ブロモ－６－クロロ－４－メトキシピリダジン

【化２７２】

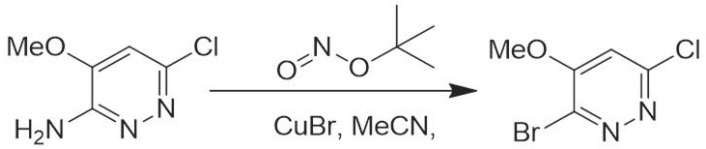


メタノール（２０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－クロロ－ピリダジン－３－アミン（２０．００ｇ、７１．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（０．５Ｍ、３８３．８０ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を０℃まで冷却し、酢酸の添加によってｐＨ約５に酸性化し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．００（ｓ，１　Ｈ），３．９８（ｓ，３　Ｈ）。

【０４０９】

工程Ｂ．３－ブロモ－６－クロロ－４－メトキシピリダジン

【化２７３】

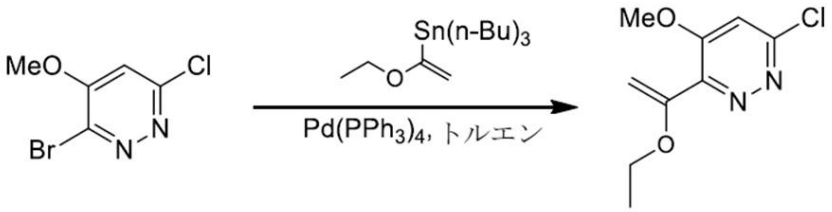


アセトニトリル（１５０ｍＬ）中の６－クロロ－４－メトキシ－ピリダジン－３－アミン（１５．００ｇ、２３．６９ｍｍｏｌ）の冷却された０℃の溶液に、臭化銅（Ｉ）（１７．６４ｇ、１２３．０ｍｍｏｌ）及び亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５．４９ｇ、２４７．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、冷却浴から取り出し、室温まで加温しながら更に１６時間撹拌した。次いで、反応物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～８０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２２５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．５３－７．３３（ｍ，１　Ｈ），４．０６（ｓ，３　Ｈ）。

【０４１０】

工程Ｃ．６－クロロ－３－（１－エトキシビニル）－４－メトキシピリダジン

【化２７４】



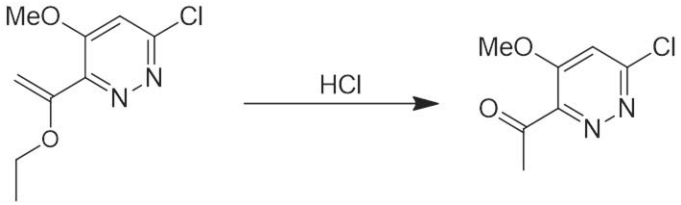
トルエン（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－６－クロロ－４－メトキシ－ピリダジン（１０．００ｇ、４４．７５ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（２４．２４ｇ、６７．１３ｍｍｏｌ、２２．６６ｍＬ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．１７ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でパージし、次いで、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、飽和フッ化カリウム水溶液（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～８０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１１】

工程Ｄ．１－（６－クロロ－４－メトキシピリダジン－３－イル）エタノン

【化２７５】

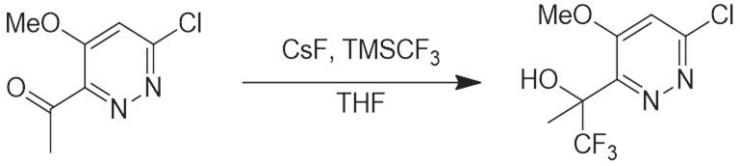


アセトニトリル（５０ｍＬ）中の６－クロロ－３－（１－エトキシビニル）－４－メトキシ－ピリダジン（５．６０ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸（２Ｍ、１３．０ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で３０分間撹拌し、次いで、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～５０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１８７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．６５－７．５６（ｍ，１　Ｈ），４．０１（ｓ，３　Ｈ），２．６８（ｓ，３　Ｈ）。

【０４１２】

工程Ｅ．２－（６－クロロ－４－メトキシピリダジン－３－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

【化２７６】

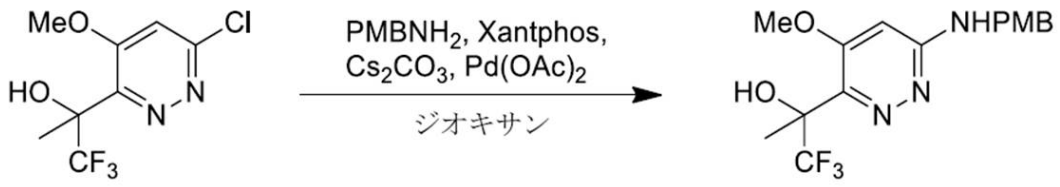


テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の１－（６－クロロ－４－メトキシ－ピリダジン－３－イル）エタノン（３．７０ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化セシウム（３．０１ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）及びトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（５．６４ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応物を室温で８時間撹拌した。塩酸（２．０Ｍ、９．９１ｍＬ）を添加し、反応物を更に２時間撹拌した。次いで、反応物を０℃まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液（２．０Ｍ）の添加によってｐＨ約８に塩基性化した。次いで、反応物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～５０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．６０－７．５０（ｍ，１　Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｓ，３　Ｈ）。

【０４１３】

工程Ｆ．１，１，１－トリフルオロ－２－（４－メトキシ－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリダジン－３－イル）プロパン－２－オール

【化２７７】



ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（６－クロロ－４－メトキシ－ピリダジン－３－イル）－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オール（３．００ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）メタンアミン（４．８１ｇ、３５．１ｍｍｏｌ、４．５４ｍＬ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２６２ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン（１．０１ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１１．４３ｇ、３５．０７ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージし、次いで、１２０℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～５０％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１４】

工程Ｇ．２－（６－アミノ－４－メトキシピリダジン－３－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

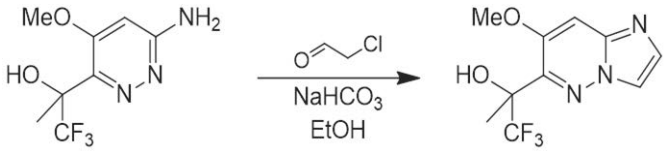
【化２７８】

トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－［４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］ピリダジン－３－イル］プロパン－２－オール（３．００ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をメタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄し、濾過した。収集した固体を減圧下で乾燥させて、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１５】

工程Ｈ．１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オール

【化２７９】



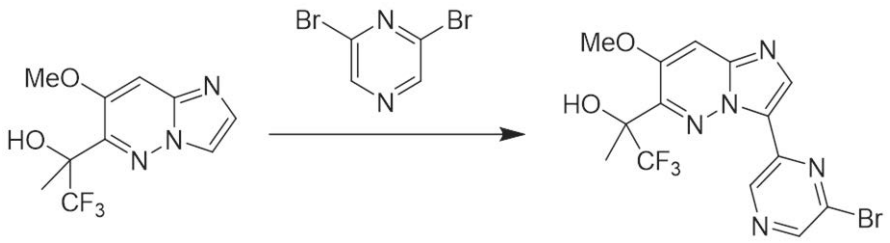
エタノール（２０ｍＬ）中の２－（６－アミノ－４－メトキシ－ピリダジン－３－イル）－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オール（１．００ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）及び２－クロロアセトアルデヒド（１．６５ｇ、２１．１ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（０．７０８ｇ、８．４３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で４時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で

濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．０１－７．９５（ｍ，１　Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．４５（ｓ，１　Ｈ），４．００（ｓ，３　Ｈ），１．８７（ｓ，３　Ｈ）。

【０４１６】

工程Ｉ．２－（３－（６－ブロモピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

【化２８０】

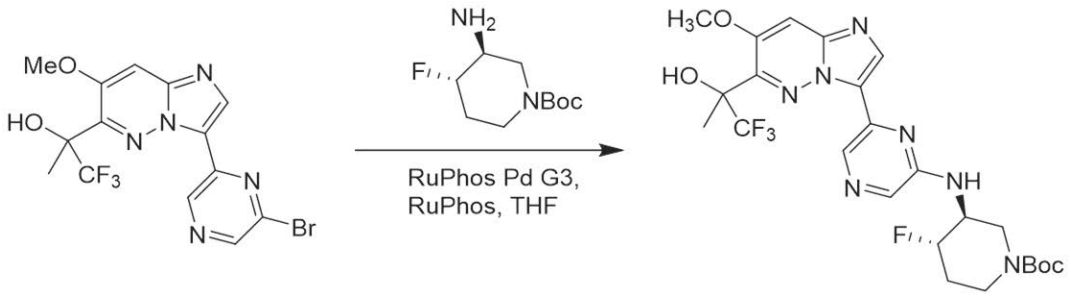


トルエン（１０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オール（０．３３０ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及び２，６－ジブロモピラジン（０．４５１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（０．０５０ｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチルプロパン酸（０．０３９ｇ、０．３７９ｍｍｏｌ、０．０４４ｍＬ）、炭酸カリウム（０．５２４ｇ、３．７９ｍｍｏｌ）、及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０２８ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１６時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１７】

工程Ｊ．（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－フルオロ－３－（（６－（７－メトキシ－６－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２８１】



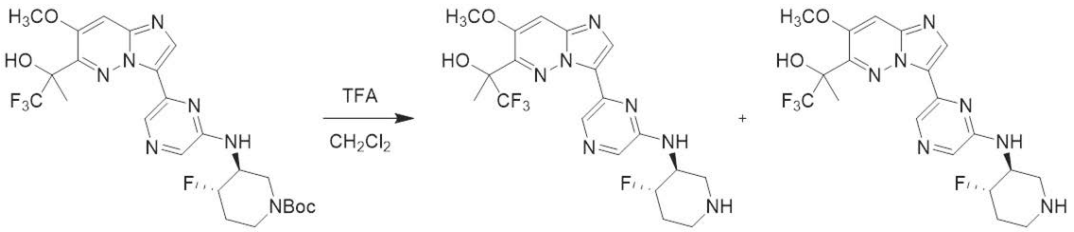
テトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）中の２－［３－（６－ブロモピラジン－２－イル）－７－メトキシ－イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オール（０．１２０ｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０９４ｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．２８１ｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジイソプロポキシフェニル）フェニル］ホスファン（０．０１３ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、及び（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビ

フェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．０２４ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でパージし、次いで、窒素雰囲気下、８０℃で３時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１８】

工程Ｋ．１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速及び低速溶出ジアステレオマー

【化２８２】



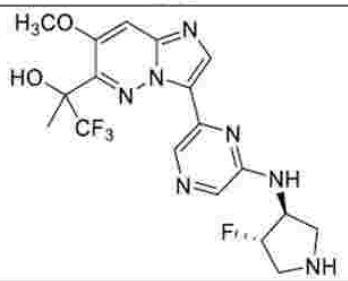
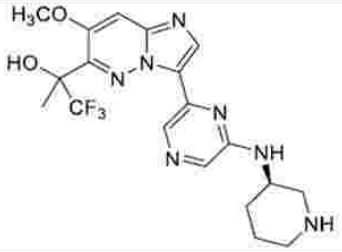
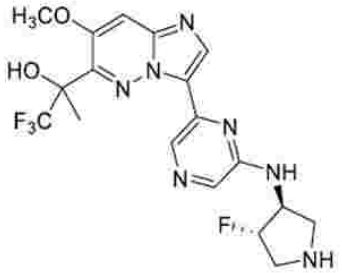
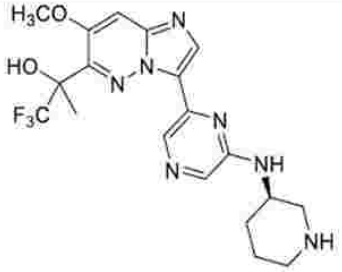
ジクロロメタン（２．０ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－３－［［６－［７－メトキシ－６－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピラジン－２－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１００ｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．７７０ｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５００ｍＬ）を添加した。得られた反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム、５ミクロン、１５０×３０ｍｍ、０．５％ＴＦＡを含有する水中１～２５％アセトニトリル）によって精製した。得られた生成物を、ＳＦＣ（Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラム、１０ミクロン、２５０×３０ｍｍ、炭酸中４５％イソプロパノール０．１％アンモニア）によって更に精製して、表題化合物を未知の絶対配置のジアステレオマーとして得た。高速溶出ジアステレオマー：ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．８９－８．８３（ｍ，１　Ｈ），８．３７（ｓ，１　Ｈ），７．８３（ｓ，１　Ｈ），７．５９（ｓ，１　Ｈ），４．７３－４．５０（ｍ，１　Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，１　Ｈ），４．１０－４．０２（ｍ，３　Ｈ），３．４４－３．３９（ｍ，１　Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，１　Ｈ），２．７０（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．５７－２．４０（ｍ，１　Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，１　Ｈ），１．９５（ｓ，３　Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，１　Ｈ）；低速溶出ジアステレオマー：　ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．９０－８．８３（ｍ，１　Ｈ），８．３８（ｓ，１　Ｈ），７．８４（ｓ，１　Ｈ），７．５９（ｓ，１　Ｈ），４．７４－４．４９（ｍ，１　Ｈ），４．３０－４．１５（ｍ，１　Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，３　Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，１　Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，１　Ｈ），２．７５－２．６６（ｍ，１　Ｈ），２．５４－２．４３（ｍ，１　Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１　Ｈ），１．９７－１．９２（ｍ，３　Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，１　Ｈ）。

【０４１９】

表８の化合物は全て、実施例９に記載される合成手順を使用して調製した。

【表８】

表８．　実施例９に従って調製された追加の化合物。

化合物番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	ＬＣＭＳ
８１		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速溶出ジアステレオマー	４４２．１
８２		１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシ－３－（６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オールの高速溶出ジアステレオマー	４３８．２
８３		１，１，１－トリフルオロ－２－（３－（６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）アミノ）ピラジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オールの低速溶出ジアステレオマー	４４２．１
８４		１，１，１－トリフルオロ－２－（７－メトキシ－３－（６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）プロパン－２－オールの低速溶出ジアステレオマー	４３８．１

【０４２０】

実施例１０

例示的な化合物の生物学的データ

以下に記載されるように、ＲＢＣ　ＨｏｔＳｐｏｔキナーゼアッセイプロトコル（Ａｎａｓｔａｓｓｉａｄｉｓ　Ｔ，ｅｔ　ａｌ．Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　ａｓｓａｙ　ｏｆ　ｋｉｎａｓｅ　ｃａｔａｌｙｔｉｃ　ａｃｔｉｖｉｔｙ　ｒｅｖｅａｌｓ　ｆｅａｔｕｒｅｓ　ｏｆ　ｋｉｎａｓｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｉｔｙ．Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０１１　Ｏｃｔ　３０；２９（１１）：１０３９－４５）を使用して、実施例１～９に従って調製された様々な例示的な化合物について、キナーゼ阻害データを得た。このアッセイは、単離キナーゼ酵素を使用する。このアッセイは、ＡＴＰ及び／又は基質に対する阻害剤の競合を決定するため、及び酵素阻害の動態を測定するために非常に有用である。これはまた、単離酵素タンパク質への結合の相対的親和性を測定することを可能にし、したがって選択性を決定する。ＡＴＰに対する競合を測定するキナーゼ結合アッセイとは異なり、ＨｏｔＳｐｏｔキナーゼアッセイは、触媒活性を測定する機能的アッセイであり、したがって、これは、酵素阻害の機構に関係なく相対的な機能的効力を測定する。このアッセイは、発現が最も容易である様々な酵素の形態を使用するが、これは、必ずしも細胞中に存在する酵素の形態ではない場合がある。（時に、カル

ボキシ末端が発現を補助するために切断されているか、又はこれが受容体キナーゼである場合、酵素自体が、キナーゼ活性の制御に関与する受容体の他の部分から単離される。）

【０４２１】

使用した試薬は以下のとおりであった。塩基反応緩衝液；２０ｍＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭのＭｇＣｌ２、１ｍＭのＥＧＴＡ、０．０１％Ｂｒｉｊ３５、０．０２ｍｇ／ｍｌのＢＳＡ、０．１ｍＭのＮａ３ＶＯ４、２ｍＭのＤＴＴ、１％ＤＭＳＯ。必要な補因子を、各キナーゼ反応に個々に添加した。

【０４２２】

反応手順は以下のとおりであった。

１）基質を新たに調製した反応緩衝液中で調製した。

２）任意の必要な補因子を上記の基質溶液に送達した。

３）キナーゼを基質溶液に送達し、穏やかに混合した。

４）化合物を１００％ＤＭＳＯ中で、音響技術（Ｅｃｈｏ５５０、ナノリットル範囲）によってキナーゼ反応混合物に送達し、続いて、室温で２０分間インキュベートした。

５）^{33}Ｐ－ＡＴＰを反応混合物に送達して、反応を開始した。

６）混合物を室温で２時間インキュベートした。

７）キナーゼ活性をＰ８１フィルター結合法によって検出した。

【表９－１】

表９．　実施例１０に記載されるプロトコルに従って得られた生物学的データ。

化合物番号	ＩＲＡＫ１　ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ＩＲＡＫ４　ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ＦＬＴ３　ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
１	１１１	２	＜０．５
２	１２３	９	２
３	４３	１	＜０．５
４	２９	２	＜０．５
５	６２	１	＜０．５
６	２４	０．５	＜０．５
７	８５	４	＜０．５
８	４２	＜０．５	＜０．５
９	６５	１	＜０．５
１０	２４	９	＜０．５
１１	８５	５	＜０．５
１２	１８	２	＜０．５
１３	８６	２１	１
１４	４４７	１２	０．８
１５	６９	４	＜０．５
１６	２３７	１３	５
１７	１０５	７	５
１８	１１６	３	１
１９	３	０．８	＜０．５
２０	５	１	＜０．５
２１	０．５	＜０．５	＜０．５
２２	６１	１	＜０．５
２３	１７５	１	＜０．５
２４	４０	０．７	＜０．５
２５	２４	３	０．８
２６	５３	２	＜０．５
２７	１３	０．８	＜０．５
２８	６	０．８	＜０．５
２９	１３	＜０．５	＜０．５
３０	７	＜０．５	＜０．５
３１	９	０．７	＜０．５
３２	４５	２	＜０．５
３３	３０	２	＜０．５
３４	１０	５	＜０．５
３５	１２０	２７	＜０．５
３６	１７	３	＜０．５
３７	１３	１	＜０．５
３８	６０	６	＜０．５
３９	１１	２	＜０．５
４０	７９	１	＜０．５
４１	１２４	８	１
４２	１５８	４	＜０．５
４３	０．７	＜０．５	＜０．５

【表９－２】

４４	１	＜０．５	＜０．５
４５	２	０．７	＜０．５
４６	６４	１２	＜０．５
４７	６８	１２	＜０．５
４８	９７	１８	＜０．５
４９	１１	１	＜０．５
５０	６３	４	＜０．５
５１	１１	０．６	＜０．５
５２	９６１	４２	５
５３	１９４０	６０	２
５４	７８１	３０	０．６
５５	＜０．５	＜０．５	＜０．５
５６	＜０．５	＜０．５	＜０．５
５７	＜０．５	＜０．５	＜０．５
５８	０．６	＜０．５	＜０．５
５９	＜０．５	＜０．５	＜０．５
６０	＜０．５	＜０．５	＜０．５
６１	＜０．５	＜０．５	＜０．５
６２	２	＜０．５	＜０．５
６３	２	０．７	＜０．５
６４	１	＜０．５	＜０．５
６５	＜０．５	＜０．５	＜０．５
６６	＜０．５	＜０．５	＜０．５
６７	３１	２２	＜０．５
６８	７	４	＜０．５
６９	２７	１	＜０．５
７０	１２	４３	＜０．５
７１	５	＜０．５	＜０．５
７２	３	０．７	＜０．５
７３	９１	３７	８
７４	２９	４	３
７５	２６２	４０	９
７６	８	２	＜０．５
７７	８９	４	７
７８	７	＜０．５	＜０．５
７９	１０２０	３６７	６
８０	１１２０	４０６	＜０．５
８１	７９００	２５４０	８
８２	５４４０	２０４０	６７
８３	４６９０	５４４	１
８４	３０２０	５１２	２

【０４２３】

実施例１１

例示的な化合物の生物学的データ

キナーゼ結合データを、実施例１～９に従って調製された様々な例示的な化合物について、以下に記載されるＤｉｓｃｏｖｅｒＸ　ＫＩＮＯＭＥｓｃａｎ（登録商標）活性部位指向型競合結合部位指向型アッセイプロトコルを使用して得た。他のキナーゼ競合結合部位アッセイとは異なり、ＫＩＮＯＭＥｓｃａｎ（登録商標）アッセイは、ＡＴＰを必要としない。結果として、データは、ＡＴＰ濃度に依存するＩＣ$_{50}$値ではなく、熱力学的相互作用親和性（Ｋ$_{d}$値）を報告する。アッセイは、タンパク質キナーゼのＤＮＡタグ付き

バージョン、及び固体支持体に結合された固定化リガンドを使用する。固定化リガンドへのキナーゼ結合を直接又は間接的に防止する化合物は、超感受性ｑＰＣＲ法を使用して検出される固体支持体上に捕捉されるキナーゼの量を低減する。アッセイから報告された親和性定数は、固体支持体に結合されている使用された固定化リガンドとは無関係であることが報告されている（Ｆａｂｉａｎ，Ｍ．Ａ．ｅｔ．ａｌ．，（２００５）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３，３２９－３３６、Ｗｏｄｉｃｋａ，Ｌ．Ｍ．ｅｔ．ａｌ．，（２０１０）Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．１７，１２４１－１２４９の補足情報を参照されたい）。

【０４２４】

キナーゼタグ付きＴ７ファージ株を、ＢＬ２１株に由来するＥ．ｃｏｌｉ宿主中で調製した。Ｅ．ｃｏｌｉを対数相まで成長させ、Ｔ７ファージに感染させ、溶解まで３２℃で振盪しながらインキュベートした。溶解物を遠心分離し、濾過して、細胞破片を除去した。残りのキナーゼをＨＥＫ－２９３細胞中で産生し、その後、ｑＰＣＲ検出のためにＤＮＡでタグ付けした。ストレプトアビジンコーティング磁気ビーズを、ビオチン化小分子リガンドで室温において３０分間処理して、キナーゼアッセイのための親和性樹脂を生成した。リガンドビーズを過剰ビオチンで遮断し、遮断緩衝液（ＳｅａＢｌｏｃｋ（Ｐｉｅｒｃｅ）、１％ＢＳＡ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０、１ｍＭのＤＴＴ）で洗浄して、非結合リガンドを除去し、非特異的結合を低減した。キナーゼ、リガンド親和性ビーズ、及び試験化合物を１×結合緩衝液（２０％ＳｅａＢｌｏｃｋ、０．１７×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０、６ｍＭのＤＴＴ）中で合わせることによって、結合反応物を集合させた。試験化合物を１００％ＤＭＳＯ中の１１１×ストックとして調製した。３つのＤＭＳＯ対照点を有する１１点３倍化合物希釈系列を使用して、Ｋｄを決定した。Ｋｄ測定のための全ての化合物を、１００％ＤＭＳＯ中の音響伝達（非接触分注）によって分布させる。次いで、ＤＭＳＯの最終濃度が０．９％になるように、化合物をアッセイに直接希釈した。全ての反応をポリプロピレン３８４ウェルプレートにおいて実施した。各々は、０．０２ｍＬの最終体積であった。アッセイプレートを１時間振盪しながら室温でインキュベートし、親和性ビーズを洗浄緩衝液（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０）で洗浄した。次いで、ビーズを溶出緩衝液（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０、０．５μＭ非ビオチン化親和性リガンド）中に再懸濁し、３０分間振盪しながら室温でインキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度をｑＰＣＲによって測定した。

【０４２５】

結合定数（Ｋｄ）を、ヒルの方程式を使用して標準用量－応答曲線で計算した。ヒル勾配を－１に設定した。レーベンバーグ・マルカートアルゴリズムを用いた非線形最小二乗適合を使用して、曲線を適合した。

【表１０】

表１０．　実施例１１に記載されるプロトコルに従って得られた生物学的データ。

化合物番号	ＩＲＡＫ１ K_d（ｎＭ）	ＩＲＡＫ４ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３Ｄ８３５Ｈ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３Ｄ８３５Ｖ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３Ｄ８３５Ｙ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３ＩＴＤ K_d（ｎＭ）
６	４	０．１６	０．２４	０．２２	０．０３９	０．３２	０．４２
１２	７．５	０．８１	１．９	１．１	０．１６	１．１	０．８７
２２	６．４	０．８４	１．８	０．８７	０．１５	０．６	０．６７
２４	５．３	０．２２	０．１９	０．３３	０．０６３	０．７４	０．９７
４３	０．３３	０．０８１	０．１９	０．１５	０．０３１	０．２	０．１３
４４	０．３	０．０７２	０．２８	０．２８	０．０４２	０．１５	０．４２
４９	２．６	０．５６	０．２６	０．４６	０．０６	０．４１	０．５９
５１	２．４	０．５７	０．２２	０．４７	０．１１	０．３５	２
７２	１．５	０．３８	５．２	１．１	０．４７	０．６９	０．６２

【表１１】

表１１．　実施例１１に記載されるプロトコルに従って得られた生物学的データ。

化合物番号	ＦＬＴ３ＩＴＤ、Ｄ８３５Ｖ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３ＩＴＤ、Ｆ６９１Ｌ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３Ｋ６６３Ｑ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３Ｎ８４１Ｉ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３Ｒ８３４Ｑ K_d（ｎＭ）	ＦＬＴ３Ａｕｔｏｉｎｈ．K_d（ｎＭ）
６	０．０１７	０．０２５	２	０．６５	１．３	８．５
１２	０．０３５	０．０４６	１３	４．７	１８	Ｎ．Ｄ．
２２	０．０５８	０．０７８	１８	５．６	９．３	３３
２４	０．０４５	０．０４８	３．８	０．５１	１．８	２５
４３	０．０１３	０．０５３	１．２	０．４２	０．７６	３．３
４４	０．００９	０．０９２	２．９	０．９７	１．４	２．３
４９	０．０４	０．０８５	２．２	０．６１	１．４	１６
５１	０．０７	０．０８	０．８２	０．６２	１．１	４０
７２	０．０８	１．８	２１	７．４	１４	２５

Ｎ．Ｄ．＝未決定

【０４２６】
実施例１２
例示的な化合物の生物学的データ
キナーゼ細胞効力データを、実施例１～９に従って調製された様々な例示的な化合物について、以下に記載されるＲｅａｃｔｉｏｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ ＮａｎｏＢＲＥＴアッセイプロトコルを使用して得た。ＮａｎｏＢＲＥＴアッセイは、インタクトな細胞との関連で、リアルタイムでキナーゼ関与を測定する。前述の生化学的キナーゼアッセイ法とは異なり、ＮａｎｏＢＲＥＴアッセイは、生きている、欠陥のない細胞中のＡＴＰの細胞濃度の存在下で完全長キナーゼを使用して、平衡条件下で結合及び活性特徴を測定する。したがって、このアッセイは、天然細胞環境で観察されることが予想されるであろうキナーゼ効力及び選択性のより関連性のある評価を提供し、効力は、単離された生化学的アッセイで観察される効力よりもかなり低いことが多い（Ｖａｓｔａ，Ｊ．Ｄ．ｅｔ ａｌ．，（２０１８）Ｃｅｌｌ Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２５，２０６－２１４）。アッセイは、ルシフェラーゼタグが付加されたキナーゼタンパク質を発現するキナーゼ－ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）融合ベクター、細胞透過性蛍光ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）トレーサー、ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）基質、及び細胞外ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）阻害剤を使用する。ルシフェラーゼタグ付きキナーゼの発現時に、細胞は、ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）トレーサーの存在下でのみ強力なＢＲＥＴシグナルを発する。細胞外ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）阻害剤は、観察されたＢＲＥＴシグナルが生細胞からのみ生じることを確実にする。ＢＲＥＴシグナルは厳しい距離の制約を有するため、試験化合物の添加は、化合物がキナーゼドメインへの結合に対してＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）トレーサーと競合する場合、ＢＲＥＴシグナルを減少させる。製造業者によって確立された適切なトレーサー条件下で、定量的細胞内親和性及び相対的効力が、質量作用モデル方程式を使用して決定され得る。
【０４２７】
ＨＥＫ－２９３細胞をＡＴＣＣから購入した。ＦｕＧＥＮＥＨＤ Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔ、Ｋｉｎａｓｅ－ＮａｎｏＬｕｃｆｕｓｉｏｎプラスミド、Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｃａｒｒｉｅｒ ＤＮＡ、ＮａｎｏＢＲＥＴＴｒａｃｅｒ及び希釈緩衝液、ＮａｎｏＢＲＥＴＮａｎｏ－Ｇｌｏ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ、Ｅｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ ＮａｎｏＬｕｃＩｎｈｉｂｉｔｏｒをＰｒｏｍｅｇａから得た。
【０４２８】
Ｐｒｏｍｅｇａアッセイプロトコルに従って、いくらかの改変を伴って、アッセイを行った。ＨＥＫ－２９３細胞を、ＦｕＧＥＮＥＨＤ Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ ＲｅａｇｅｎｔによってＫｉｎａｓｅ－ＮａｎｏＬｕｃＦｕｓｉｏｎ Ｖｅｃｔｏｒ ＤＮＡで一過性にトランスフェクトした。試験化合物を、Ｅｃｈｏ ５５０（ＬａｂｃｙｔｅＩｎｃ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）によって３８４ウェルアッセイプレートに送達した。トランスフェクトされた細胞を採取し、ＮａｎｏＢＲＥＴＴｒａｃｅｒ Ｒｅａｇｅｎｔと混合し、３８４ウェルプレートに分注し、５％CO_2細胞培養インキュベーター中で３７℃において１時間インキュベートした。ＮａｎｏＢＲＥＴＮａｎｏ－Ｇｌｏ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ及びＥｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ ＮａｎｏＬｕｃＩｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｓｏｌｕｔｉｏｎをアッセイプレートのウェルに添加し、室温で２～３分間インキュベートした。ドナー発光波長（４６０ｎｍ）及びアクセプター発光波長（６００ｎｍ）を、ＥｎＶｉｓｉｏｎプレートリーダーで測定した。ＢＲＥＴ比を計算した。ＢＲＥＴ比＝［（アクセプター試料÷ドナー試料）－（アクセプター非トレーサー対照÷ドナー非トレーサー対照）］。化合物のIC_{50}値を、Ｐｒｉｓｍ ＧｒａｐｈＰａｄプログラムで計算した。
【０４２９】
ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）標的関与アッセイプロトコル
１． ＨＥＫ－２９３細胞ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）融合ベクターＤＮＡの一過性トランスフェクション
１）． ＨＥＫ－２９３細胞（７０～８０％コンフルエンス）をアッセイ前に適切に培養する。ＨＥＫ－２９３細胞をトリプシン処理し、収集する。

２）．　脂質：ＤＮＡ複合体を以下のとおり調製する：
ａ．　キャリアＤＮＡとＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）融合をコードするＤＮＡとの以下の比からなる血清を含まないＯｐｔｉ－ＭＥＭ中のＤＮＡの１０μｇ／ｍｌ溶液を調製する。９．０μｇ／ｍＬの
Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　Ｃａｒｒｉｅｒ　ＤＮＡ、１．０μｇ／ｍＬのＮａｎｏＬｕｃ融合ベクターＤＮＡ、及びフェノールレッドを含まない１ｍＬのＯｐｔｉ－ＭＥＭ。十分に混合する。
ｂ．　３０μｌのＦｕＧＥＮＥ　ＨＤ　Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　ＲｅａｇｅｎｔをＤＮＡ混合物の各ミリリットルに添加し、脂質：ＤＮＡ複合体を形成する。
ｃ．　１０回の反転によって混合する。
ｄ．　周囲温度で２０分間インキュベートして、複合体を形成させる。
３）．　無菌コニカルチューブ内で、１部の脂質：ＤＮＡ複合体を、懸濁液中の２０部のＨＥＫ－２９３細胞と混合する。５回の反転によって穏やかに混合する。
４）．　細胞＋脂質：ＤＮＡ複合体を滅菌組織培養皿に分注し、２２～２４時間インキュベートする。

【０４３０】

２．　試験化合物の添加（ドライプレートシューティング）
各試験化合物を、Ｅｃｈｏ　５５０によって、化合物源プレートから３８４ウェル白色ＮＢＳプレートのウェルに送達する。

【０４３１】

３．　ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）トレーサー試薬を用いた細胞の調製
１）．　吸引を介して、トランスフェクトされたＨＥＫ－２９３細胞を含む皿から培地を除去し、トリプシン処理し、細胞を皿から分離させる
２）．　血清を含有する培地を使用してトリプシンを中和し、２００×ｇで５分間遠心分離して、細胞をペレット化する。細胞密度を、フェノールレッドを含まないＯｐｔｉ－ＭＥＭ中で２×１０５細胞／ｍＬに調整する。
３）．　トレーサー希釈緩衝液で、Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　２０Ｘ　ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）トレーサー試薬を調製する。
４）．　１部のＣｏｍｐｌｅｔｅ　２０Ｘ　ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）トレーサー試薬を、チューブ内の２０部の細胞に分注する。１０回の反転によって穏やかに混合する。
５）．　細胞懸濁液を白色３８４ウェルＮＢＳプレートに分注する。プレートを３７℃、５％CO_2で１時間インキュベートする。
注：バックグラウンド補正工程のためにトレーサーなしで、別個の試料セットを調製する。

【０４３２】

４．　ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）アッセイ
１）．　プレートをインキュベーターから取り出し、室温まで１５分間平衡化する。
２）．　ＢＲＥＴを測定する直前に、アッセイ培地（Ｏｐｔｉ－ＭＥＭＲ　Ｉ還元血清培地、フェノールレッドなし）中で３×Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ及びＩｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを調製する。
３）．　３×Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ及びＩｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを３８４ウェルプレートの各ウェルに添加する。室温で２～３分間インキュベートする。
４）．　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　２１０４プレートリーダーを使用して、ドナー発光波長（４６０ｎｍ）及びアクセプター発光波長（６００ｎｍ）を測定する。

【０４３３】

５．　ＢＲＥＴ比の決定
未加工のＢＲＥＴ比の値を生成するために、アクセプター発光値（６００ｎｍ）を、各試料に対するドナー発光値（４６０ｎｍ）で割る。バックグラウンドを補正するために、トレーサーの非存在下でのＢＲＥＴ比（非トレーサー対照試料の平均）を、各試料のＢＲＥ

Ｔ比から引く。
ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）比の方程式：
ＢＲＥＴ比＝（アクセプター試料÷ドナー試料）
任意選択的なバックグラウンド補正を含むＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）比の方程式：
ＢＲＥＴ比＝［（アクセプター試料÷ドナー試料）－（アクセプター非トレーサー対照÷ドナー非トレーサー対照）］
正規化されたＢｒｅｔ応答方程式（％）：
（化合物処理試料のＢＲＥＴ比／ＤＭＳＯ対照試料のＢＲＥＴ比）＊１００％
【０４３４】
６．　ＩＣ$_{50}$値の決定
ＩＣ$_{50}$曲線をプロットし、ＩＣ$_{50}$値を、シグモイド用量－応答方程式に基づいてＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　４プログラムを使用して計算する。
【表１２】

表１２．　実施例１２に記載されるプロトコルに従って得られた生物学的データ。

化合物番号	ＮａｎｏＢＲＥＴ　ＩＲＡＫ４　ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ＮａｎｏＢＲＥＴ　ＦＬＴ３　ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
３	＜０．５	１６
６	１	７１
９	＜０．５	２２
１２	１	１７７
１５	１０	３６７
１８	０．８	２８２０
２１	＜０．５	１５９
２２	９	３２２
２４	１	１９
２５	＜０．５	３４
２６	＜０．５	２
２７	＜０．５	０．８
２８	０．７	６５
３０	１	１６
３９	０．８	１５
４２	２	１３７
４４	＜０．５	１８
４５	＜０．５	２８
５１	１	９
６８	３	３８８
６９	２４	１９５０
７０	２９	１１２０
７２	＜０．５	９９２
７６	１９	３８６０

【０４３５】
実施例１３

例示的な化合物の生物学的データ

細胞効力データを、実施例１～９に従って調製された様々な例示的な化合物について、以下に記載されるＮＦ－ｋＢアッセイプロトコルを使用して得た。ＮＦ－ｋＢ遺伝子転写の活性化は、ＩＲＡＫシグナル伝達経路における下流シグナルである（Ｂａｌｋａ，Ｋ．Ｒ．ａｎｄ　ＤｅＮａｒｄｏ，Ｄ．，Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．（２０１９）１０５，３３９－３５１。ＴＨＰ－１細胞は、活性化ＦＬＴ３受容体を含有しないため、ＦＬＴ３／ＩＲＡＫ１／ＩＲＡＫ４阻害剤化合物がＮＦ－ｋＢ産生を阻害する能力の測定は、ＩＲＡＫ１／４複合体を通したシグナル伝達の遮断の下流のシグナル伝達を阻害する能力を反映しており、ＦＬＴ３キナーゼ阻害を含む活性の複合測定ではない。

【０４３６】

安定した統合ＮＦ－κＢ誘導性分泌型胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）レポーター構築物を担持するＴＨＰ－１－Ｂｌｕｅ　ＮＦ－κＢ細胞（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）を、１ウェル当たり1×10^{5}細胞の濃度でプレーティングした。細胞を、Ｐａｍ３ＣＳＫ４（１ｎｇ／ｍＬ）又はｈＩＬ１Ｂ（１ｎｇ／ｍＬ）で刺激した。次いで１０～２０分後、細胞を、ビヒクル（ＤＭＳＯ）又は試験化合物の段階希釈液（１μＭ又は３μＭで始まる１：１０希釈系列で、各試験化合物に対して１０用量を試験した）で、２００μＬの最終体積で、３７℃において２４時間処理した。２４時間後、細胞を遠心分離し、２０μＬの上清を、１８０μＬのＱＵＡＮＴＩ－Ｂｌｕｅ試薬と、３７℃で３０～６０分間インキュベートした。ＮＦ－κＢ誘導のレベルを、６２０ｎｍのマイクロプレートリーダーで測定した。

【表１３】

表１３．　実施例１３に記載されるプロトコルに従って得られた生物学的データ。

化合物番号	ＮＦ－κＢ　Ｐａｍ３ＳＣＫ４　IC_{50}（ｎＭ）	ＮＦ－κＢ　ＩＬ１Ｂ　IC_{50}（ｎＭ）
１	２０	６５
３	７	２４
６	２８	３４
９	３３	１１
１２	１１	４４
２１	１８	３５
２４	２４２	２０９
２６	１６０	６０
２７	３８	６７
２８	１０	２２
３０	６	３５
４２	３６	５３
４３	７	１７
４４	１３	５８
４５	１６	２６
７０	８４	４１０
７２	１７	７３
７６	４０	１０２

【０４３７】

実施例１４

例示的な化合物の生物学的データ

細胞効力データを、実施例１～９に従って調製された様々な例示的な化合物について、以下に記載されるＭＯＬＭ１４　Ｄ８３５Ｙ及びＭＯＬＭ１４　Ｆ６９１Ｌ細胞生存率ア

ッセイプロトコルを使用して得た。両方の細胞株は、ＦＬＴ３受容体を活性化し、それらの各々は、キナーゼドメインに追加の耐性変異を担持する（それぞれ、Ｄ８３５Ｙ及びＦ６９１Ｌ）。これらのキナーゼドメイン耐性変異を保有する患者由来の白血病は、変異キナーゼを阻害しないＦＬＴ３阻害剤に対して耐性である。活性化ＦＬＴ３受容体が有糸分裂応答を駆動するため、かつ生化学的キナーゼアッセイにおける活性と細胞全体との関連における活性との間に相違があり得るため（Ｖａｓｔａ，Ｊ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．，（２０１８）Ｃｅｌｌ　Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２５，２０６－２１４）、生化学的アッセイにおいてＤ８３５Ｙキナーゼ又はＦ６９１Ｌキナーゼを阻害することが知られている化合物を用いた、これらの細胞株における抗増殖活性の実証は、活性の実証のためのより関連性のある細胞状況を提供する。

【０４３８】

ＭＯＬＭ１４　Ｄ８３５Ｙ細胞及びＭＯＬＭ１４　Ｆ６９１Ｌ細胞を、２０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）を補充したＲＰＭＩ－１６４０培地中で成長させた。生存率／細胞傷害性評価のために、Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉディスペンサー（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、１ウェル当たり５μＬの成長培地の最終体積で、１ウェル当たり１０００個の細胞の密度において、１５３６ウェル白色ポリスチレン組織培養処理Ｇｒｅｉｎｅｒプレートに、細胞を播種した。細胞添加後、１５３６ピンツールを介して、２３ｎＬの試験化合物を個々のウェルに移した（１０μＭで始まる１：２希釈系列で、各試験化合物について２２用量を試験した）。ボルテゾミブ（最終濃度２．３μＭ）を細胞傷害性の陽性対照として使用した。プレートを、ステンレス鋼ガスケット付き蓋で覆われた標準的なインキュベーター条件で４８時間インキュベートして、蒸発を防止した。化合物添加の４８時間後、３μＬのＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに添加し、プレートを、ステンレス鋼の蓋が定位置にある状態で室温において１５分間インキュベートした。発光読み取り値を、１プレート当たり２秒の露光時間で、Ｖｉｅｗｌｕｘ撮像装置（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して得た。

【表１４－１】

表１４．　実施例１４に記載されるプロトコルに従って得られた生物学的データ。

化合物番号	MOLM14　D835Y　IC_{50}（nM）	MOLM14　F691L　IC_{50}（nM）
1	37	73
2	237	531
3	34	55
4	77	244
5	24	55
6	24	55
7	69	217
8	14	39
9	19	31
10	244	770
11	43	109
12	34	86
13	307	864
14	86	193
15	77	154
19	109	193
20	43	61
21	27	34
25	53	596
26	19	168
27	14	85
28	19	307
29	12	109
30	7	61
31	15	344
32	7	77
33	7	55
34	86	1088
35	39	433
36	43	307
38	22	193
39	24	172
43	11	69
44	11	86
45	9	43
46	77	1369
47	39	344
48	43	273
49	24	307
50	17	172
51	6	122
52	473	7504

【表１４－２】

５３	２０５	２１７０
５４	１５４	１４５３
６７	１３７	７７０
６８	８６	５４５
６９	１９３	１２２０
７１	６９	６８６
７２	５５	４３３
７３	６１２	９６９
７４	２１７	３４４
７５	１０８８	１７２４
７６	４８６	６８６
７７	６８６	１９３４
７８	１９３	３８６

【０４３９】
実施例１５
例示的な化合物の併用薬物スクリーニング
図１は、４８時間でのＭＯＬＭ １４（Ｄ８３５Ｙ）細胞中のＣｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏアッセイにおけるベネトクラクスとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で１２５ｎＭのベネトクラクスの細胞力価Ｇｌｏ応答を十分に増強する（１０％未満）ための、化合物５０、化合物２４、ＣＧ－８０６、ギルテリチニブヘミフメレート、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、ベネトクラクスと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、ベネトクラクスと、化合物５０（パネルＣ）又はギルテリチニブヘミフメレート（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、１２５ｎＭのベネトクラクスの活性を１０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。
【０４４０】
図２は、４８時間でのＭＯＬＭ １４（Ｄ８３５Ｙ）細胞中のＣｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏアッセイにおけるアザシチジンとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で１２５０ｎＭのアザシチジンの細胞力価Ｇｌｏ応答を十分に増強する（１０％未満）ための、化合物５０、化合物２４、ＣＧ－８０６、ギルテリチニブヘミフメレート、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、アザシチジンと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、アザシチジンと、化合物５０（パネルＣ）又はギルテリチニブヘミフメレート（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、１２５０ｎＭのアザシチジンの活性を１０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。
【０４４１】

図３は、４８時間でのＴＨＰ１細胞中のＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイにおけるベネトクラクスとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で１２５０ｎＭのベネトクラクスの細胞力価Ｇｌｏ応答を増強する（３０％未満）ための、ＣＧ－８０６、化合物２４、化合物５０、ギルテリチニブヘミフメレート、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、ベネトクラクスと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、ベネトクラクスと、化合物５０（パネルＣ）又はＣＡ－４９４８（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ　Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、１２５０ｎＭのベネトクラクスの活性を３０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。

【０４４２】

図４は、４８時間でのＴＨＰ１細胞中のＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイにおけるアザシチジンとの代表的な化合物の組み合わせの転帰を示す。パネルＡは、代表的なＦＬＴ３阻害剤と比較した、化合物５０及び化合物２４の相対過剰ＨＳＡ値を示す。負の過剰ＨＳＡスコアは、薬物の組み合わせがいずれかの薬物単独よりも良好であることを示し、過剰ＨＳＡスコアのより大きな負の値でより大きな相乗作用が観察される。パネルＢは、４８時間で２５００ｎＭのアザシチジンの細胞力価Ｇｌｏ応答を増強する（５０％未満）ための、ＣＧ－８０６、化合物５０、化合物２４、ギルテリチニブヘミフメレート、又はＣＡ－４９４８の相対濃度（ｎＭ）をそれぞれ示す。濃度が低いほど、アザシチジンと相乗作用する能力が高くなることを示す。パネルＣ及びＤは、アザシチジンと、化合物５０（パネルＣ）又はＣＡ－４９４８（パネルＤ）のいずれかとの組み合わせが、１０×１０の組み合わせマトリクスで研究される濃度範囲を示す。各セル中の数は、各所与の濃度の組み合わせでの応答％（左）又はＤｅｌｔａ　Ｂｌｉｓｓスコア（右）を表す。円内に含有される数は、各薬剤の示された濃度が、２５００ｎＭのアザシチジンの活性を５０％未満に低減する、結果として生じる応答を表す。

【０４４３】

図１～４は、ＦＬＴ３変異体設定（Ｄ８３５Ｙ細胞）及びＦＬＴ３　ＷＴ（ＴＨＰ１細胞）設定の両方で相乗作用が見られることを実証する。更に、ＦＬＴ３変異体設定では、ＦＬＴ３耐性変異を担持する細胞株で相乗作用が見られる。これは、ＦＬＴ３ＩＴＤ変異を有するが、ＦＬＴ３Ｄ８３５Ｙキナーゼドメイン変異も有する細胞株である。相乗作用は、２つの異なる環境において異なる濃度範囲にわたって観察される。理論によって制限されることを望むものではないが、これは、臨床でも当てはまる可能性がある。異なる薬物が、細胞バックグラウンド、並びに腫瘍微小環境に応じて、有効性のために異なる濃度を必要とする。過剰ＨＳＡは、相乗作用対相加性又は拮抗作用の尺度であり、負の過剰ＨＳＡ値は、相乗作用を示す。過剰ＨＳＡ値を調べさえすれば、例示される薬物の組み合わせが相乗的であることがわかる。図１～４並びに表１５、１６、及び２５～３６（ＴＨＰ１細胞）及び表２０、２１、及び３７～４８（ＭＯＬＭ１４（Ｄ８３５Ｙ細胞））に提示される過剰ＨＳＡ値は、この構造クラスのそれらの複数のメンバーがベネトクラクス又はアザシチジンのいずれかと相乗作用し、競合化合物と同等又はより良い程度まで相乗作用するように見えることを示す。

【０４４４】

実施例１６

例示的な化合物の併用薬物スクリーニング

ＴＨＰ１細胞

【表１５－１】

表 15. 10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた様々な化合物 50 濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

化合物 50 開始濃度 (nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度 (nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
100 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-408.44634	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-293.40974	
100 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-911.41112	相乗的、最適な相乗作用は、より大きなベネトクラクス濃度範囲にわたって見られる
100 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1399.80663	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-27.95667	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1808.03128	
100 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	19.41702	化合物 50 のより小さな濃度範囲にわたって拮抗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-482.74418	化合物 50 のより大きな濃度範囲を使用する場合に相乗的

【表１５－２】

100 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	76.0598	両方の濃度の組み合わせで拮抗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	541.6925	
100 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	0.06789	化合物 50 のより小さな濃度範囲にわたって相加的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	230.53655	拮抗的
100 nM	アザシチジン (5-アザシチジン)	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT) 阻害剤	-164.77371	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	アザシチジン (5-アザシチジン)	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT) 阻害剤	-347.50667	

表 16. 10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた様々な化合物 24 濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

化合物 24 開始濃度(nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度(nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
200 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-571.04545	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-641.28016	
200 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-888.90808	相乗的、最適な相乗作用は、より大きなベネトクラクス濃度範囲にわたって見られる
200 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1905.00009	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-108.25464	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1677.05954	
200 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-217.89208	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-318.61642	

【表１６－２】

200 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	212.22846	両方の濃度の組み合わせで拮抗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	291.00465	
200 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-37.03979	相乗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	308.56044	より大きな化合物濃度範囲にわたって拮抗的
200 nM	アザシチジン(5-アザシチジン)	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-34.09767	相乗作用は、より大きな化合物濃度範囲にわたってより顕著である
20000 nM	アザシチジン(5-アザシチジン)	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-703.50544	

【表１７－１】

表17．10×10データセットにおいてTHP1細胞で得られた様々なギルテリチニブフマル酸塩(FLT3/Axl阻害剤)濃度範囲の併用療法についての合計過剰HSAスコア。

ギルテリチニブフマル酸塩開始濃度(nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度(nM)	組み合わせ化合物標的	過剰HSAスコア	注釈
500 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9選択的阻害剤	-10.1945	相乗作用は、より大きな化合物濃度範囲にわたってより顕著である
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9選択的阻害剤	-484.06228	
500 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	2000 nM	Bcl-2阻害剤	-95.51389	相乗的、最適な相乗作用は、より大きなベネトクラクス濃度範囲にわたって見られる
500 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	20000 nM	Bcl-2阻害剤	-866.34454	
20000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	2000 nM	Bcl-2阻害剤	-448.02259	
20000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	20000 nM	Bcl-2阻害剤	-1390.35391	
500 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6阻害剤	-228.02946	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6阻害剤	-415.01491	

【表１７－２】

500 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	119.92236	拮抗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	-149.2201	相乗的
500 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	15.34063	拮抗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-398.29526	相乗的
500 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-354.38286	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-391.50516	

表 18. 10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた様々な CG-806(FLT3/BTK 阻害剤) 濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

CG-806 開始濃度(nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度(nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
200 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-467.08527	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-821.66002	
200 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1193.98732	相乗的、最適な相乗作用は、より大きなベネトクラクス濃度範囲にわたって見られる
200 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1903.63372	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-9.51586	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1150.46366	
200 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	74.08724	拮抗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-65.23604	相乗的
200 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイ	-30.78231	相乗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイ	185.58768	拮抗的
200 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	12.04065	拮抗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-333.23785	相乗的

【表１８－２】

200 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤	45.86082	拮抗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤	-425.37494	相乗的

表 19. 10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた様々な CA-4948（IRAK4/FLT3 阻害剤）濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

CA-4948 開始濃度(nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度(nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
2000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	43.42441	両方の濃度の組み合わせで拮抗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	230.51092	
2000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	806.5237	拮抗的
2000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-48.9669	相乗的、Ven 及び CA-4948 の両方について最高濃度範囲の組み合わせでの最適な相乗作用
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-352.78272	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-979.25872	
2000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-41.43578	相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	579.40082	拮抗的
2000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイ	28.64464	拮抗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイ	-33.04703	相乗的
2000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	22.1261	拮抗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-0.90778	相加的

【表１９－２】

2000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-147.37466	相乗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-562.34283	

ＭＯＬＭ１４（Ｄ８３５Ｙ）細胞

【表２０－１】

表 20. 10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた様々な化合物 50 濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

化合物 50 開始濃度(nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度(nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
100 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-317.86292	相乗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	67.98951	拮抗的
100 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1371.59742	相乗的、最適な相乗作用は、より小さなベネトクラクス濃度範囲にわたって見られる
100 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-83.83161	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1026.11566	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-74.01204	
100 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 Inhibitor	-1019.36406	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-31.37176	
100 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	9.25833	両方の濃度の組み合わせで拮抗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	121.24189	
100 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-1043.6684	相乗的

【表２０－２】

20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-2.48714	相加的
100 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-579.80185	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNA メチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-56.89621	

表21．10×10データセットにおいてMOLM14(D835Y)細胞で得られた様々な化合物24濃度範囲の併用療法についての合計過剰HSAスコア。

化合物24開始濃度(nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度(nM)	組み合わせ化合物標的	過剰HSAスコア	注釈
200 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9選択的阻害剤	-369.18044	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9選択的阻害剤	-47.76895	
200 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	2000 nM	Bcl-2阻害剤	-764.75564	相乗的、最適な相乗作用は、より小さなベネトクラクス濃度範囲にわたって見られる
200 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	20000 nM	Bcl-2阻害剤	-71.65377	
20000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	2000 nM	Bcl-2阻害剤	-501.64634	
20000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	20000 nM	Bcl-2阻害剤	-122.62797	
200 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6阻害剤	-490.94148	相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6阻害剤	182.09622	拮抗的
200 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	12.1697	両方の濃度の組み合わせで拮抗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	153.67015	
200 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2阻害剤	-944.67458	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2阻害剤	-94.75595	

【表２１－２】

200 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤	-593.97375	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤	-49.14629	

【表２２－１】

表 22. 10×10 データセットにおいて MOLM14 (D835Y) 細胞で得られた様々なギルテリチニブフマル酸塩 (FLT3/Axl 阻害剤) 濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

ギルテリチニブフマル酸塩開始濃度 (nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度 (nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
500 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	161.07864	両方の濃度の組み合わせで拮抗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	43.97037	
500 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-703.97363	相乗的、最適な相乗作用は、より小さなベネトクラクス濃度範囲にわたって見られる
500 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-237.29187	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-876.37988	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-271.26207	
500 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-910.32627	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-262.1121	
500 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	-285.77357	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	-290.64241	
500 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-773.89751	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-494.46803	

【表２２－２】

500 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤	-847.96469	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤	-116.95049	

【表２３－１】

表 23. 10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた様々な CG-806 (FLT3/BTK 阻害剤) 濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

CG-806 開始濃度 (nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度 (nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
200 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-340.14387	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-150.87652	
200 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1066.38964	両方の薬剤について最低濃度範囲の組み合わせで最適な相乗作用を有する全ての濃度で相乗的
200 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-258.86586	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-481.57937	
20000 nM	ベネトクラクス (ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-139.36127	
200 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-828.01805	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-199.09718	
200 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	-264.58757	相乗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	107.51249	拮抗的
200 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-776.60729	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-286.86282	

【表２３－２】

200 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-208.86261	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-51.32526	

表 24. 10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた様々な CA-4948(IRAK4/FLT3 阻害剤) 濃度範囲の併用療法についての合計過剰 HSA スコア。

CA-4948 開始濃度(nM)	組み合わせ化合物	組み合わせ化合物開始濃度(nM)	組み合わせ化合物標的	過剰 HSA スコア	注釈
2000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-153.61312	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	(+)-BAY-1251152	1000 nM	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-195.34511	
2000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-280.94124	4 つの濃度の組み合わせ全てで相乗的
2000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1172.38143	
20000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	2000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1087.82167	
20000 nM	ベネトクラクス(ABT-199)	20000 nM	Bcl-2 阻害剤	-1078.145	
2000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-930.03902	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	パルボシクリブ	10000 nM	CDK4/6 阻害剤	-90.75616	
2000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	-435.84835	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	プレドニゾロン	10000 nM	グルココルチコイドステロイド	-397.07421	
2000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-1271.76922	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	TNO-155	10000 nM	PTPN11/SHP2 阻害剤	-1174.15789	

【表２４－２】

2000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-672.62851	両方の濃度の組み合わせで相乗的
20000 nM	アザシチジン（5-アザシチジン）	20000 nM	DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤	-612.12317	

【０４４５】

表１５～２４のデータは、薬物相乗作用の可能性が、研究されている薬剤、並びに薬物の組み合わせが調査される濃度範囲及び細胞バックグラウンドとともに変動することを示す。表１７～１９及び２２～２４に示される競合化合物で得られた合計過剰ＨＳＡスコアによって示されるように、示された代表的な化合物（表１５、１６、２０、及び２１）は、同様にＩＲＡＫ４及びＩＲＡＫ１の両方を阻害しないＦＬＴ３阻害剤のものとは異なる合計過剰ＨＳＡスコアの相対的ランキングを有する複数の治療薬／機構と相乗作用する。

【０４４６】

理論によって制限されることを望むものではないが、研究された正確な濃度範囲は、相

乗作用が存在するために利用可能な領域のサイズに影響を与える。合計過剰ＨＳＡスコアは、研究された領域全体にわたってスコアを計算するため、濃度範囲（「相乗作用領域」）のサイズは、合計過剰ＨＳＡスコアに影響を与える。したがって、薬物の組み合わせが相乗的又は拮抗的であるかどうかは、研究されている２つの薬剤の濃度範囲に依存する。データは、本明細書の表１５～２４に提供され、２つの薬剤の薬物相乗作用を特定するために最適である濃度範囲を示す。

【０４４７】

表１５～２４は、どの薬剤が相乗的であるかが、研究されている細胞バックグラウンドに依存するという発見を更に実証する。ＦＬＴ３変異細胞株において相乗的である薬物の組み合わせは、より高い濃度になった場合でさえ、ＴＨＰ１細胞株において必ずしも相乗的ではない。最適な相乗作用に必要な濃度範囲は、細胞バックグラウンドとともに変動する。ＴＨＰ１（ＦＬＴ３　ＷＴ）細胞バックグラウンドにおいてより高いベネトクラクス濃度範囲を使用した場合、研究された全ての化合物のベネトクラクスの組み合わせについて、より高い過剰ＨＳＡスコアが見られる。対照的に、ＦＬＴ３変異バックグラウンドでは、ＣＡ－４９４８を除いて、より小さなベネトクラクス濃度範囲よりも、ベネトクラクスの組み合わせについてより高い過剰ＨＳＡスコアが観察される。

【０４４８】

過剰合計ＨＳＡスコアの大きさは、所与の薬剤と相乗作用する異なる薬物の相対的効力を明らかにしない。この分析は、個々の用量－応答曲線の組み合わせの検査を必要とし、本開示の化合物が、図１～４に示されるように、競合化合物と比較して、両方の細胞バックグラウンドにおいてベネトクラクス又は５－アザシチジンのいずれかとの相乗作用においてより強力であることが観察された。

【０４４９】

実施例１７

例示的な化合物の併用薬物スクリーニング

ＴＨＰ１細胞

【表２５】

表 25.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 44 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1159.36524	相乗的
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-763.97684	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-572.21914	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-516.47803	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-453.17049	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-62.84565	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-47.25902	
AZD-5363	AKT 阻害剤	35.77921	拮抗的
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	68.4575	
SNDX-5613	メニン阻害剤	337.65683	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	460.05534	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	733.53655	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	877.50131	

【表２６】

表 26.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 5 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1771.116	相乗的
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-264.49267	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-94.57293	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	28.11441	拮抗的
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	31.68463	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	105.52654	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	163.24946	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	189.95013	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	264.63223	
SNDX-5613	メニン阻害剤	339.96922	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	374.29604	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	565.82827	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	624.7438	

【表２７】

表 27.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 6 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-2115.40836	相乗的
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-715.25945	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-204.61988	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-189.41116	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-109.49049	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-31.27779	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-10.76982	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	19.36431	拮抗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	20.10732	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	81.63809	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	109.84217	
SNDX-5613	メニン阻害剤	410.62891	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	511.40504	

【表２８】

表 28.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 28 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1412.29392	相乗的
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-880.78087	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-347.54748	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-270.83287	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-208.55029	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-126.42649	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-60.24703	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	98.5766	拮抗的
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	313.03579	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	381.36846	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	401.78698	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	486.72625	
SNDX-5613	メニン阻害剤	492.16869	

【表２９】

表 29.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 30 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1631.50134	相乗的
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-678.29027	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-655.09361	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-362.34483	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-203.55295	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	-90.10634	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-76.43198	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-13.97177	
SNDX-5613	メニン阻害剤	1.32154	相加的
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	59.90033	拮抗的
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	188.10884	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	389.50214	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	591.32767	

【表３０】

表 30.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 45 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-402.7072	相乗的
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-360.76232	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-236.04363	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-226.17958	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-206.08049	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-134.2061	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	67.78931	拮抗的
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	93.14801	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	138.17254	
SNDX-5613	メニン阻害剤	169.57011	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	183.01668	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	218.0361	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	388.32926	

【表３１】

表 31.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 12 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1564.10193	相乗的
AZD-5363	AKT 阻害剤	-798.27037	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-730.82872	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-498.74329	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-176.70085	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-95.31405	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	-72.51049	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-53.98488	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-0.23039	相加的
SNDX-5613	メニン阻害剤	75.73967	拮抗的
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	300.014	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	477.65064	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	575.52432	

【表３２】

表 32.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 72 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1129.60343	相乗的
AZD-5363	AKT 阻害剤	-371.32462	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-318.99137	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-155.72702	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	175.47555	拮抗的
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	175.89781	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	201.62963	
SNDX-5613	メニン阻害剤	342.36016	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	354.28267	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	364.04738	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	594.2926	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	908.09782	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	1146.40642	

【表３３】

表 33.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 33 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1595.23306	相乗的
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-463.65027	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-215.51791	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-195.17469	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-194.57315	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-154.19973	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-132.48237	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-63.10268	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-13.85018	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	178.59407	拮抗的
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	467.20857	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	545.1487	
SNDX-5613	メニン阻害剤	587.73545	

【表３４】

表 34.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 50 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-2868.79346	相乗的
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-475.37403	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-475.03506	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-429.26961	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-396.49909	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-358.5769	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-273.17953	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-218.18608	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-149.84616	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-9.01331	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	252.04029	拮抗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	306.23532	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	333.69144	

【表３５】

表 35.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 59 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1421.65157	相乗的
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-945.88415	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-620.12857	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-374.49287	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-164.62784	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	30.374	拮抗的
SNDX-5613	メニン阻害剤	68.13375	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	164.2711	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	205.21901	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	213.81678	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	249.94556	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	269.23384	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	486.56969	

【表３６】

表 36.　10×10 データセットにおいて THP1 細胞で得られた化合物 24 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-2202.52386	相乗的
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-416.74516	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-379.5012	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-359.16497	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-308.36993	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-298.80267	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	-94.52305	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-87.02808	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-66.31538	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	34.99769	拮抗的
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	106.96195	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	144.32649	
SNDX-5613	メニン阻害剤	503.95499	

ＭＯＬＭ１４（Ｄ８３５Ｙ）細胞

【表３７】

表 37.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 44 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1120.4885	相乗的
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-808.39888	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-655.33845	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-620.85217	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-420.00916	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-370.20945	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-290.54759	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-254.07224	
SNDX-5613	メニン阻害剤	3.1084	拮抗的
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	21.01064	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	75.20952	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	270.3924	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	409.44511	

【表３８】

表 38.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 5 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-1042.40671	相乗的
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-862.52317	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-575.94818	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-483.67092	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-465.32509	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-297.36548	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-154.6246	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-114.62882	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	-84.4505	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-69.46458	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-34.74021	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	11.13352	拮抗的
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	213.68694	

【表３９】

表 39.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 6 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-905.78588	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-625.31244	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-602.79643	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-273.54909	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-165.32817	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-142.53192	相乗的
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-119.3669	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-110.41656	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-95.36716	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-60.30667	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-49.88751	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	47.7662	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	144.79739	拮抗的

【表４０】

表 40.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 28 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1089.39783	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-628.32582	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-600.76009	
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-593.75873	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-477.02339	相乗的
AZD-5363	AKT 阻害剤	-377.10102	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-207.74341	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-92.39205	
SNDX-5613	メニン阻害剤	49.85185	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	57.97657	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	115.32694	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	330.29489	拮抗的
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	340.07204	

【表４１】

表 41.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 30 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1290.72601	相乗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-922.19617	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-738.10788	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-524.25484	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-448.28041	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-313.74018	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-303.48673	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-284.64076	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-230.03384	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-74.07178	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	3.44669	拮抗的
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	14.82616	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	299.32541	

【表４２】

表 42.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 45 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-803.29225	相乗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-372.59072	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-362.55233	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-357.51744	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-212.47987	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-172.19352	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-76.48033	
SNDX-5613	メニン阻害剤	58.42473	拮抗的
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	117.10491	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	288.21663	
AZD-5363	AKT 阻害剤	384.57308	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	477.69016	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	515.88042	

【表４３】

表 43.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 12 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1232.2388	相乗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-906.93995	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-869.61957	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-464.94518	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-346.46424	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-187.42828	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-87.67427	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-72.57331	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-10.92558	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	176.38534	拮抗的
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	256.80839	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	381.92728	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	908.84811	

【表４４】

表 44.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 72 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1396.03852	相乗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-797.56142	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-687.87546	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-390.11458	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-168.30559	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-165.44909	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-80.13837	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-77.23185	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	178.95991	拮抗的
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	218.47728	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	407.38463	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	672.64848	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	717.22843	

【表４５】

表 45.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 33 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	-659.07328	相乗的
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-604.44028	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-441.46019	
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-315.58051	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-279.87129	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-226.84094	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	-12.14235	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	-11.32889	
SNDX-5613	メニン阻害剤	95.24812	拮抗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	177.13706	
AZD-5363	AKT 阻害剤	320.48563	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	347.04846	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	684.07317	

【表４６】

表 46.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 50 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1390.92851	相乗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-1021.34984	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-552.45325	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-528.47506	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-342.27652	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-229.27663	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-129.94505	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-99.02655	
AZD-5363	AKT 阻害剤	12.50233	拮抗的
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	149.43278	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	196.60321	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	218.99571	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	554.99481	

【表４７】

表 47.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 59 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1214.66781	相乗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-722.59738	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-473.00134	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-448.20639	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	-416.24843	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-383.04431	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-316.4244	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-185.30265	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	-22.75586	
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	66.51575	拮抗的
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	107.56486	
SNDX-5613	メニン阻害剤	130.89324	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	395.82605	

【表４８】

表 48.　10×10 データセットにおいて MOLM14(D835Y)細胞で得られた化合物 24 の併用療法の合計過剰 HSA スコア。

行名	行ターゲット	過剰 HSA スコア	注釈
ベネトクラクス(ABT-199)	Bcl-2 阻害剤	-1890.29465	相乗的
TNO-155	PTPN11/SHP2 阻害剤	-1248.57829	
AZD-5363	AKT 阻害剤	-1010.77889	
パルボシクリブ	CDK4/6 阻害剤	-732.60388	
トラメチニブ	Mek1/2 阻害剤	-336.75618	
SNDX-5613	メニン阻害剤	-279.26381	
ウリキセルチニブ	ERK1/2 阻害剤	-260.38829	
(+)-BAY-1251152	VIP152、CDK9 選択的阻害剤	-245.18834	
エプレネタポプト/APR-246	変異/不活性化 p53 再活性化剤	142.95304	拮抗的
プレドニゾロン	グルココルチコイドステロイド	169.78646	
イボシデニブ	IDH1 阻害剤	282.2936	
AMG-232	MDM2(hdm2)阻害剤	468.28521	
レナリドミド	免疫調節イミド(セレブロン調節剤)	491.19472	

【０４５０】

表２５～３６は、試験された化合物の全てが、ＴＨＰ１細胞において様々な薬物機構と相乗作用することを実証する。化合物４５を除いて、最高の負の過剰ＨＳＡスコアは、ベネトクラクスについてのものである。ＣＤＫ阻害剤はまた、全面的に強い相乗作用を示すが、ベネトクラクスに対するＶＩＰ１５２又はパルボシクリブの相対的ランキングは、化合物とともに変化する。式（ＩＩ）の化合物は、最高の全体的な相乗作用の程度（すなわち、最も多数の薬剤について最大の負の合計過剰ＨＳＡスコア）を示すように見える。この実験の濃度範囲は、研究された化合物に応じて０～１０，０００ｎＭ又は０～２０，０００ｎＭのいずれかであり、化合物濃度範囲は、異なる併用薬剤の各々に対して試験された場合、一定に保たれた。各実験では、各化合物の単一の濃度範囲を使用した。

【０４５１】

表３７～４８は、試験された化合物の全てが、ＭＯＬＭ１４（Ｄ８３５Ｙ）細胞において様々な薬物機構と相乗作用することを実証する。化合物は、ＴＨＰ１バックグラウンドよりもＤ８３５Ｙ（ＦＬＴ３変異）細胞バックグラウンドにおいて、より高い効力で相乗作用する。ＴＨＰ１細胞において観察されたように、最高の負の合計ＨＳＡスコアは、化合物５及び化合物３３の２つの化合物を除いて、ベネトクラクスについてのものである。式（ＩＩ）の２つの化合物は、ＴＨＰ－１細胞において最高の全体的な相乗作用の程度を示したが、これは、Ｄ８３５Ｙ細胞では当てはまらない。試験された全ての化合物クラスにわたる相乗作用の程度は、試験された全ての化合物にわたってほぼ類似しているように見え、変動は、化合物の二環式コアの性質に起因するのではなく、個々の化合物に基づいていた。この実験の濃度範囲が、ＦＬＴ３変異細胞バックグラウンドにおける化合物のより高い効力のため、ＴＨＰ１細胞においてよりも低いことに留意されたい。化合物に応じて、細胞を、０～２５ｎＭ、０～１００ｎＭ、０～２００ｎＭ、又は０～５００ｎＭの化合物で処理し、化合物濃度範囲は、異なる併用薬剤の各々に対して試験された場合、一定に保たれた。各実験では、各化合物の単一の濃度範囲を使用した。

【０４５２】

「好ましくは」、「一般的に」、及び「典型的には」のような用語は、特許請求される本発明の範囲を限定するために、又は特定の特徴が特許請求される本発明の構造若しくは機能にとって重大、必須、又は更には重要であることを暗示するために、本明細書で使用されないことに留意されたい。むしろ、これらの用語は、本発明の特定の実施形態で利用されてもよく、又は利用されなくてもよい代替又は追加の特徴を強調することが単に意図される。

【０４５３】

上述の様々な方法及び技術は、本発明を実施するための多くの方法を提供する。当然のことながら、本明細書に記載される任意の特定の実施形態に従って、必ずしも記載される全ての目的又は利点が達成され得るわけではないことが理解されるべきである。したがって、例えば、当業者は、本方法が、本明細書に教示又は示唆される他の目的又は利点を必ずしも達成することなく、本明細書に教示する１つの利点又は利点の群を達成又は最適化する方法で実施され得ることを認識するであろう。様々な代替案が本明細書で言及される。いくつかの好ましい実施形態が、１つ、別の、又はいくつかの特徴を具体的に含む一方で、他の実施形態が、１つ、別の、又はいくつかの特徴を具体的に除外する一方で、更に他の実施形態が、１つ、別の、又はいくつかの有利な特徴を含むことによって特定の特徴を軽減することが理解されるべきである。

【０４５４】

更に、当業者は、異なる実施形態からの様々な特徴の適用性を認識するであろう。同様に、上述の様々な要素、特徴、及び工程、並びにかかる要素、特徴、又は工程の各々に対する他の既知の同等物が、本明細書に記載される原理に従って方法を実施するために、当業者によって様々な組み合わせで用いられ得る。様々な要素、特徴、及び工程のうち、一部が具体的に含まれ、その他が多様な実施形態で具体的に除外される。

【０４５５】

本出願は、ある特定の実施形態及び実施例の文脈で開示されているが、本発明の実施形

態が、具体的に開示された実施形態を超えて、他の代替の実施形態並びに／又はそれらの使用及び修正及び同等物にまで広がることが、当業者によって理解されるであろう。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、本出願のある特定の実施形態を記載及び特許請求するために使用される成分の量、分子量、反応条件などの特性を表現する数は、いくつかの場合では、「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、特定の実施形態によって得られることが求められる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。いくつかの実施形態では、数値パラメータは、報告された有効桁数を考慮して、かつ通常の丸め技術を適用することによって解釈されるべきである。本出願のいくつかの実施形態の広い範囲を記載する数値範囲及びパラメータが近似値であるにもかかわらず、特定の実施例に記載される数値は、実行可能な限り正確に報告される。

【０４５７】

いくつかの実施形態では、本明細書の特定の実施形態を記載する文脈で（特に以下の特許請求の範囲のある特定の文脈で）使用される「ａ」及び「ａｎ」及び「ｔｈｅ」という用語、並びに類似の言及は、単数形及び複数形の両方を包含すると解釈され得る。本明細書の値の範囲の列挙は、その範囲内に入る各別々の値に個々に言及する簡潔な方法として機能することが単に意図される。本明細書に別段の指示がない限り、各個々の値は、あたかもそれが本明細書に個々に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別段の指示がない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施され得る。本明細書のある特定の実施形態に関して提供されるあらゆる例、又は例示的な言語（例えば、「など」）の使用は、本出願をより良く明らかにすることが単に意図され、別の方法で特許請求される本出願の範囲に制限をもたらさない。本開示又は特許請求の範囲で使用される場合、「別の」とは、別段の指定がない限り、少なくとも第２又はそれ以上を意味する。本開示で使用される場合、「など（ｓｕｃｈ　ａｓ）」、「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」、及び「例えば（ｅ．ｇ．）」という語句は、用語（「など（ｓｕｃｈ　ａｓ）」、「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」、又は「例えば（ｅ．ｇ．）」）の後に続くリストが、いくつかの例を提供するが、そのリストが、必ずしも完全に包括的なリストではないという点で、「～に限定されないが、例えば」を意味する。「含むこと」という用語は、「含むこと」という用語の後に続く項目が、追加の列挙されていない要素又は工程を含み得ること、すなわち、「含むこと」が、追加の列挙されていない工程又は要素を除外しないことを意味する。本明細書のいかなる文言も、本出願の実施に必須の任意の特許請求されていない要素を示すと解釈されるべきではない。

【０４５８】

ある特定の場合では、本明細書に開示される配列は、ＧＥＮＢＡＮＫ（登録商標）及びＳＷＩＳＳＰＲＯＴなどの公的に利用可能なデータベースに含まれる。別段の指示がない限り、又は明らかではない限り、かかる公的に入手可能なデータベースへの言及は、本出願の出願日時点でのデータベースの最新のバージョンへの言及である。

【０４５９】

別段の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される成分の量、反応条件などの特性を表現する全ての数は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、反対の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、現在開示されている主題によって得られることが求められる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。本明細書で使用される場合、値又は質量、重量、時間、体積、濃度、若しくはパーセンテージの量に言及する場合、「約」という用語は、開示された方法を実施するのに適切であるため、いくつかの実施形態では±２０％、いくつかの実施形態では±１０％、いくつかの実施形態では±５％、いくつかの実施形態では±１％、いくつかの実施形態では±０．５％、及びいくつかの実施形態では±０．１％の変動を包含することを意味する。

【０４６０】

本出願の好ましい実施形態が本明細書に記載される。これらの好ましい実施形態の変形は、前述の説明を読むと当業者に明らかになるであろう。当業者は、必要に応じてかかる変形を用いることができ、本出願は、本明細書に具体的に記載されている以外の方法で実施され得ることが企図される。したがって、本出願の多くの実施形態は、適用法によって許容されるとおり、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される主題の全ての修正及び同等物を含む。更に、本明細書に別段の指示がない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、その全ての可能な変形における上述の要素の任意の組み合わせは、本出願によって包含される。

【０４６１】

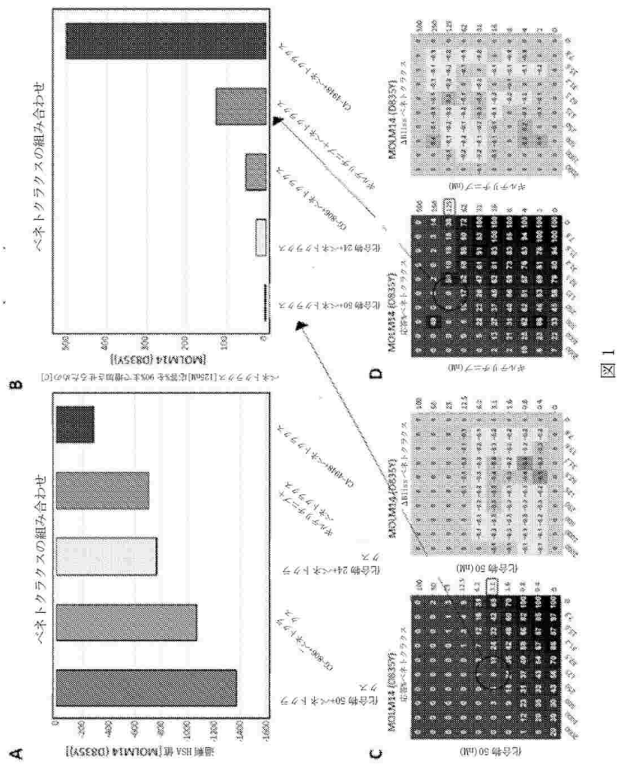
本明細書で参照される全ての特許、特許出願、特許出願の刊行物、及び他の資料、例えば、論文、本、仕様書、刊行物、文書、種々資料（ｔｈｉｎｇｓ）などは、全ての目的で参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれ、それらに関連する任意のプロセキューションファイル履歴、本文書と不一致である若しくは矛盾するそれら、又は本文書に現在若しくは後に関連する特許請求の範囲の最も広い範囲に関して限定的な影響を有し得るそれらのいずれかを除外する。一例として、組み込まれた資料のいずれかに関連する用語の説明、定義、及び／又は使用と、本文書に関連する用語の説明、定義、及び／又は使用との間に任意の不一致又は矛盾がある場合、本文書における用語の説明、定義、及び／又は使用が優先するものとする。

【０４６２】

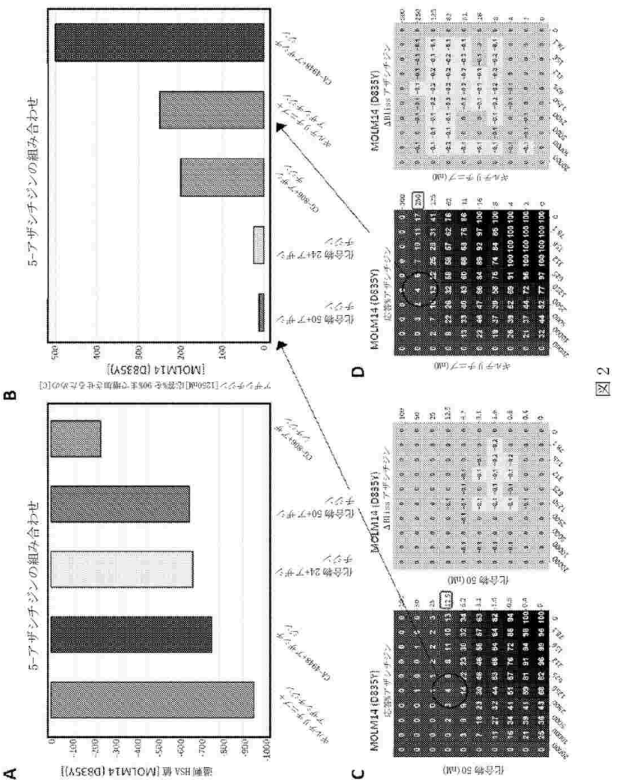
結論として、本明細書に開示される本出願の実施形態は、本発明の実施形態の原理の例示であることが理解されるべきである。用いられ得る他の修正は、本出願の範囲内であり得る。したがって、一例として、限定するものではないが、本出願の実施形態の代替の構成が、本明細書の教示に従って利用され得る。したがって、本出願の実施形態は、正確に示され、記載されるようなものに限定されない。

【図面】

【図１】



【図２】



【図３】

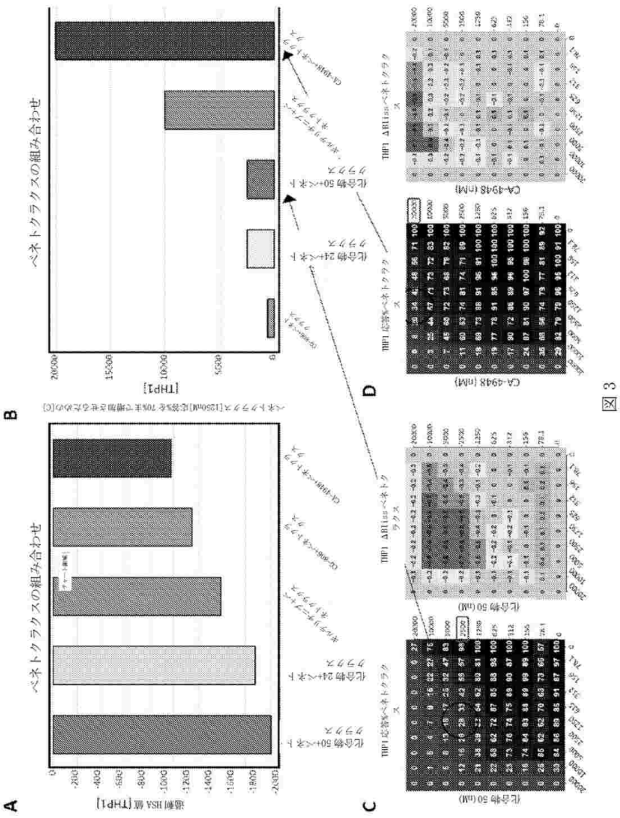


図３

【図４】

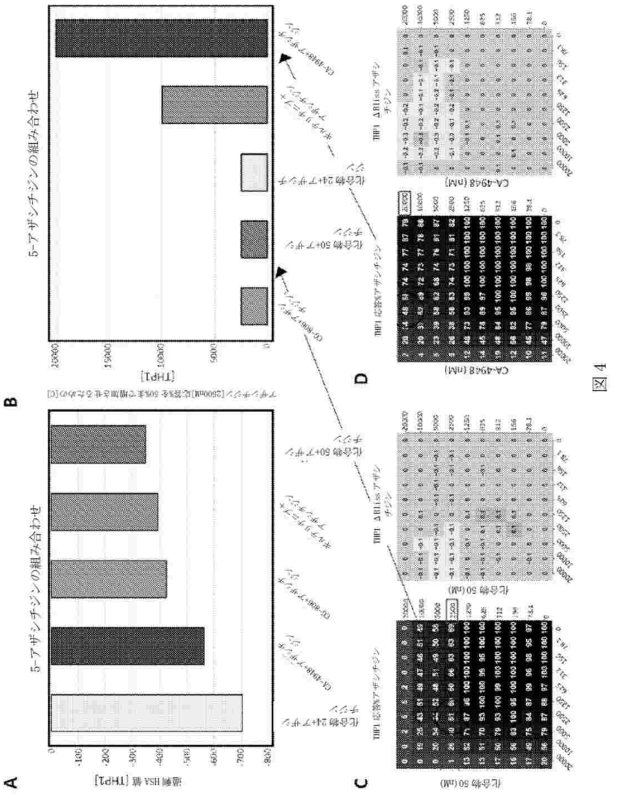


図４

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/38902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C07D 471/04; A61K 31/437; A61K 31/497; A61K 31/506; C07D 403/04 (2022.01)
ADD.

CPC - INV. C07D 471/04; A61K 31/497; C07D 403/04
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/076419 A1 (ALMIRALL, S.A., et al.) 30 June 2011; page 63, lines 5-15; page 116, lines 10-15	1
A	US 2017/0035881 A1 (ACERTA PHARMA B.V.) 9 February 2017; paragraph [0565]	1
A	US 2011/0144084 A1 (BRAGANZA, JF et al.) 16 June 2011; paragraph [0469]	1
A	US 2012/0190666 A1 (BODE, C et al.) 26 July 2012; paragraph [0212]	1
A	(MELGAR, K et al.) Overcoming adaptive therapy resistance in AML by targeting immune response pathways. Science Translational Medicine, Vol. 11, No. 508, 04 September 2019, doi:10.1126/scitranslmed.aaw8828, pages 1-33; page 28, figure 3A; page 29, figure 4A	1

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 October 2022 (08.10.2022)	NOV 22 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/38902

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-102
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I+ , Claims 1-6, 8-9, 11-12, 14-15, 17-18, 20-21, 23-24, 26-27, a compound of formula I, wherein A is N; D is N; E is N; at least one of A, D, and E is N; R1, R2 are each H; R6 is Ia; R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, and R14 are not chosen for m, n, o, p are 0, i.e., R6 is -C=NH (compound).

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/38902

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+ , Claims 1-6, 8-9, 11-12, 14-15, 17-18, 20-21, 23-24, 26-27, a compound of formula I, wherein A is N; D is N; E is N; at least one of A, D, and E is N; R1, R2 are each H; R6 is Ia; R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, and R14 are not chosen for m, n, o, p are 0, i.e., R6 is -C=NH (compound).

The compounds of Claim 1 are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they encompass the compound of formula I, wherein A is N; D is N; E is N; at least one of A, D, and E is N; R1, R2 are each H; R6 is Ia; R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, and R14 are not chosen for m, n, o, p are 0, i.e., R6 is -C=NH (first exemplary compound). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claim 1 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional compounds, with specified substituents for each Rx, and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected compound(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be the compound of formula II, wherein: A is CR5; D is CR4; E is N for at least one of A, D, and E is N; R1, R2, R4, and R5 are each H; R6 is Ib; R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29 and R30 are H; q, r, s, t, u, v, w, and x are 1, where q+r+s+t is at least 1, and where u+v+w+x is at least 1 (second exemplary compound).

Groups I+ share the technical features including a compound of formula I, II, or III. However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2011/076419 A1 (ALMIRALL, S.A., et al.) (hereinafter "ALMIRALL").

ALMIRALL discloses a compound of formula I (PREPARATION 21, or 2-(5-Fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-pyrrolidin-3-ylpyrimidin-4-amine; page 116, lines 10-15), wherein A is CR5, R5 is H (the hydrogen atom is attached to the C5 carbon atom of the pyrimidinyl ring of preparation 21; page 116, lines 10-15); D is CR4, R4 is H (the hydrogen atom is attached to the C6 carbon atom of the pyrimidinyl ring of preparation 21; page 116, lines 10-15); E is N (the N1 nitrogen atom is in the pyrimidinyl ring of preparation 21; page 116, lines 10-15); at least one of A, D, and E is N (E is N; page 116, lines 10-15); R1 is H (the hydrogen atom is attached to the C6 carbon atom of the imidazo[1,2-a]pyridinyl moiety; page 116, lines 10-15); R2 is halogen (the fluorine atom is attached to the C5 carbon atom of the imidazo[1,2-a]pyridinyl moiety; page 116, lines 10-15); R6 is Ia (the pyrrolidinyl ring is attached to the C4 carbon atom of the pyrimidinyl moiety through the amino bridge; page 116, lines 10-15); R7, R8 are not chosen for m is 0 (the C2 carbon atom is linked directly to the C3 carbon atom of the pyrrolidinyl ring, m is 0; page 116, lines 10-15); R9, R10, R11, R12, R13, and R14 are each H (two hydrogen atoms are attached to the C2, C4 and C5 carbon atoms of the pyrrolidinyl ring, m is 0; page 116, lines 10-15); n, o, p are each 1 (the C2, C4 and C5 carbon atoms are in the pyrrolidinyl ring; page 116, lines 10-15).

Since none of the special technical features of the Group I+ is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the ALMIRALL reference, unity of invention is lacking.

Claim 1 discloses formula Ib comprising moiety R28 and R29, where the claim language does not provide a description for the moiety R28, and where the claim language provides a description for two instances of the moiety R29, which renders the claim indefinite. For the purposes of this LOU, the first instance of the moiety R29 will be considered as the moiety R28 and the second instance of the moiety R29 will be considered as the moiety R29.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4985(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4985		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ

２．ＴＷＥＥＮ

ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ，アズ リプレゼンテッド バイ ザ セクレタリー，デパートメント オブ ヘルス アンド ヒューマン サービシーズ
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２０８９２ ベセスダ エグゼクティブ・ブールヴァード ６０１１，スイート ３２５

(71)出願人 520276671
クロメ セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国・オハイオ州 ４５２０８・シンシナティ・エドワーズ ロード ３５３６・スイート １００

(74)代理人 100107766
弁理士 伊東 忠重

(74)代理人 100070150
弁理士 伊東 忠彦

(72)発明者 ホイット，スコット，ブライアン
アメリカ合衆国 ２２２０９ バージニア州，アーリントン，ノース クイーン ストリート １５１５，ナンバー１２１７

(72)発明者 トーマス，クレイグ，ジョセフ
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイザースバーグ，リンズレード ストリート ７１１

(72)発明者 スターチナウスキー，ダニエル，ティー．
アメリカ合衆国 ４５２４３ オハイオ州，シンシナティ，サウス クリッピンガー ドライブ ８０５０

(72)発明者 ローゼンバウム，ジャン，スーザン
アメリカ合衆国 ４２５４１ オハイオ州，シンシナティ，ベニントン ドライブ ７７８１

(72)発明者 グラシア マルドナド，ガブリエル
アメリカ合衆国 ４５２１２ オハイオ州，シンシナティ，メープル アヴェニュー １８０８

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41